

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

*На правах рукописи*

**ДУДАРЬ**  
**Марина Вячеславовна**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
ТЕРПЕНОИДСОДЕРЖАЩЕГО РАСТИТЕЛЬНОГО  
СРЕДСТВА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
ПАРОДОНТИТА**

14.01.14 – стоматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
*Молоков Владислав Дмитриевич*

**Научный консультант:**

Заслуженный работник высшей школы РФ,  
доктор биологических наук, профессор  
*Васильева Людмила Сергеевна*

Иркутск – 2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Эффективность современных противовоспалительных методов лечения хронического пародонтита .....	11
1.2 Противовоспалительные свойства биологически активных веществ высших растений, применяемых в комплексном лечении хронического пародонтита .....	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1 Характеристика веществ и их растворов, используемых в исследовании .....	32
2.2 Экспериментальное исследование .....	34
2.2.1 Микробиологические методы .....	35
2.2.2 Модель экспериментального пародонтита .....	36
2.2.3 Распределение животных по группам .....	39
2.2.4 Морфологические методы .....	40
2.3 Способы применения испытуемых веществ на этапах лечения ХГП .....	41
2.4 Статистические методы исследования .....	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ...	44
3.1 Оценка антибактериальной активности растворов терпеноидсодержащего бальзама и хлоргексидина .....	44
3.2 Морфологическое исследование тканей пародонта при лечении экспериментального пародонтита раститель- ным средством, содержащим комплекс монотерпеноидов ...	46

3.2.1	Динамика экспериментального пародонтита у контрольной группы животных, не получавших медикаментозных воздействий . . . . .	46
3.2.2	Динамика лечения экспериментального пародонтита с применением УЗ-скейлинга с хлоргексидином и аппликациями хлоргексидинсодержащего геля . . . . .	58
3.2.3	Динамика лечения экспериментального пародонтита с применением УЗ-скейлинга с хлоргексидином и диализа раствора терпенсодержащего бальзама . . . . .	79
3.2.4	Динамика лечения экспериментального пародонтита с применением раствора терпенсодержащего бальзама для УЗ-скейлинга и диализа . . . . .	88
ГЛАВА 4	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ . . . . .	106
	ВЫВОДЫ . . . . .	127
	НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	128
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ . . . . .	129
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Успехи современной стоматологии в значительной степени определяются решением задач по поиску и внедрению в медицинскую практику новых лекарственных средств на основе природных соединений, обладающих выраженным преимуществом лечебного эффекта над нежелательными побочными явлениями, по сравнению с известными средствами.

Воспалительные заболевания, особенно инфекционной природы или сопровождающиеся вторичным инфицированием, до настоящего времени привлекают пристальное внимание многих исследователей ввиду недостаточной эффективности предлагаемых средств лечения, развития резистентности микроорганизмов или других нежелательных последствий (раздражающего и цитолитического действия, аллергических реакций и т.п.) [5, 67, 144]. В связи с этим, в настоящее время крайне важен поиск новых средств, обладающих противовоспалительным и бактерицидным действием с минимизированным риском побочных явлений.

Особое значение такие исследования приобретают в пародонтологии, которая признает воздействие на этиологические и патогенетические факторы (такие, как зубной камень, механически повреждающий мягкие ткани, и обсеменение раневой поверхности патогенными бактериями зубного налета) одним из важнейших и перспективных условий профилактики и лечения заболеваний пародонта [57, 120]. Исходя из этого, в обязательный алгоритм комплексного лечения пародонтита включена элиминация пародонтопатогенной микрофлоры, которую рекомендуется удалять из всех пародонтальных карманов и полости рта пациента в одно посещение [225].

Достаточно эффективным является разрушение и устранение биопленки, основанное на физико-механическом воздействии на поверхность корней зубов [5]. Единовременная ликвидация всех возможных микроценозов пародонтопатогенной микрофлоры обеспечивает отсутствие инфекции в пародонтальных карманах и таким образом предупреждает реинфицирование [225].

Вместе с тем, по данным литературы, после разрушения биопленки, например, ультразвуковым воздействием, она вновь полностью восстанавливается в течение непродолжительного периода времени, поэтому необходимо медикаментозное воздействие на пародонтальный микроценоз, которое максимально предотвращает образование биопленки, но при этом оказывает наименьшее негативное влияние на окружающие ткани и сапрофитную микрофлору [120]. В связи с этим, важным и актуальным аспектом проблемы становится выбор препаратов, обладающих фармакотерапевтическими эффектами, направленными на максимальную локализацию лечебных воздействий и минимизацию их травматичности, сокращение вторичной альтерации тканей и продолжительности острого воспаления, создания позитивных условий для репаративных процессов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Теоретико-методологическую базу для проведенного исследования составили труды И. О. Убашеева (1998), О. О. Янушевича (2016), А. И. Грудянова (2013) о роли биологически активных веществ, которые, в силу высокой поверхностной активности и проникающей способности, могут эффективно воздействовать на обмен веществ в клетках, стимулируя регенерацию тканей при воспалительных заболеваниях пародонта [33, 86, 141]. В последнее десятилетие показаны преимущества фармакофизиотерапевтических методов лечения болезней пародонта [26, 69, 258], сочетающих медикаментозные средства лечения, включая препараты растительного происхождения, с физиотерапевтическими воздействиями [65, 117, 234, 238], в том числе, с ультразвуком, обладающим противовоспалительным и регенерационным действием [46, 128, 160].

Среди препаратов растительного происхождения большую группу составляют терпенсодержащие средства, проявляющие многогранность свойств. Выявлены их эффекты: обезболивающий, ранозаживляющий, противовоспалительный, противоопухолевый, мембраностабилизирующий, ан-

тиэкссудативный, иммуномодулирующий, антимикробный, стимулирующий регенерацию тканей [47, 71, 78, 105, 150, 165]. Представленные данные литературы раскрывают широкие горизонты использования монотерпеноидов для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Все вышеизложенное дает основание считать своевременным и целесообразным изучение терапевтического действия терпенсодержащего средства, полученного из пихты сибирской, на динамику пародонтита, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности лечения пародонтита путем воздействия на воспалительный процесс терпенсодержащим растительным средством и выявление механизмов противовоспалительного и заживляющего действия этого средства в эксперименте.

Для реализации поставленной цели решались **четыре задачи:**

1. Оценить антибактериальную активность терпенсодержащего бальзама в сравнении с раствором хлоргексидина.
2. Изучить эффекты водных растворов терпенсодержащего бальзама и хлоргексидина на структуру тканей пародонта в острый период воспаления при экспериментальном пародонтите.
3. Исследовать и оценить действия терпенсодержащего бальзама, в сравнении с хлоргексидинсодержащим гелем, на репаративные процессы в пародонте при одинаковых условиях течения острого периода экспериментального пародонтита.
4. Проанализировать механизмы противовоспалительного и заживляющего действия комплекса монотерпеноидов, в сравнении с эффектами хлоргексидинсодержащих препаратов, применяемых на протяжении острого и репаративного периодов воспаления при экспериментальном пародонтите.

## **Научная новизна**

Получены доказательства антибактериального, противовоспалительного и регенеративного действия терпеноидсодержащего бальзама из пихты сибирской при экспериментальном пародонтите.

Приоритетными являются данные об отсутствии раздражающего или повреждающего действия терпеноидсодержащего бальзама на воспаленные ткани пародонта. Выявлена его способность уменьшать экссудацию и воспалительный отек, снижать лейкоцитарную инфильтрацию, ограничивать вторичную альтерацию тканей, устранять нарушения гемодинамики, ускорять репаративные процессы и восстановление структуры тканей пародонта.

В эксперименте доказаны лечебные свойства водного раствора бальзама, содержащего комплекс монотерпеноидов, и преимущества его применения в терапии пародонтита, а также возможность его использования в сочетании с ультразвуковым воздействием и трансмембранным диализом.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлен ряд лечебных эффектов бальзама, содержащего терпеноиды: антибактериальное действие, регресс лейкоцитарной инфильтрации, деструкции тканей и вторичной альтерации, стимуляция репаративных процессов, что является доказательством его способности повысить эффективность и качество лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Впервые в эксперименте разработан алгоритм фармакофизиотерапевтического способа лечения пародонтита с применением раствора бальзама, содержащего монотерпеноиды, в сочетании с ультразвуковым скейлингом и трансмембранным диализом (патент на изобретение № 2690433 от 06.04.2018 г. «Способ лечения пародонтита»).

Разработаны научно-практические рекомендации по использованию раствора терпенсодержащего бальзама для коррекции воспалительного процесса в пародонте.

## **Методология и методы исследования**

Исследования выполнены в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Объектом исследования являлись терапевтические эффекты бальзама, содержащего монотерпеноиды, при лечении пародонтита. Предметом исследования являлась динамика экспериментального пародонтита у 168 белых крыс. Теоретико-методологическую основу исследования составили учение о воспалении и система теоретических концепций (подходов) к лечению воспалительных заболеваний пародонта. Рабочая гипотеза исследования базируется на современных представлениях о патогенезе пародонтита и предполагает поиск эффективного антимикробного и противовоспалительного средства и усовершенствование методик локального воздействия на очаг воспаления в тканях пародонта. В исследовании использованы современные методы: морфологические (обзорная и гистохимическая окраски, морфометрия), микробиологические (определение антимикробной активности испытуемых препаратов).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Терпенсодержащий бальзам, полученный из пихты сибирской, не оказывает, в отличие от хлоргексидина, раздражающего действия на воспаленные ткани, обладает высокой антибактериальной активностью и быстрее купирует деструктивные процессы в пародонте при экспериментальном пародонтите.
2. Использование бальзама, содержащего монотерпеноиды, в острый и репаративный период пародонтита снижает вторичную альтерацию тканей, лимитирует экссудацию и лейкоцитарную инфильтрацию, устраняет нарушения гемодинамики и ускоряет репаративную регенерацию тканей пародонта.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание проведенного исследования соответствует пункту 2 паспорта специальности 14.01.14 «Стоматология»:

п. 2 Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала и использованием современных методов исследования (морфологических, микробиологических), адекватных поставленным задачам. Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с принципами доказательной медицины. План исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (протокол от 27.11.2013 г.).

Результаты диссертационного исследования представлены на научной конференции, посвященной 95-летию организации ИГМУ (Иркутск, 2014 г.), VII научно-практической конференции «Современная стоматология: актуальные вопросы и перспективы развития» (Иркутск, 2014 г.), научно-практической конференции СТАР «Современная стоматология: актуальные вопросы и перспективы развития» (Иркутск, 2015 г.), VIII региональной научно-практической конференции «Теория и практика современной стоматологии» (Иркутск, 2017 г.), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы практической стоматологии» (Иркутск, 2018 г.).

Апробация работы проведена на заседании кафедры терапевтической стоматологии (протокол № 9 от 22.03.2019 г.), совместном заседании проблемных комиссий ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России «Общая патология, морфология, физиология, фармакология» и «Стоматология» (протокол № 3 от 19.06.2019 г.).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО «СВФУ имени М.К. Аммосова» Минобрнауки

России и кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Диссертантом проведен обзор современных научных литературных данных по теме исследования. Автором лично, в соответствии с дизайном диссертационного исследования, сформированы группы лабораторных животных, выполнены экспериментальные исследования, проведена статистическая обработка результатов исследования, выполнено написание статей и тезисов докладов, диссертации и автореферата.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение № 2690433 от 06.04.2018 г. «Способ лечения пародонтита».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 159 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 40 рисунками, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 272 источников, из них 161 на русском и 111 – на иностранных языках.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Эффективность современных противовоспалительных методов лечения хронического пародонтита

Лечение заболеваний пародонта, согласно современным стандартам, должно быть комплексным и максимально индивидуализированным. Дифференцированный подход обусловлен вариабельностью этиологии и патогенеза заболевания у каждого конкретного пациента, разной степенью выраженности воспалительных, деструктивных и дистрофических изменений в тканях. Таким образом, для каждого больного составляется персональный план комплексной терапии, включающий местные лечебные мероприятия и общее воздействие на организм [11, 19, 103, 129, 131, 152, 155].

Комплексная терапия призвана воздействовать на причину заболевания, звенья патогенеза и симптоматические проявления, что подразумевает использование различных по назначению средств, их комбинаций и способов для достижения целей лечения [18, 34, 13, 30, 40, 49, 157, 170, 196, 242].

Традиционно комплексное лечение ХГП подразделяют на этиотропное, патогенетическое и поддерживающее – саногенетическое [30, 31, 33, 50, 136, 200, 227, 246, 271]. Для каждого вида лечения имеются собственные методы (медикаментозные, хирургические, ортопедические, физиотерапевтические) которые являются взаимодополняющими компонентами комплексной терапии [82, 118, 119].

Хирургические методы лечения условно подразделяют на три группы:

- операции, направленные на ликвидацию пародонтального кармана;
- операции, устраняющие факторы, способствующие развитию патологии пародонта (пластика уздечек губ, коррекция мелкого преддверия и т.д.);
- операции, ликвидирующие отдельные симптомы заболевания (гингивотомия при пародонтальном абсцессе, гингивэктомия при гипертрофии десневого края и т.д.) [4, 40, 126, 127, 135, 167, 190].

Ортопедические методы лечения направлены на восстановление равновесия в физиологической системе: пародонт – окклюзионная поверхность – жевательные мышцы – височнонижнечелюстной сустав [39, 104, 131, 135, 136, 237], что осуществляется путем устранения или ослабления функциональной перегрузки пародонта.

Этиотропная терапия заболеваний пародонта нацелена на устранение причинных факторов. Она включает: мероприятия по устранению кумуляционного фактора для патогенной флоры (удаление зубных отложений; устранение некачественных пломб и протезов, восстановление контактных пунктов, коррекция аномалий положения зубов и прикуса); мероприятия для ликвидации окклюзионной травмы и функциональной перегрузки отдельных групп зубов (рациональное протезирование, избирательное пришлифовывание, применение ортодонтических конструкций); мероприятия по уменьшению / устранению патогенного воздействия на пародонт общесоматических заболеваний органов и систем (лечение соответствующими специалистами, устранение вредных привычек) [19, 29, 40, 42, 68, 18, 192, 201, 214, 257].

Бактериальный компонент считается основным фактором в развитии воспалительных заболеваний пародонта, поэтому антимикробная терапия играет ведущую роль в лечении пародонтита [6, 14, 27, 30, 31, 33, 48, 49, 56, 64, 131, 136, 153, 154, 168, 173, 228, 235, 240, 264, 271]. С целью воздействия на патогенную микрофлору в пародонтологии используются препараты разных групп: антисептики, антибиотики, сульфаниламиды, нитроимидазолы, бактерицидные препараты растительного происхождения [87].

К антисептикам относится большое количество веществ разного строения: галогенсодержащие средства, окислители, красители, детергенты, производные нитрофурана. Эти препараты обладают широким спектром антибактериальной активности, для них не характерно избирательное действие. Антисептические средства нередко проявляют побочное действие, являясь окислителями, детергентами, аллергенами, могут выступать

в роли дополнительного травмирующего фактора для воспаленных тканей. В пародонтологической практике широко используют хлоргексидина биглюконат [96, 99, 162, 176, 178, 180, 186, 191, 205, 272, 218, 261, 267, 268], мирамистин, этакридина лактат, листерин, триклозан, калия перманганат, перекись водорода [30, 36, 115, 145, 155, 183, 194, 238, 255, 264], препараты нитрофуранового ряда (фурацилин, фуразолидон, фурагин, «Нивуцин») [7, 30, 131, 212].

Антибиотики (эритромицин, грамицидин, тетрациклин, линкомицин, доксициклин, цефалоспорин, рондомицин, азитромицин, амоксиклав и др.) давно и успешно применяют для устранения пародонтопатогенной микрофлоры. Известно множество схем приема антибактериальных препаратов для лечения пародонтита, в том числе и в комбинации с другими средствами (НПВС, противопротозойные) [30, 59, 74, 102, 154, 228, 230]. Наряду с высокой антибактериальной активностью, эти препараты обладают широким спектром побочных эффектов: дисбактериоз, грибковые поражения, аллергические реакции, гемато-, нефро-, ототоксическое действие и др. Антибиотики должны использоваться с учетом чувствительности микрофлоры, с точным соблюдением дозировки, кратности приема и длительности курса, по строгим показаниям: гноетечение, абсцедирование, свищи, быстро прогрессирующая форма пародонтита, язвенно некротический гингивит, общая интоксикация организма, до и после хирургического вмешательства и др. [56, 74, 139, 152, 158].

Сульфаниламиды (сульфацил-натрий, сульфален, ингалипт) проявляют бактериостатическое действие в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, хламидий, простейших. Побочное действие этих препаратов: аллергические реакции, лейкопения, нарушение функции почек, дерматиты. Сульфаниламиды показаны при язвенном гингивите, обострении хронического пародонтита, сопровождающемся гноетечением, до и после хирургических операций на пародонте [86, 91, 131].

Противопротозойные препараты (метронидазол, трихопол, «Метрагил дента») производные 5-нитроимидазола проявляют антибактериальное действие в отношении простейших, усиливают поступление в воспалительный очаг циркулирующих лейкоцитов, которые препятствуют прикреплению к тканям повреждающих агентов [33, 83, 202]. Благодаря избирательному подавлению анаэробной микрофлоры под действием противопротозойных средств, увеличивается популяция аэробов, поэтому применение этих препаратов целесообразно в комбинации с другими антибактериальными препаратами (антисептиками, антибиотиками, сульфаниламидами). Известны такие побочные эффекты противопротозойных средств, как: диспепсия, дисбактериоз, лейкопения. Данные препараты назначаются при язвенно-некротических процессах в пародонте, гноетечении и абсцедировании.

Большое значение в терапии болезней пародонта имеет не только выбор лекарственного средства, но и способ местного введения препарата, что обосновано структурными особенностями органов полости рта [18, 31, 34, 131, 135, 136]. Из данных литературы известно, что достаточно эффективным является способ введения препаратов в пародонтальные ткани путем трансмембранного диализа, который основан на процессах диффузии и конвекции веществ через полупроницаемую мембрану и применяется в стоматологии сравнительно недавно [53, 73, 89, 91, 140, 161].

В научных исследованиях Б.С. Гракова [25], О.И. Тирской [138, 139], А. Н. Молчанова [91] показано, что введение антибиотика с помощью трансмембранного диализа позволяет создать его концентрацию в очаге воспаления, превышающую таковую при капельном орошении раны или при обкалывании очага этим же препаратом. Другие авторы (Е. М. Казанкова [53], И. В. Томило [140]) доказали высокую эффективность терапии пародонтита при введении лекарственных средств (антибиотиков, глицина, витаминов) с помощью трансмембранного диализа. Однако при использовании этого спо-

соба необходимо учитывать размер молекул действующего вещества и пор полупроницаемой мембраны [73].

Вместе с тем, огромным преимуществом трансмембранного способа введения препаратов является удаление из раневого очага продуктов метаболизма, за счет обратного осмоса. Метаболиты затягивают течение воспалительного процесса, приводят к его хронизации, за счет развития вторичной альтерации и подавления процессов восстановления [25, 89].

Таким образом, трансмембранный диализ позволяет создать максимально эффективную концентрацию лекарственных веществ в очаге воспаления и одновременно удалять из воспалительного очага конечные продукты метаболизма, низко- и среднемолекулярные продукты распада тканей, сохраняя факторы регенерации и защиты организма от инфекции.

Патогенетическая терапия осуществляет воздействие на патогенетические звенья воспалительно-деструктивного процесса в пародонте [28, 40, 49, 74, 90, 18, 135, 136, 200, 233, 244, 265]. По мнению Л. М. Цепова, А. И. Николаева, Е. А. Михеевой: «...патогенетическая терапия может включать: ингибирование лизосомальных ферментов, снижение активности гистамина, кинина, простагландинов, уменьшение экссудации, отека, нормализацию сосудисто-тканевой проницаемости, воздействие на микроциркуляторное русло, улучшение обменных процессов, нормализацию функции фагоцитов, снижение гипоксии, уменьшение активности свободно-радикального окисления, снижение ацидоза и интоксикации, дегградации соединительной ткани. Элементом патогенетической терапии является метаболическая, а также воздействие на механизмы неспецифической противoinфекционной защиты» [155].

В патогенетической терапии с целью устранения микроциркуляторных нарушений часто применяют гепарин – антикоагулянт прямого действия. Гепарин, действуя на адгезию и агрегацию тромбоцитов, уменьшает вязкость крови, ускоряет ее ток, снижает активность гиалуронидазы, умеренно расширяет сосуды и уменьшает их проницаемость, стимулированную бради-

кинином, гистамином и пр. [61, 83, 131, 253]. Являясь антикоагулянтом, гепарин может усиливать кровоточивость десен при заболеваниях пародонта, что является нежелательным эффектом, ограничивающим его применение.

В лечении воспалительных заболеваний пародонта применяются стероидные противовоспалительные средства – глюкокортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон), которые, являясь синтетическими аналогами гормонов коры надпочечников, оказывают действие на все фазы воспаления – альтерацию, экссудацию и пролиферацию. Эти препараты обладают противовоспалительным, антиаллергическим, десенсибилизирующим, иммунодепрессивным и антитоксическим действием, которое полностью сохраняется при местном применении на слизистые оболочки [56, 83, 131, 135, 136]. Широкое использование глюкокортикоидов ограничивается их побочными эффектами: угнетающим действием на репаративные процессы, развитием атрофии слизистой оболочки и синдрома отмены при их длительном применении. Эти препараты целесообразно назначать при гипертрофическом гингивите и при острых стадиях пародонтита [155].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (бутадион, индометацин, димексид), оказывают противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее действие, широко применяются для лечения гингивитов и пародонтитов. Эти препараты оказывают влияние на фазы экссудации и пролиферации, нормализуя проницаемость капилляров и микроциркуляцию, уменьшая выработку медиаторов воспаления и стабилизируя лизосомальные мембраны. Вместе с тем, НПВС обладают цитотоксическим действием и могут вызывать аллергические реакции [56, 74, 83, 136, 155].

Накоплен обширный опыт применения протеолитических ферментов (трипсина, химотрипсина, химопсина, лизоамидазы и др.) в комплексном лечении язвенного гингивита и пародонтита, сопровождающегося гноетечением или абсцедированием. При местном применении эти препараты вызывают лизис пептидных связей в молекуле белка, разрушая некротически изменен-

ные ткани и экссудат, тем самым оказывая противовоспалительное и противоотечное действие [54, 131, 239, 254].

Недостатком протеолитических ферментов является быстрая инактивация их в присутствии биологических жидкостей: гноя, крови, помимо этого данные вещества не способны расщеплять коллаген, поэтому полностью очистить воспалительный очаг этими средствами невозможно [56, 83, 131].

Сорбенты (гелевин, дигиспон) выводят из очага воспаления патогенную микрофлору, токсины, продукты распада тканей, обеспечивая противоотечное, дезинтоксикационное, антимикробное, антиоксидантное и противовоспалительное действие [83, 115]. Однако эти препараты быстро утрачивают свои сорбционные свойства при наличии гнойного отделяемого, поэтому эффективнее их сочетать с антибактериальными средствами [155].

Саногенетическая терапия – использование средств, усиливающих защитно-приспособительные механизмы пациента, стимуляцию регенерации: общеукрепляющее лечение (витамины и др.); стимуляция коллагеногенеза и остеогенеза; повышение реактивности организма; специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация; иммунокорректирующая терапия [56, 64, 94, 18, 133, 174, 216, 220, 249, 252]. Согласно исследованиям Е.М. Казанковой, эффективное купирование острой фазы воспалительного процесса в пародонте обеспечивается совместным применением трансмембранного диализа комплекса витаминов и магнитотерапии [53].

В последние годы широко разрабатываются немедикаментозные методы лечения заболеваний пародонта, в связи с растущей устойчивостью микроорганизмов к лекарственным препаратам и высокой частотой аллергических реакций.

Перспективным направлением в пародонтологической практике является применение фагопрепаратов. Е. А. Бондаренко [15] показала эффективность лечения хронического пародонтита с использованием бактериофагов (вирусы бактерий). Бактериофаги с их высокой специфичностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам способны выборочно разру-

шать только пародонтопатогенные бактерии, в отличие от антибактериальных средств, которые воздействуют и на нормальную микрофлору полости рта, нарушая ее естественный микробиоценоз. Кроме того, к бактериофагам не развивается резистентность микроорганизмов [15, 166, 226].

Из литературных данных известно о применении озонотерапии для лечения заболеваний пародонта. Медицинский озон обладает бактерицидным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, противогипоксическим, детоксикационным и антиоксидантным свойствами. Вместе с тем, небольшое число побочных эффектов (аллергические реакции) и противопоказаний (кровотечения, заболевания крови, гипертиреоз) к озонотерапии открывает широкие перспективы применения данного средства в пародонтологии [12, 20, 43, 62, 215].

Из вышесказанного понятно, что постоянно увеличивается арсенал средств и способов терапии воспалительных заболеваний пародонта. Наряду с этим, большинство из известных препаратов, помимо клинических эффектов, обладает отрицательными свойствами. Это аллергизирующее действие и образование устойчивых штаммов микроорганизмов – у антибиотиков [11, 63, 131], возможное угнетающее действие на ткани пародонта и его защитные механизмы – у антисептиков [56, 86, 131], угнетение барьерной функции фибробластов и отсутствие стимулирующего влияния на регенераторные процессы – у гормональных средств [81, 131, 152]. Применение данных препаратов требует учета чувствительности микроорганизмов и переносимости их организмом.

В связи с этим актуален поиск других средств (в том числе, растительных), обладающих сравнимой с антибиотиками антибактериальной активностью, способных стимулировать (оптимизировать) репаративные процессы и поддерживать полученные терапевтические эффекты, продлевая период ремиссии.

Для повышения эффективности комплексного лечения патологий пародонта широко применяются физиотерапевтические методы: вибромассаж,

вакуум-массаж, гидромассаж антисептиками, электрофорез, дарсонвализация, флюктуоризация, диадинамофорез, УФ-облучение, ультрафонофорез, ультразвуковая терапия, аэрозольтерапия, гелий-неоновый лазер, УВЧ-терапия и др. [121, 132, 172]. В настоящее время получены отличные результаты при использовании диодных лазеров в терапии пародонтологических заболеваний (Twilite от BIOLASE Technology, SIRO Laser Advance, Picasso Lite). Лазерные аппараты позволяют провести деконтаминацию пародонтальных карманов, а также большинство малоинвазивных хирургических вмешательств на пародонте [44, 63, 70, 198, 235, 243]. Высокую степень эффективности в этиопатогенетическом лечении заболеваний пародонта демонстрирует метод антибактериальной фотодинамической терапии [26, 45, 69, 106, 114, 147, 164, 169, 175, 188, 207, 209, 211, 217, 221, 224, 229, 238, 247, 250, 269].

Важнейшими и неотъемлемыми этапами лечебных мероприятий при ХГП является профессиональная гигиена и кюретаж пародонтальных карманов [32, 40, 113, 122, 146]. Целью кюретажа является ликвидация пародонтальных карманов. Для этого производится удаление поддесневых зубных отложений, распавшихся тканей, грануляций, вегетирующего эпителия, пораженного цемента из пародонтальных карманов. Тем самым создаются условия для репаративной регенерации тканей пародонта [28, 34, 74, 131, 167, 210, 214, 248, 234, 259, 260].

В стоматологической практике кюретажу пародонтальных карманов предшествует скейлинг – удаление над- и поддесневых отложений. Скейлинг осуществляется с применением ручных и электрических инструментов: звуковых скейлеров и ультразвуковых аппаратов (магнитострикционные и пьезоэлектрические) [8, 31, 46, 74, 93, 103, 18, 122, 128, 135, 136, 163, 185, 187, 191, 195, 197, 223, 236, 243, 262, 266].

В настоящее время ультразвук (УЗ), благодаря своему многостороннему действию, нашел широкое применение в разных областях медицины, в том числе и в стоматологии [49, 63, 113, 142, 160, 203]. Современные ультра-

звуковые аппараты, не имея повреждающего действия, обладают рядом положительных эффектов на биологические ткани:

– дегазирующий эффект – способность изменять рН в сторону алкалоза. Ультразвук повышает в клетках уровень поглощения кислорода, а углекислоты – снижает, предупреждает образование азотистой кислоты, которая образуется в результате белкового обмена и способна воздействовать на генетический код клетки, тем самым вызвать мутацию [131, 160, 187];

– деконгестивный (противоотечный) эффект – увеличение проницаемости клеточных мембран, восстановление тканевых дренажных систем, обратимая деполимеризация гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов [31, 40, 18, 177];

– изменяется биоструктура белка, упорядочивается система водородных связей, освобождаются высокоактивные радикалы, ионы, гормоны биологически активные вещества [160];

– изменяется скорость диффузии разнообразных веществ [160];

– влияет на состояние ферментативных систем и др. [46, 131, 192, 242].

В многочисленных исследованиях показаны противовоспалительный, обезболивающий, бактерицидный, бактериостатический, стерилизующий, противовирусный эффекты низкочастотного ультразвукового воздействия [31, 142, 152]. Известно положительное влияние ультразвука на регенераторные процессы в эпителии, а также иммунологические процессы в тканях. В ранние сроки после озвучивания увеличивается содержание В-лимфоцитов, перестраивается клеточное звено иммунной системы, сопровождаясь увеличением количества Т-лимфоцитов и миграцией лейкоцитов. Таким образом, ультразвук оказывает выраженное иммуномодулирующее действие [46, 142, 160].

Благодаря большому арсеналу положительного воздействия на организм, ультразвук применяется в разных областях медицины. По данным С.С. Казанкова [64, 92, 107], сочетанное применение ультразвукового воздействия и терпенсодержащего препарата для терапии длительно незажи-

вающих ран ускоряет купирование экссудативно-деструктивных процессов и стимулирует эпителизацию, за счет быстрой и полной элиминации бактерий из глубоких участков тканей на раневую поверхность и потенцирования ранозаживляющего действия препарата с помощью ультразвуковой кавитации.

Ультразвук нашел широкое применение в стоматологической практике [122, 135, 136, 256]. УЗ-аппараты в комплексе с противовоспалительными средствами применяют для физиотерапевтического лечения при патологиях мягких тканей, после удаления зубов или имплантации. Таким способом удается сократить период реабилитации, быстро справиться с воспалительным процессом, болью, предотвратить осложнения, местно улучшить кровоснабжение [13, 128, 126, 146]. Необходимо отметить, что наиболее часто в стоматологии ультразвук применяется для удаления наддесневых и поддесневых зубных отложений.

Удаление зубных отложений ультразвуковым способом (ультразвуковой скейлинг) является максимально щадящим по отношению к твердым тканям зуба и пародонту. Вместе с тем, этот метод менее трудоемкий и энергозатратный, чем механический ручной способ, с использованием кюрет и скейлеров.

В настоящее время большой популярностью среди стоматологов пользуются пьезоэлектрические ультразвуковые (УЗ) аппараты, принцип воспроизведения вибраций в которых основан на растяжении кристаллов кварца в поле переменного электрического тока. Все УЗ аппараты оснащены системой подачи воды, рабочим наконечником и набором насадок разной формы и размеров. Движение рабочей части насадки линейное или возвратно-поступательное, что делает активным обе ее боковые стороны, обеспечивая атравматичность манипуляции [122, 160, 199, 241].

Ультразвуком скейлинг осуществляется за счет механизмов механической обработки, ирригации, кавитации и акустической турбуленции, которые позволяют удалять отложения как в зоне контакта с наконечником, так и на

небольшом расстоянии от него [26, 40, 46, 18, 146, 152, 160, 171, 189]. Кроме того, вышеперечисленные механизмы обеспечивают ряд терапевтических эффектов, которые оказывают лечебное воздействие на ткани пародонта и проявляются в виде местных и общих реакций тканей и организма в целом [96, 122, 146, 160, 204].

Ультразвук обладает бактерицидным, противовоспалительным, противоотечным, метаболическим, анальгетическим и спазмолитическим действием. Под действием ультразвуковых колебаний усиливается обмен веществ, активируются ферментные системы, увеличивается проницаемость клеточной мембраны, освобождаются биологически активные вещества, происходит своего рода «клеточный микромассаж» [146, 160]. Кроме того, ультразвуковое воздействие активно стимулирует кровоток, что обеспечивает кислородное насыщение и обогащение питательными веществами «озвучиваемых» тканей и способствует увеличению скорости окислительно-восстановительных реакций и обменных процессов в целом [92].

Благодаря огромному числу биологических и терапевтических эффектов ультразвука открываются широкие возможности его применения в процессе ультразвукового скейлинга в синергизме с лечебным веществом, которое поступает из резервуара аппарата, как для охлаждения, так и для усиления бактерицидного действия ультразвуковой обработки, и под влиянием ультразвуковых колебаний не разрушается.

Действие дистиллированной воды, применяемой наиболее часто с этой целью, ограничено лишь охлаждением тканей. В ультразвуковых аппаратах для орошения обрабатываемых тканей часто применяют растворы антисептиков (хлоргексидин, перекись водорода), которые, как обсуждалось выше, обладают хорошим антибактериальным действием, но имеют побочные эффекты. Становится очевидным, что не все возможности этих аппаратов использованы, так как в качестве орошающей жидкости представляется весьма перспективным применение растворов веществ, облада-

ющих не только антибактериальными свойствами, но и другими лечебными эффектами.

С учетом вышеизложенного, актуализируется поиск лекарственных веществ, которые, во-первых, способны оказывать бактерицидное, противовоспалительное, протекторное, ангиостимулирующее и регенеративное действие, во-вторых, не имеют побочных эффектов, в-третьих, пригодны для их применения в качестве орошающей жидкости в ультразвуковых аппаратах.

## **1.2 Противовоспалительные свойства биологически активных веществ высших растений, применяемых в комплексном лечении хронического пародонтита**

Ведущая роль в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта принадлежит эффективной фармакотерапии, при этом следует учитывать, что лекарственные препараты, полученных химическим путем, часто обладают побочными нежелательными действиями, могут вызывать аллергические реакции, кроме того, большинство известных средств достаточно быстро инактивируются в условиях влажной, биологически активной среды ротовой полости. Поэтому актуальной задачей современной пародонтологии является поиск новых лекарственных средств, повышающих эффективность местного противовоспалительного лечения пародонтита.

Широкий интерес для исследований представляют средства природного происхождения [116, 159], благодаря разнообразию своих фармакологических эффектов: противовоспалительный, обезболивающий, антимикробный, антиоксидантный, десенсибилизирующий, ранозаживляющий, кровоостанавливающий и др. Наряду с этим лекарственные препараты растительного происхождения менее токсичны, хорошо переносятся пациентами различного возраста, редко вызывают нежелательные побочные реакции со стороны организма [116, 131, 143].

Растительные средства в своем составе содержат широкий спектр биогенных веществ, витаминов, микроэлементов, эфирных масел, за счет чего обладают выраженным терапевтическим эффектом и более «мягким» физиологическим действием на ткани [116]. Высокая терапевтическая эффективность, отсутствие токсичности препаратов растительного происхождения позволяют широко применять их в стоматологической практике.

Стоматология имеет длительный опыт местного применения отваров и настоев отдельных растений (ромашки, коры дуба, шалфея, зверобоя, крапивы, мать-и-мачехи, тысячелистника, календулы и др.), а также готовых фитопрепаратов «Стоматофит», «Хлорофиллипт», «Сангвинарин», «Ромазулан», «Ротокан», «Мараславин», «Инсадол», «Кератопластические пластины ЦМ» и др. [65, 74, 116, 123, 131, 135, 145].

Интерес для многих исследователей представляет антиоксидантный эффект ряда растений. Антиоксиданты проявляют иммуностимулирующие свойства за счет способности предупреждать или замедлять скорость активации индуцированных свободнорадикальных реакций, а также частично устранять повреждения, вызванные избытком свободных радикалов [63, 251].

Известно много работ, в которых авторы обосновывают патогенетическую целесообразность применения антиоксидантов растительного происхождения в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта [40, 60, 74, 124, 131, 136, 222, 263, 270]. Это дает основание включать препараты шиповника, «Траумель-С», элеутерококка и других растительных средств с антиоксидантным эффектом в схему комплексной терапии заболеваний пародонта [44, 85, 131].

Следует учитывать, что при длительном и многократном приеме эндогенных антиоксидантов ослабляется собственная антиоксидантная защита организма, так как клеткам нет необходимости ее усиливать. Вместе с тем, нерациональный прием этих препаратов может снижать лабильность клеточных мембран, негативно отражаясь на основных клеточных функциях – пе-

редвижения, фагоцитоза, синтеза компонентов, восстанавливающих структуру поврежденных молекул. Доказано, что кратковременное применение антиоксидантов растительного происхождения достаточно эффективно для лечения заболевания, а также не нарушает работу собственной антиоксидантной защиты организма и не ослабляет выполнение клеточных функций [74, 123, 131].

В настоящее время общеизвестно об антибактериальной активности природных фитонцидов, терпеноидов, алкалоидов, фенольных соединений. [159, 177, 180]. Лекарственные средства растительного происхождения нашли широкое применение в стоматологии, тем не менее, до сих пор идет постоянный поиск новых соединений, оригинальных по составу и фармако-терапевтическому эффекту [3, 4, 124].

Растительные препараты воздействуют и на грамположительные, и на грамотрицательные микроорганизмы, проявляя тем самым широкий спектр антибактериальной активности. Биологически активные вещества (БАВ) растений устойчивы и незначительно теряют свою активность в биологических средах организма, не вызывают резистентности к ним патогенной микрофлоры [58, 84, 85, 88]. Доказано, что БАВ высших растений отличаются многообразием биологического действия, за счет многокомпонентного состава и комбинаций действующих веществ [80, 111]. Множество растительных средств, оказывающих противовоспалительное действие, часто обладают антибактериальной, десенсибилизирующей и иммуномодулирующей активностью, что обеспечивает купирование инфекционных воспалительных процессов, без дополнительного воздействия антисептиков и/или антибиотиков. Во всем мире проводятся комплексные исследования, как индивидуальных БАВ, так и многокомпонентных препаратов, идет целенаправленный поиск эффективных противовоспалительных средств среди лекарственных растений [61, 75, 141, 171, 179, 181, 182, 193].

БАВ растений разнообразны по своей химической структуре и разделены на несколько групп: алкалоиды, гликозиды, сапонины, таниды, терпеноиды, фенольные соединения, эфирные масла и др. Растения получают название в зависимости от преимущественного содержания тех или иных соединений, алкалоидоносных, флавоноид-содержащих и т.п. [23].

Противовоспалительные эффекты алкалоидов как правило обусловлены стимуляцией коры надпочечников, некоторые алкалоиды по своей активности в 2–3 раза превышают амидопирин [24].

Флавоноиды являются самой многочисленной группой фенольных соединений, которые оказывают антибактериальное и противовоспалительное действие. Эти вещества не токсичны, обладают разнообразными биологическими свойствами. Флавоноиды способны снижать проницаемость и хрупкость кровеносных капилляров, благодаря одному из главных своих эффектов – Р-витаминной активности [23, 60, 159].

Терпеноиды – это углеводороды и их производные, они представляют многочисленную группу БАВ растений с огромным арсеналом терапевтических эффектов. Основу химической формулы терпеноидов составляют изопреновые группы ( $C_5H_8$ ), в зависимости от количества групп выделяют моно- ( $C_{10}H_{16}$ ), ди-, сексви-, три-, тетра- и политерпеноиды, которые могут иметь циклическое и ациклическое строение [98].

Лечебные свойства природных терпеноидов, синтезируемые различными растениями, достаточно широко известны. Терпеноиды по своим биологическим эффектам превосходят все известные классы природных соединений с установленной химической структурой. Все основные типы монотерпеноидов в большом количестве содержатся в смоле хвойных растений [137]. Смола и эфирные масла, полученные из хвойных растений (пихта сибирская, сосна, кедр и др.), являются важным источником синтеза БАВ, благодаря высокому содержанию в них соединений из группы терпеноидов [97, 98, 137, 245]. Огромное число исследователей занимается изучением антибактериальной активности терпенов [181, 182, 193, 206, 231].

По данным О.Н. Немировского [97] соединения терпеноидов обладают такими биологическими эффектами, как: противовирусный, антимикробный, антигельминтозный, антисептический, противоопухолевый, гипотензивный, диуретический, обезболивающий, противовоспалительный, раздражающий. Потенциал биологического влияния данных веществ распространяется равномерно и не имеет узкоспецифического действия.

Из литературных данных известно, что противовоспалительными свойствами обладают как индивидуальные терпеноиды, так и комплексы терпеновых соединений. Показано выраженное противовоспалительное действие эфирного масла лаванды, равное по активности смеси витамина В и гидрокортизона, далее по убывающей располагаются: хвойное масло, ажгон, лавровое масло, масло монады, изоэвгенол, масло базилика [98, 171, 179]. Кроме того, эфирные масла лаванды и монады проявляют активный противовоспалительный эффект при воспалении, вызванном инфекционными агентами [97, 98]. В процессе исследования действия терпеноидов в очаге воспаления установлено, что, эвкалиптовое, бархатцевое, фенхелевое и гераниевое эфирные масла, увеличивают проницаемость воспалительного барьера до 30 %.

Терпеновые фракции и эфирные масла полыни и тысячелистника обладают высокой противовоспалительной активностью, оказывают выраженное антиэкссудативное действие, снижающие проницаемость капилляров и противоотечный эффект [80, 97, 171, 208, 219, 245].

В работах многих исследователей показано влияние препаратов, полученных из игл пихты сибирской, на проницаемость клеток кожи, кровеносных капилляров, фагоцитарную активность [35, 58, 75, 88]. Доказан антиэкссудативный, противовоспалительный эффект терпеноида –  $\alpha$ -пинена, являющегося основным компонентом эфирного масла хвойных растений [35, 58, 78, 100, 105, 137, 165, 222, 231].

По мнению ряда авторов, за счет активации лейкоцитов и фагоцитоза реализуется противовоспалительный эффект терпеноидов, кроме того, этот

эффект обеспечивается антагонизмом терпеновых соединений к гистамину и серотонину, стабилизацией клеточных мембран, ингибированием синтеза лейкотриена В<sub>4</sub> и липооксигеназы, регулированием транспорта Ca<sup>2+</sup> влияющего на внутриклеточный уровень ц-АМФ [75, 80, 98, 103, 215].

По результатам многих исследований сделан вывод о том, что терпеновые соединения редко вызывают индивидуальную непереносимость в виде аллергических реакций и являются мало- или умеренно токсичными соединениями [75, 97, 134].

Повышенный интерес к природным терпеноидам хвойных деревьев вызвал появление в последнее десятилетие новых препаратов на их основе в списке лекарственных веществ. В частности, в Государственный реестр лекарственных средств включены:

– «Биопин» – 5–10%-я мазь на основе живицы сосновой, проявляет антимикробный, противовоспалительный некролитический, ранозаживляющий и умеренно противогрибковый эффекты, показана при лечении длительно не заживающих ран и гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки [110].

– «Абисил» – масляный раствор экстракта сибирской пихты, содержащий монотерпеноиды (борнилацетат 10%-й, α-пинен, камфен, лимонне и др.), микроэлементы, витамины, фитонциды, биофлавоноиды [76], обладает антибактериальным, противовоспалительным, обезболивающим, ранозаживляющим, антиэкссудативным, иммуномодулирующим, противоопухолевым, мембраностабилизирующим действием [79, 111].

Согласно прилагаемой к Абисил инструкции [1], в стоматологии показанием к применению препарата Абисил является лечение пародонтита, гингивита, стоматита, альвеолита. Препарат применяют местно: при лечении слизистой оболочки полости рта – в виде аппликаций на пораженный участок (2–3 процедуры), послеоперационных ран после вскрытия и хирургической обработки абсцессов и флегмон – на пропитанных препаратом тампонах, а также при лечении пародонтита – на турундах в пародонтальные карманы (5–

7 процедур). При этом снимается отек, воспаление и значительно быстрее эпителизируется поврежденная поверхность слизистой оболочки полости рта [112, 259].

Вместе с тем, при лечении пародонтита, несмотря на достаточную лечебную эффективность раствора Абисил, его масляная основа существенно ограничивает диапазон лечебных методик местного воздействия на пародонтальные ткани, предполагающих использование аппаратов или устройств, усиливающих терапевтический эффект медикаментозного средства (кавитация, глубина проникновения в ткани и т.п.). Как правило, такие сочетанные фармако-физиотерапевтические методы лечения болезней пародонта требуют водорастворимых форм препаратов. Для получения водорастворимых форм целесообразно сочетание терпеноидов с полимерами, которые не только являются поверхностно активными веществами, но и, обладая высокой молекулярной массой, обуславливают дегидратирующую способность композиционных препаратов [109].

В связи с потребностью пародонтологии в препаратах, обладающих высокой терапевтической эффективностью, низкой токсичностью и, одновременно, водорастворимостью, наше внимание привлекло запатентованное средство для лечения ран, предложенное Ю. А. Полтавченко, Н. П. Рютиным, В. И. Гармашовым и соавт. [109]. Это средство получено, как и масляный раствор Абисил, из пихты сибирской и включает бальзамическое вещество, гелеобразующую основу и воду. Его отличительным признаком является использование в качестве бальзамического вещества борнил- или изоборнил-ацетата и бензилового спирта, а в качестве основы – блоксополимера полиоксиэтилена и полиоксипропилена со средней молярной массой 2500–3500, при следующем соотношении компонентов (мас. %): борнил / изоборнилацетат (10,0–15,0 %), бензиловый спирт (3,0–4,0 %), блоксополимер (28,0–30,0 %), остальное – дистиллированная вода.

Данный состав получил международное непатентованное наименование «Бальзам Антиран» и, согласно свидетельству

RU.38.ИЦ.06.001.Е.000003.08.10 от 19.08.2010, рассматривается как косметическое средство для кожи лица и тела [9, 10]. Вместе с тем, на сегодняшний день имеются данные о высокой эффективности бальзама Антиран в лечении длительно незаживающих инфицированных кожных ран [37, 38, 92, 112], при этом его противовоспалительное и бактерицидное действие оказалось более выраженным, по сравнению с масляным раствором Абисил, что авторы связывают со способностью бальзама Антиран проникать в ткани на большую глубину вследствие его водорастворимости. Благодаря своим свойствам бальзам Антиран заслуживает внимания исследователей и представляется весьма перспективным средством для разработки новых фармакофизиотерапевтических методов в пародонтологии.

Проведенный анализ литературы убеждает в том, что до настоящего времени задачей, актуальной для многих отраслей медицины, включая стоматологию, является поиск новых, менее токсичных, противовоспалительных и высокоэффективных средств, обладающих антибактериальными, репаративными и обезболивающими свойствами, и одновременно, водорастворимых. В этом аспекте представляется перспективным исследование некоторых БАВ веществ высших растений, основу которых составляют терпеноиды, в частности, борнилацетат и его полусинтетический стереоизомер – изоборнилацетат. Получение водорастворимых форм таких веществ дает возможность расширения диапазона их применения в сочетании с физиотерапевтическими методами, в том числе, для лечения болезней пародонта – в виде растворов для полоскания, ротовых ванночек, трансмембранного диализа, в качестве орошающей жидкости при ультразвуковом скейлинге.

В соответствии с данными литературы, приведенными в обзоре, для выявления возможности и целесообразности применения монотерпеноидов в пародонтологии, можно обозначить ряд вопросов, требующих решения:

1. Выяснить возможность и эффективность трансмембранного диализа терпеносодержащих веществ для лечения пародонтита.

2. Апробировать раствор растительного средства, содержащего монотерпеноиды, в качестве орошающей жидкости для ультразвукового скейлинга пародонтальных карманов и оценить эффективность этого метода.

Решение этих вопросов может оказаться полезным для разработки метода выбора лечения пародонтита.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Характеристика веществ и их растворов, используемых в исследовании

##### Водный раствор бальзама Антиран

Бальзам Антиран (БСТ) является производным противомикробного препарата Абисил (№ Р N00333902, 2008-10-17) [1], содержащего природные компоненты пихтового масла, его действующее вещество – пихты сибирской терпены. Состав БСТ отличается от состава препарата Абисил отсутствием масляной основы, очисткой действующего вещества от примесей и введением стабилизаторов, позволяющих получать водный раствор бальзама, что существенно расширяет возможности использования этого растительного средства. Отдельные эффекты БСТ выявлены и исследованы в диссертационной работе С.С. Казанкова «Лечение длительно незаживающих ран терпен-содержащим препаратом Антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией» (Иркутск, 2011) [52].

БСТ – растительное средство, представляющее собой связнодисперсную систему, содержит терпеноиды – изоборнилацетат (не менее 10 %), камфору, терпениол; эфирные масла хвойных растений, а также гелеобразующую основу, воду и стабилизаторы – бензиловый спирт и блоксополимер [9].

Терпеноиды изоборнилацетат и терпениол обладают антибактериальным, антиэкссудативным и противовоспалительным действием (по мнению ряда авторов [76, 79], за счет активации лейкоцитов и фагоцитоза). Камфора оказывает местное раздражающее, анальгезирующее, антисептическое и противовоспалительное действие, возбуждает нервные окончания кожи, расширяет кровеносные сосуды и улучшает трофику тканей [97, 98]. Эфирное масло сибирской пихты снижает проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов, уменьшает их метаболизм, обеспечивая тем самым бактерицидный эффект. Кроме того, при локальном введении, эфирное масло обеспечивает лучшее проникновение других веществ в ткани [97]. БСТ, благодаря совокупности

составляющих его компонентов, обладает противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим, обезболивающим действием.

Наличие стабилизаторов в составе БСТ позволило получить водную композицию, обладающую необходимыми реологическими свойствами для прохождения по системе ультразвукового аппарата (при ультразвуковом скейлинге) и через поры купрофановой мембраны диализатора при его введении в ткани путем трансмембранного диализа.

Раствор терпенсодержащего бальзама готовится на стерильной дистиллированной воде (1 : 3), хранится при температуре 1–25 °С 7 дней.

Полученный раствор имеет плотность ( $\rho = 1,001$ ), приближенную к плотности 0,06%-го раствора хлоргексидина ( $\rho = 0,997$ ), который, наряду с дистиллированной водой ( $\rho = 0,998$ ), рекомендуется использовать в автономном ультразвуковом аппарате UDS-L (Woodpecker).

Диффузия предложенного водного раствора бальзама через поры купрофановой мембраны диализатора обусловлена тем, что диаметр поры мембраны = 10 нм, а диаметр молекулы изоборнилацетата = 0,86 нм.

Полученный раствор бальзама, содержащего терпеноиды (БСТ), обладает приемлемыми органолептическими свойствами (представляет собой прозрачную, бесцветную жидкость с характерным хвойным запахом и слегка горьковатым вкусом).

### **Водный раствор хлоргексидина биглюконата**

Хлоргексидина биглюконат является антисептическим и дезинфицирующим средством, оказывающим бактерицидное или бактериостатическое действие в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Бактериостатический эффект раствора проявляется в концентрации 0,01 % и менее, бактерицидный – в концентрации более 0,01 %, фунгицидный – при концентрации 0,05 %. Хлоргексидина биглюконат не действует на споры, но сохраняет активность, хотя и несколько сниженную, в присутствии гноя, крови, секретов, различных органических веществ. Раствор хлоргексидина имеет низкое систем-

ное всасывание (менее 1 %) при накожном использовании на неповрежденную кожу и слизистые оболочки, однако нарушение целостности рогового слоя может увеличить системное всасывание до 100 раз. Показанием к применению раствора хлоргексидина в стоматологии является стоматит, гингивит, афты, альвеолит, пародонтит [151]. Его используют в виде полосканий и ротовых ванночек в концентрациях от 0,01 до 0,2 %, наиболее часто применяется 0,05% и 0,06%-й водный раствор хлоргексидина [99]. В проведенном исследовании применялся 0,06%-й раствор хлоргексидина биглюконата.

### **Гель «Гиалудент № 1»**

«Гиалудент № 1» обладает высокой текучестью, содержит хлоргексидин и гиалуроновую кислоту, оказывает эффективное противомикробное действие. Механизм действия заключается в связывании гиалуроновой кислотой большого количества хлоргексидина и транспортировке его в ткани с последующим пролонгированным высвобождением действующего вещества. При высоких концентрациях хлоргексидина цитоплазматическое содержимое бактериальной клетки осаждается, что ведет в конечном итоге к гибели бактерий.

*Показания:* антисептическая обработка пародонтального кармана после местной противовоспалительной терапии или кюретажа для более эффективного восстановления тканей; профилактическая обработка послеоперационного поля для эффективного восстановления тканей; средство для улучшения микроциркуляции и обмена веществ в тканях пародонта. Гель с избытком наносится на предварительно изолированный от слюны обрабатываемый участок, заполняя пародонтальный карман или иной обрабатываемый участок, и оставляется до полного всасывания [22]. В представленном исследовании гель «Гиалудент № 1» применялся после УЗ-скейлинга в виде ежедневных десневых аппликаций.

## **2.2 Экспериментальное исследование**

Экспериментальные исследования проведены на базе кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии и кафедры микробиологии, вирусологии и им-

мунологии ФГБОУ ВО ИГМУ. Эксперимент проведен согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) [41].

### 2.2.1 Микробиологические методы

Для исследования использован биоматериал пародонтальных карманов от 6 пациентов с ХГП средней степени тяжести. Испытывали антимикробную активность 0,06%-го раствора хлоргексидина, раствора терпенсодержащего бальзама (1 : 3) и физиологического раствора (контроль). Определение антимикробной активности проводили методом диффузии испытуемых растворов в плотную питательную среду – мясопептонный агар [108] (для каждого раствора – по 12 проб от 6 пациентов).

Биоматериал (содержимое зубодесневых карманов) забирался стерильными бумажными шпигами, которые сразу помещались, с соблюдением асептики, во флаконы с транспортной питательной средой (мясопептонный бульон), запечатывались в крафт-пакеты и доставлялись в лабораторию в течение 30 минут, где биоматериал высевался на питательный агар в 36 стеклянных чашек Петри (по 6 чашек от биоматериала каждого пациента).

Исследуемый материал (0,2 мл) засеивался в расплавленную стерильную агаровую среду (45 мл) при  $t$  среды =  $49 \pm 1$  °С и помещался в чашку Петри вторым слоем на поверхность стерильной агаровой незасеянной среды (45 мл). После застывания питательных сред, в толще агара с помощью стерильного сверла в центре каждой чашки делали одну лунку диаметром 8 мм, в которую вносили один из испытуемых растворов в стандартном объеме (0,4 мл), выдерживали чашки при комнатной температуре в течение 1 ч, затем инкубировали при  $t = 36 \pm 1$  °С в течение 24 ч. В качестве контроля использовали физиологический раствор.

Оценку антибактериального эффекта испытуемых растворов осуществляли по 2 показателям: 1 – по диаметру зон угнетения роста смешанной микрофлоры пародонтальных карманов, 2 – по комплексному показателю, кото-

рый измерялся численностью КОЕ в опытном варианте (рост микробных популяций на питательной среде при воздействии препарата) и контроле (без воздействия препарата). Уровень летального эффекта испытуемого раствора рассчитывался по формуле

$$L = 100 - \frac{\text{КОЕ}_{\text{опыт}}}{\text{КОЕ}_{\text{контроль}}} \times 100 (\%)$$

Диаметры зон угнетения роста микроорганизмов измеряли штангенциркулем с точностью до 0,1 мм. Численность КОЕ, выросших в опытных и контрольных пробах, подсчитывали в нижнем слое питательной среды на всей площади чашки Петри [108].

### 2.2.2 Модель экспериментального пародонтита

Динамика экспериментального пародонтита изучена у 168 беспородных белых крыс-самок массой  $160 \pm 10$  г, полученных из вивария ФГОУ ВПО АГТА; содержание, питание, уход соответствовали ГОСТ Р 50258-92. Использовали модель экспериментального пародонтита, предложенную А. И. Воложиным, С. И. Виноградовой [17] и Т. В. Кулаженко [72] в собственной модификации.

Для формирования модели экспериментального пародонтита животным с 1 суток исключали любую пищу, оставляя лишь воду, затем проводили премедикацию введением в/м 0,2 мл 10%-го раствора анальгина и 0,2 мл 1%-го раствора димедрола. Под наркозом (калипсол 40 мг/кг в виде 5%-го раствора в/м) экспериментальным животным с помощью скальпеля рассекали межзубной сочечек на две половины (вестибулярную и оральную) и отслаивали десну гладилкой, тем самым нарушая связь между десной и поверхностью нижних резцов. После этого под десну помещали шелковую лигатуру, восьмиобразно охватывая шейки нижних резцов, и подшивали ее с вестибулярной и лингвальной поверхности для надежной фиксации. Лигатуру снимали через 7 суток.

Исследование состояния пародонта после снятия лигатуры, проведенное с использованием 16 крыс, выявило высокую степень первичной деструкции тканей, которая была вызвана лигатурой, микрофлорой полости рта

и лейкоцитарной инфильтрацией (Таблица 1). Степень деструкции еще больше нарастала в течение 3 суток и сопровождалась обильным гноетечением из пародонтальных карманов (Рисунок 1). Это соответствовало клинической картине пародонтита тяжелой степени, лечение которого не ограничивается терапевтическими воздействиями, а требует обязательного хирургического вмешательства (протокол ведения больных ХГП утвержденный решением Совета Ассоциации общественных объединений «СтАР» 23.04.2013 г. с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 15 «СтАР» от 30.09.2014 г.), что выходило за рамки цели и задач данного исследования.

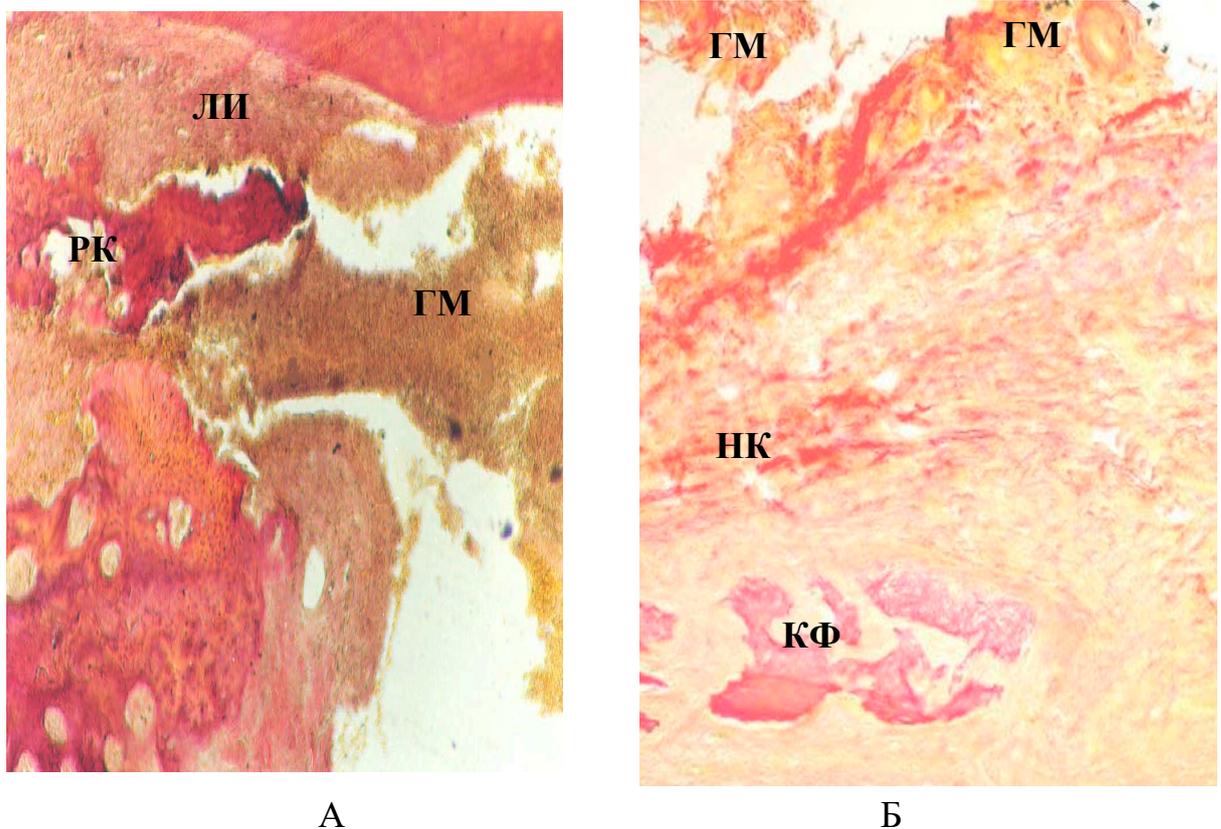
**Таблица 1** – Морфологические показатели острого периода экспериментального пародонтита у животных, не получавших антибиотики после снятия лигатуры

Сроки после снятия лигатуры	Показатель доля V, %; Me (Q25–Q75)					
	лейкоцитар. инфильтрат	экссудат	полнокров- ные сосуды	костные фрагменты	незрелый коллаген	сохраненные ткани
0 сут. (n = 8)	33,5 (18,0–45,0)	15,5 (10,0–20,0)	4,0 (2,0–7,0)	0,5 (0–1)	10,5 (0–15,0)	34,0 (23,0–47,0)
3 сут. (n = 8)	34,5 (24,0–49,5)	10,0 (8,0–14,0)	9,0 (7,5–14,5)	2,5 (0–5,0)	19,0 (16,5–31,0)	11,0 (10,0–20,0)
	<i>p</i> = 0,61	<i>p</i> = <b>0,014</b>	<i>p</i> < <b>0,001</b>	<i>p</i> = <b>0,001</b>	<i>p</i> < <b>0,001</b>	<i>p</i> < <b>0,001</b>

**Примечание:** Me – медиана (в скобках приведены 25 и 75 перцентили), *p* – доверительный интервал отличия показателей сразу после снятия лигатуры и через 3-е суток (критерий Вилкоксона).

В связи с этим возникла необходимость модификации используемой модели экспериментального пародонтита. Результатом модифицированной модели пародонтита должно быть уменьшение деструктивных процессов в пародонте до уровня, соответствующего пародонтиту средней степени тяжести, лечение которого может быть ограничено терапевтическими воздействиями.

Для этого подопытным животным после снятия лигатуры в течение 3-х суток вводили антибиотики методом трансмембранного диализа (0,5 мл р-ра линкомицина гидрохлорида 30%-го ежедневно по 20 минут). Это существенно снизило вторичную альтерацию тканей (пародонтопатогенной микрофлорой и лейкоцитарной инфильтрацией) и приблизило их состояние к клинической картине пародонтита средней степени тяжести.



**Рисунок 1 – А –** Лейкоцитарная инфильтрация и гнойные массы в десне межзубного промежутка сразу после снятия лигатуры (Ок. 10, об. 40, гематоксилин-эозин). **Б –** Увеличение деструкции тканевых структур пародонта верхней трети корня зуба через 3 суток (Ок. 10, об. 60, пикрофуксин по Ван Гизону). ЛИ – лейкоцитаный инфильтрат, ГМ – гнойные массы, РК – резорбция костной ткани (вершущек альвеолярных отростков), КФ – нерезорбированные костные фрагменты, НК – новообразованные коллагеновые волокна.

### 2.2.3 Распределение животных по группам

После завершения моделирования пародонтита средней степени тяжести у 8-ми животных оценивали состояние тканей пародонта (0-ые сутки наблюдения), остальные 128 крыс случайным образом распределялись на четыре группы, по 32 крысы в каждой. Всем животным после окончания моделирования пародонтита средней степени тяжести в 1-е сутки проводили ультразвуковой скейлинг, в последующие сроки, со 2-х по 11-е сутки, – трансмембранный диализ раствора или аппликации геля. Применение при УЗ-скейлинге различных орошающих жидкостей позволяет оценить и сравнить терапевтическую активность испытуемых веществ в отношении вторичной альтерации тканей в острый период воспаления. Последующий трансмембранный диализ исследуемого раствора (1 раз в день по 20 минут, в объеме 0,34 мл) или аппликации геля дают возможность оценить их влияние на репаративные процессы при пародонтите.

*1 группа* – контрольная – служила эталоном для оценки динамики воспалительного процесса, протекающего в условиях реализации механизмов его ауторегуляции при отсутствии воздействий испытуемыми веществами, поэтому для УЗ-скейлинга и трансмембранного диализа применялся физиологический раствор.

*2 группа* – группа сравнения – для УЗ-скейлинга использовали 0,06%-й раствор хлоргексидина биглюконата, затем применяли аппликации хлоргексидинсодержащего геля, что дало возможность оценить результаты влияния хлоргексидина на динамику воспалительного процесса в пародонте.

*3 группа* – комбинированная группа сравнения – получала при УЗ-скейлинге 0,06%-й раствор хлоргексидина с последующим трансмембранным диализом водного раствора терпенсодержащего бальзама, что позволило выявить его влияние на репаративные процессы в сравнении со второй группой, т.к. в обеих группах под воздействием хлоргексидина интенсивность острого периода была одинаковой.

*4 группа* – основная – получала для УЗ-скейлинга (острый период воспаления) и трансмембранного диализа (репаративный период воспаления) водный раствор терпенсодержащего бальзама, что позволило оценить его терапевтические эффекты в сочетании с механизмами ауторегуляции воспалительного процесса в пародонте.

Учитывая, что в стоматологии раствор хлоргексидина используют в разных концентрациях [96, 99, 162, 197, 213, 232], предварительно был проведен скрининг морфологического состояния тканей пародонта на 11-е сутки после снятия лигатуры в условиях применения двух концентраций раствора хлоргексидина биглюконата – 0,06 % (8 крыс) и 0,2 % (8 крыс), на основании которого был выбран 0,06%-й раствор хлоргексидина биглюконата.

В каждой экспериментальной группе материал для исследования брали от 8 крыс на каждый срок наблюдения: на 2-е сутки (т.е. в острый период воспаления – через сутки после ультразвукового скейлинга), затем на 4, 11 и 18-е сутки эксперимента (для изучения динамики репаративных процессов).

#### **2.2.4 Морфологические методы**

Для оценки динамики деструктивных и репаративных процессов в пародонте иссекали фрагмент нижней челюсти животного, включавший нижние резцы и участок десны между ними. Материал помещали на 1 сутки в фиксирующий раствор – 10%-й нейтральный формалин, затем подвергали его декальцинации в 7%-й азотной кислоте, промывали в проточной воде, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. С изготовленных блоков получали срезы толщиной 9 мкм. Для обзорного описания и морфометрии срезы окрашивали гематоксилин-эозином, для дифференцировки новообразованного (незрелого) коллагена – пикрофуксин по Ван-Гизону. Морфометрические параметры тканей пародонта получали по методу Г. Г. Автандилова [2] с использованием окулярной сетки, а также системы анализа изображений (микроскоп «Olympus CX41», про-

граммное обеспечение «Image Scope Color»). В тканях пародонта оценивали объемную долю полнокровных сосудов, экссудата, лейкоцитарного инфильтрата, очагов деструкции тканей, нерезорбированных костных отломков, новообразованного коллагена, сохраненных и восстановленных тканей пародонта.

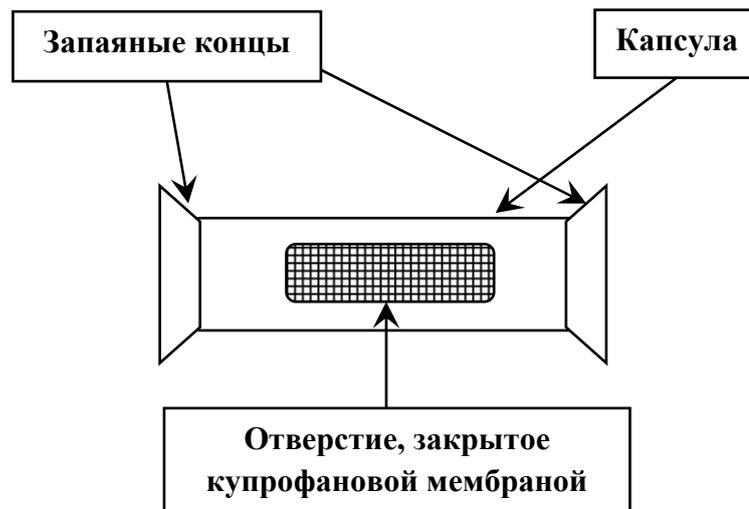
### **2.3 Способы применения испытуемых веществ на этапах лечения ХГП**

**Ультразвуковой скейлинг** проводили через 1 сутки после окончания моделирования экспериментального пародонтита с целью очищения пародонтальных карманов. Процедуру выполняли с помощью автономного ультразвукового скейлера UDS-L (Woodpecker) по общепринятой методике, резервуар аппарата заполняли раствором одного из исследуемых препаратов – 400 мл. В качестве орошающей жидкости у животных контрольной группы использовался физраствор, в группах сравнения применялся 0,06%-й раствор хлоргексидина биглюконата, который, помимо механического удаления микрофлоры и распавшейся ткани, оказывал дополнительное антисептическое действие. У животных основной группы для орошения при ультразвуковом скейлинге использовали раствор бальзама, содержащего комплекс монотерпеноидов, в разведении 1 : 3 с дистиллированной водой, который обладает более широким спектром терапевтического воздействия (антисептическое, антибактериальное, противовоспалительное, регенеративное), по сравнению с хлоргексидином.

**Апликации** геля, содержащего хлоргексидин, проводили на восстановительном этапе лечения, начиная через сутки после УЗ-скейлинга, ежедневно в течение 10 суток. Гель наносили из шприца с помощью канюли на десневой сосочек и маргинальную десну нижних резцов и оставляли на 20 минут (до полного высыхания).

**Трансмембранный диализ** раствора БСТ в ткани пародонта проводили в течение восстановительного этапа лечения животным основной группы

и комбинированной группы сравнения, начиная со вторых суток наблюдения (т.е. через 1 сутки после УЗ-скейлинга). Процедуру трансмембранного диализа осуществляли по 20 минут ежедневно [138, 161] в течение 10-ти суток с помощью оригинального устройства. Диализатор представляет собой капсулу в виде трубочки длиной 2,0 см, диаметром 0,5 см, изготовленной из медицинского поливинилхлорида (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Устройство для трансмембранного диализа

Концы трубочки герметично запаивались при температуре 150 °С, в центре камеры вырезали отверстие размером 1,0 × 0,5 см, которое закрывали купрофановой мембраной. Капсулы заполняли с помощью стерильного шприца раствором БСТ (0,3 мл), фиксировали на область поражения (десна в области нижних резцов) с помощью кольца из перчаточной резины. Капсулы стерилизуются в автоклаве при температуре 121 °С 20 мин., хранятся в стерильных крафт-пакетах, используются однократно, утилизируются в отходы класса Б.

#### **2.4 Статистические методы исследования**

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office, 2010) в среде операционной системы Windows 7. Использо-

вались непараметрические методы статистического анализа и обсуждалась медиана вариационных рядов. При сравнении двух несвязанных групп использовался  $U$ -критерий Манна – Уитни, проверялась гипотеза о равенстве средних рангов. При сравнении двух зависимых групп переменных вычисляли  $T$ -критерий Вилкоксона для парных сравнений. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05, т.е., когда достигнутые уровни значимости используемых статистических критериев имели значение  $p > 0,05$ , то принималась соответствующая нулевая гипотеза, и наоборот, если  $p < 0,05$ , то нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании различий групп по изучаемому признаку [66, 125].

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Оценка антибактериальной активности растворов терпеноидсодержащего бальзама и хлоргексидина

Сравнительное исследование бактерицидной активности 0,06%-го раствора хлоргексидина и раствора БСТ (1 : 3) показало, что прямое действие раствора БСТ незначительно уступает эффекту хлоргексидина в подавлении роста колоний смешанной микрофлоры, взятой из пародонтальных карманов (Таблица 2, Рисунок 3). Из представленных данных видно, что диаметр зоны угнетения роста под влиянием хлоргексидина в 1,4 раза больше ( $p < 0,001$ ), чем под действием раствора БСТ, что указывает на более выраженное прямое бактерицидное действие раствора хлоргексидина.

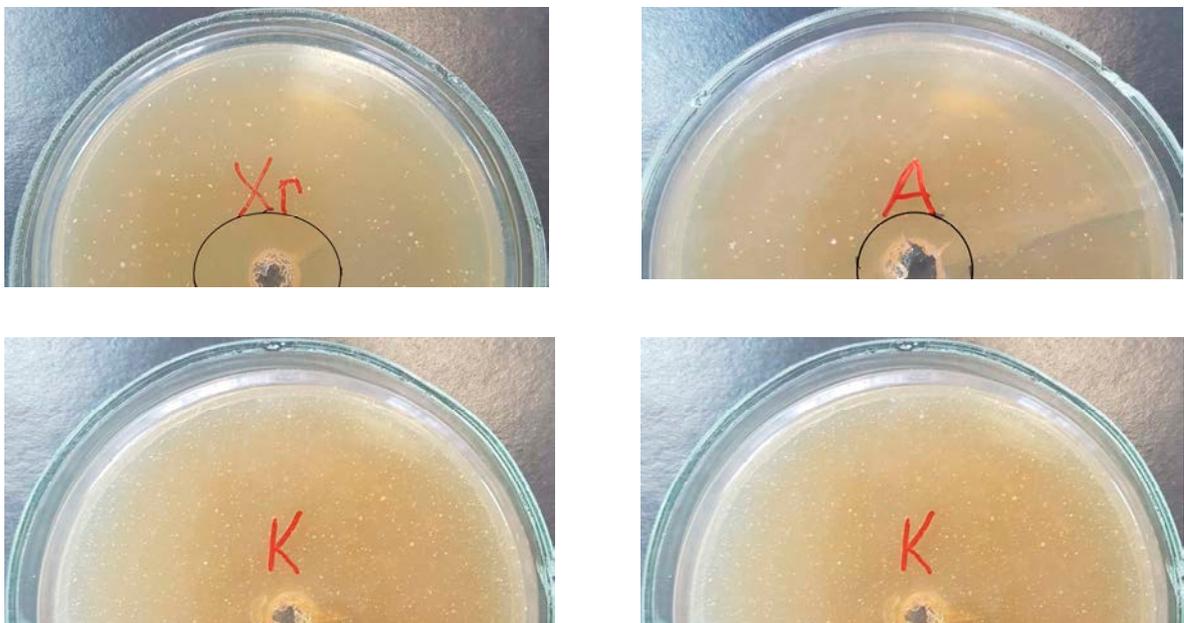
**Таблица 2** – Размеры зон угнетения роста микрофлоры и количество устойчивых КОЕ при воздействии растворов хлоргексидина и терпенсодержащего бальзама (Ме (25;75))

	Физраствор (контроль), $n = 12$	Хлоргексидин, $n = 12$	БСТ, $n = 12$	Критерий Манна – Уитни
	1	2	3	
Диаметр зоны угнетения роста (мм)	0	29,2 (26,4–31,1)	20,5 (19,4–21,2)	$p_{2-3} < 0,001$
КОЕ / мл	$4,7 (4,6-4,8) \times 10^4$	$6 (5,9-6,1) \times 10^3$	$4 (3,9-4,1) \times 10^3$	$p_{2-3} < 0,001$
$L$ (летальность), %	0	87,3 (86,7–87,4)	91,6 (91–92)	$p_{2-3} < 0,001$

**Примечание:** Ме – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля),  $p < 0,05$ ;  $p_{2-3}$  – различия между показателями проб с хлоргексидином и БСТ (критерий Манна – Уитни).

Вместе с тем, количество КОЕ микроорганизмов, выросших в нижнем слое агара, в 1,5 раза меньше при воздействии раствора БСТ, по сравнению с действием хлоргексидина ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о том, что к раствору БСТ микрофлора пародонтальных карманов менее устойчива, чем к раствору хлоргексидина. Вероятно, противоречивость получен-

ных результатов объясняется присутствием в составе терпеноидсодержащего бальзама эфирных масел, которые способны диффузно проникать в питательную среду и распространяться на большей площади. Такое объяснение подтверждается величиной рассчитанной по формуле летальности микрофлоры, которая под действием БСТ на 4 % выше ( $p < 0,001$ ), чем под влиянием хлоргексидина. Учитывая полученные результаты, можно считать, что антибактериальный эффект БСТ сопоставим с эффектом хлоргексидина.



**Рисунок 3** – Чувствительность смешанной микрофлоры пародонтального кармана к растворам хлоргексидина и терпенсодержащего бальзама. К – контрольная проба (рост КОЕ при внесении в лунку физраствора); Хг – проба с раствором хлоргексидина; А – проба с раствором БСТ; черной линией отмечена граница зоны полного угнетения роста микрофлоры.

На основании представленных данных экспериментального исследования можно сделать вывод о том, что применение раствора бальзама, содержащего комплекс монотерпеноидов, в процессе ультразвукового скейлинга и для дальнейшей коррекции восстановления тканей способствует быстрой элиминации отечной жидкости из очага воспаления, предотвра-

щает вторичную альтерацию тканей патогенной микрофлорой и ферментами лейкоцитов и активно стимулирует репаративную регенерацию.

### **3.2 Морфологическое исследование тканей пародонта при лечении экспериментального пародонтита растительным средством, содержащим комплекс монотерпеноидов**

#### **3.2.1 Динамика экспериментального пародонтита у контрольной группы животных, не получавших медикаментозных воздействий**

В эксперименте воспалительный процесс в пародонте запускается при механическом повреждении зубодесневого соединения (путем наложения шелковой лигатуры) и присоединении вторичной инфекции. У контрольной группы животных механический фактор устранялся после снятия лигатуры (на 7-е сутки), воздействие на инфекционные агенты оказывалось путем трехкратного диализа антибиотиков, что позволило устранить избыточную деструкцию тканей пародонта, ослабить гноетечение и приблизить состояние тканей к средней степени тяжести пародонтита, при которой рекомендовано использование выбранной схемы лечения пародонтита в клинике. При этом для стандартизации экспериментальных воздействий на ткани пародонта в динамике пародонтита, животным контрольной группы на 1-е сутки после окончания моделирования пародонтита проводилась обработка пародонтальных карманов путем УЗ-скейлинга с физиологическим раствором, а со 2 по 11-е сутки – трансмембранный диализ физиологического раствора. Наблюдение динамики пародонтита у животных контрольной группы дало возможность оценить вклад ауторегуляторных механизмов в реализации всех этапов воспалительного процесса.

Сразу после окончания моделирования пародонтита средней степени тяжести признаки воспалительного процесса определялись во всех тканях пародонта, но на разных уровнях корня зуба они были выражены в различной степени (Таблица 3). Сосудистая реакция (расширение, полнокровие) была наиболее выражена в средней трети пародонта (17,0 (11,0–26,5) %), в нижней трети она была чуть ниже (15,0 (11,0–19,5) %), а в десне проявлялась вдвое слабее (8,0 (7,5–9,5) %).

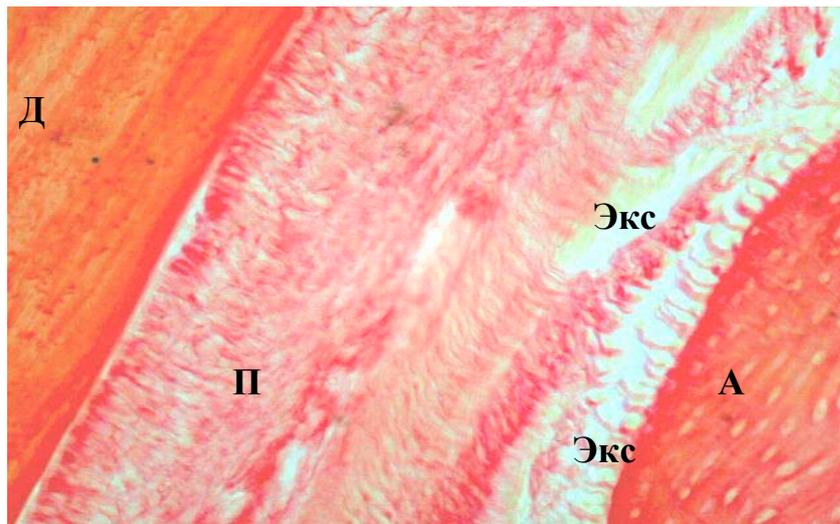
**Таблица 3** – Структура тканей пародонта в динамике экспериментального пародонтита средней степени тяжести у крыс контрольной группы

Показатель доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)			2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)	
Лейкоцитарный инфильтрат Ме (Q25–Q75)	ср	3,5 (3,0–13,5)	14,5 (10,0–22,0)	<b>1p &lt; 0,001</b>	18,0 (14,0–32,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,14	12,0 (10,0–18,0)	<b>1p = 0,004</b> <b>2p = 0,02</b>	9,0 (7,5–10,0)	1p = 0,2 <b>2p &lt; 0,001</b>
	в/3	18,50 (13,5–21,0)	18,0 (14–25,5)	1p = 0,8	24,0 (15,5–38,0)	1p = 0,16 <b>2p = 0,01</b>	16,0 (11,0–18,5)	1p = 0,5 2p = 0,2	10,0 (9,0–12,5)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,02</b>
	с/3	3,0 (2,0–3,5)	16,5 (12,0–22,0)	<b>1p = 0,01</b>	18,0 (17,0–23,00)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,5	11,0 (6,0–12,0)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,07	7,0 (7,0–8,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,06
	н/3	3,0 (2,5–3,5)	10,0 (8,5–16,0)	<b>1p = 0,01</b>	12,0 (10,0–29,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,1	14,0 (12,0–18,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,9	9,5 (8,5–10,0)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,01</b>
Экссудат Ме (Q25–Q75)	ср	9,0 (7,0–10,0)	10,0 (8,0–14,0)	1p = 0,07	10,0 (9,0–14,5)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,47	13,0 (6,0–20,0)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,22	10,0 (8,0–16,0)	1p = 0,1 <b>2p &lt; 0,016</b>
	в/3	8,0 (7,5–9,5)	10,0 (9,0–16,0)	1p = 0,14	12,0 (10,0–16,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,4	8,0 (5,0–23,0)	1p = 0,4 2p = 1,0	7,5 (7,0–17,5)	1p = 0,4 2p = 0,4
	с/3	10,0 (8,0–11,0)	13,0 (10,0–14,0)	1p = 0,14	12,0 (10,0–18,0)	1p = 0,1 2p = 0,5	10,0 (4,0–17,5)	1p = 0,7 2p = 0,9	10,0 (8,5–13,5)	1p = 0,4 2p = 1,0
	н/3	8,5 (3,0–10,5)	7,0 (5,0–9,0)	1p = 0,7	7,5 (6,0–10,0)	1p = 0,8 2p = 0,9	15,0 (13,0–17,5)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,02</b>	10,0 (9,0–13,0)	1p = 0,2 <b>2p = 0,01</b>
Полнокровные сосуды Ме (Q25–Q75)	ср	11,0 (8,0–18,0)	9,0 (9,5–14,0)	1p = 0,4	9,5 (6,0–12,0)	1p = 0,09 2p = 0,26	10,0 (7,5–12,0)	<b>1p = 0,007</b> 2p = 0,58	8,0 (6,0–11,5)	<b>1p &lt; 0,001</b> <b>2p &lt; 0,004</b>
	в/3	8,0 (7,5–9,5)	10,0 (9,0–10,5)	<b>1p = 0,04</b>	6,5 (4,5–7,5)	1p = 0,06 <b>2p = 0,01</b>	7,0 (7,0–8,0)	1p = 0,05 2p = 0,6	6,0 (4,5–6,5)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,02</b>
	с/3	17,0 (11,0–26,5)	10,5 (9,5–14,0)	1p = 0,09	8,0 (5,5–10,5)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,04</b>	10,0 (9,5–20,0)	1p = 0,12 2p = 0,2	8,0 (7,5–13,0)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,06
	н/3	15,0 (11,0–19,5)	12,0 (8,5–21,5)	1p = 0,6	12,0 (12,0–27,5)	1p = 0,7 2p = 0,6	11,0 (10,0–12,0)	1p = 0,09 2p = 0,2	10,5 (8,5–14,5)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,3

Показатель, доля V, %		0 сут. (n = 8)	2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)	
Костные фрагменты Me (Q25–Q75)	ср	0,0	1,5 (0–2,5)	<b>1p = 0,002</b>	2,0 (2–3,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,07	1,0 (1,0–3,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,35	1,0 (0–1,0)	1p = 0,07 <b>2p &lt; 0,001</b>
	в/3	1,0 (0–2,0)	3,0 (14,0–5,0)	<b>1p = 0,035</b>	3,0 (3,0–4,0)	<b>1p = 0,017</b> 2p = 1,0	3,5 (1,0–5,0)	<b>1p = 0,04</b> 2p = 0,4	1,5 (0,5–3,0)	1p = 0,5 <b>2p = 0,04</b>
	с/3	0	1,5 (1,0–2,5)	<b>1p = 0,01</b>	2,0 (2,0–3,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,3	1,0 (1,0–2,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,2	1,0 (0,5–1,0)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,04</b>
	н/3	0	0		1,0 (0,5–2,0)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,03</b>	1,0 (1,0–1,5)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,7	0 (0–0,5)	<b>2p = 0,03</b>
Незрелый коллаген Me (Q25–Q75)	ср	25,0 (13,0–35,5)	18,0 (15,5–24,0)	1p = 0,07	30,0 (26,5–50,5)	<b>1p = 0,03</b> <b>2p &lt; 0,001</b>	39,0 (33,5–52,5)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,14	37,5 (34,5–50,5)	<b>1p &lt; 0,008</b> 2p = 0,81
	в/3	39,5 (32,0–56,0)	19,5 (16,5–24,0)	<b>1p = 0,01</b>	30,0 (28,0–50,5)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,02</b>	44,0 (39,0–54,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,2	40,0 (35,0–49,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 1,0
	с/3	17,0 (12,0–30,0)	17,0 (14,0–19,5)	1p = 0,7	32,0 (28,0–50,5)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,02</b>	40,0 (35,0–56,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,3	35,0 (35,0–52,5)	<b>1p = 0,04</b> 2p = 0,06
	н/3	17,0 (10,0–30,0)	18,0 (16,5–26,0)	1p = 0,8	26,5 (25,0–48,0)	1p = 0,06 2p = 0,1	30,0 (30,0–40,5)	<b>1p = 0,04</b> 2p = 0,8	35,0 (34,0–47,0)	<b>1p = 0,03</b> 2p = 0,07
Ткани с нормальной структурой Me (Q25–Q75)	ср	42,5 (25,0–54,0)	20,0 (10,0–27,0)	<b>1p &lt; 0,001</b>	16,0 (15,0–18,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,54	16,0 (15,0–18,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,54	30,0 (25,5–35,0)	1p = 0,01 <b>2p &lt; 0,001</b>
	в/3	19,0 (14,0–30,5)	10,0 (8,0–12,5)	<b>1p = 0,017</b>	14,0 (12,5–20,5)	1p = 0,18 2p = 0,07	15,0 (15,0–16,5)	1p = 0,16 2p = 0,9	30,0 (23,5–41,0)	1p = 0,3 <b>2p = 0,03</b>
	с/3	44,0 (31,5–59,0)	20,0 (15,0–33,0)	<b>1p = 0,01</b>	16,0 (12,5–21,5)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,4	16,0 (12,0–22,5)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,8	34,0 (29,0–35,5)	1p = 0,2 <b>2p = 0,01</b>
	н/3	49,0 (45,0–61,5)	27,0 (22,5–32,0)	<b>1p = 0,017</b>	18,0 (16,0–21,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,1	18,0 (16,0–18,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,3	28,0 (25,0–30,0)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,01</b>

**Примечание:** Me – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля), доверительный интервал  $p < 0,05$ ; 1p – различия по сравнению с показателем в срок сразу после снятия лигатуры (критерий Вилкоксона); 2p – различия по сравнению с предыдущим сроком (критерий Вилкоксона). ср – среднее по корню зуба; в/3, н/3, с/3 – верхняя, средняя и нижняя трети корня зуба.

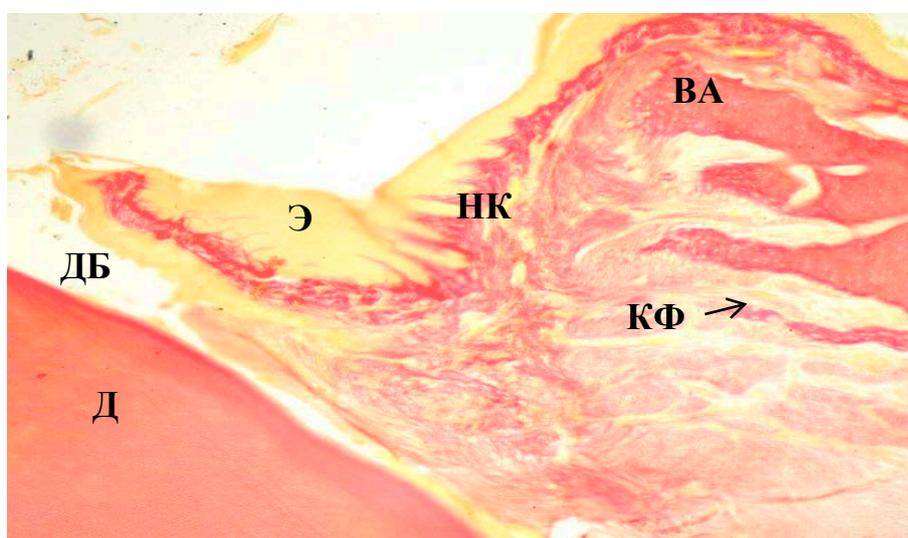
При этом воспалительный отек (полости с экссудатом) был на всем протяжении корня зуба практически одинаковым (в среднем 9,0 (7,0–10,0) %) (Рисунок 4), тогда как лейкоцитарная инфильтрация была максимально выражена в десне, где занимала 18,5 (13,5–21,0) % объема тканей и в 6 раз превышала ее значение в других участках пародонта. Очаги плотного лейкоцитарного инфильтрата формировались между верхушками альвеолярных отростков и в области десневых желобков. В периодонте лейкоцитарная инфильтрация была менее плотной, но пучки коллагеновых волокон расслаивались и выглядели набухшими (Рисунок 4). В верхней трети корня зуба были отмечены и деструктивные процессы (Рисунок 4). Верхушки альвеолярных отростков были частично разрушены, их фрагменты составляли по медиане 1,0 (0,0–2,0) % объема ткани.



**Рисунок 4** – Отек периодонта (уровень средней трети корня зуба) после окончания моделирования пародонтита средней степени тяжести (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Д – дентин, А – стенка костной альвеолы, П – периодонт, Экс – скопления экссудата.

На уровне нижней и средней третей корня зуба костные отломки отсутствовали, и около половины объема тканей пародонта сохранили свою нормальную структуру (соответственно, 49 (45–61,5) % и 44 (31,5–59) %), тогда как в десне сохранных тканей было в 2,6–2,3 раза меньше (всего 19 (14–30,5) %).

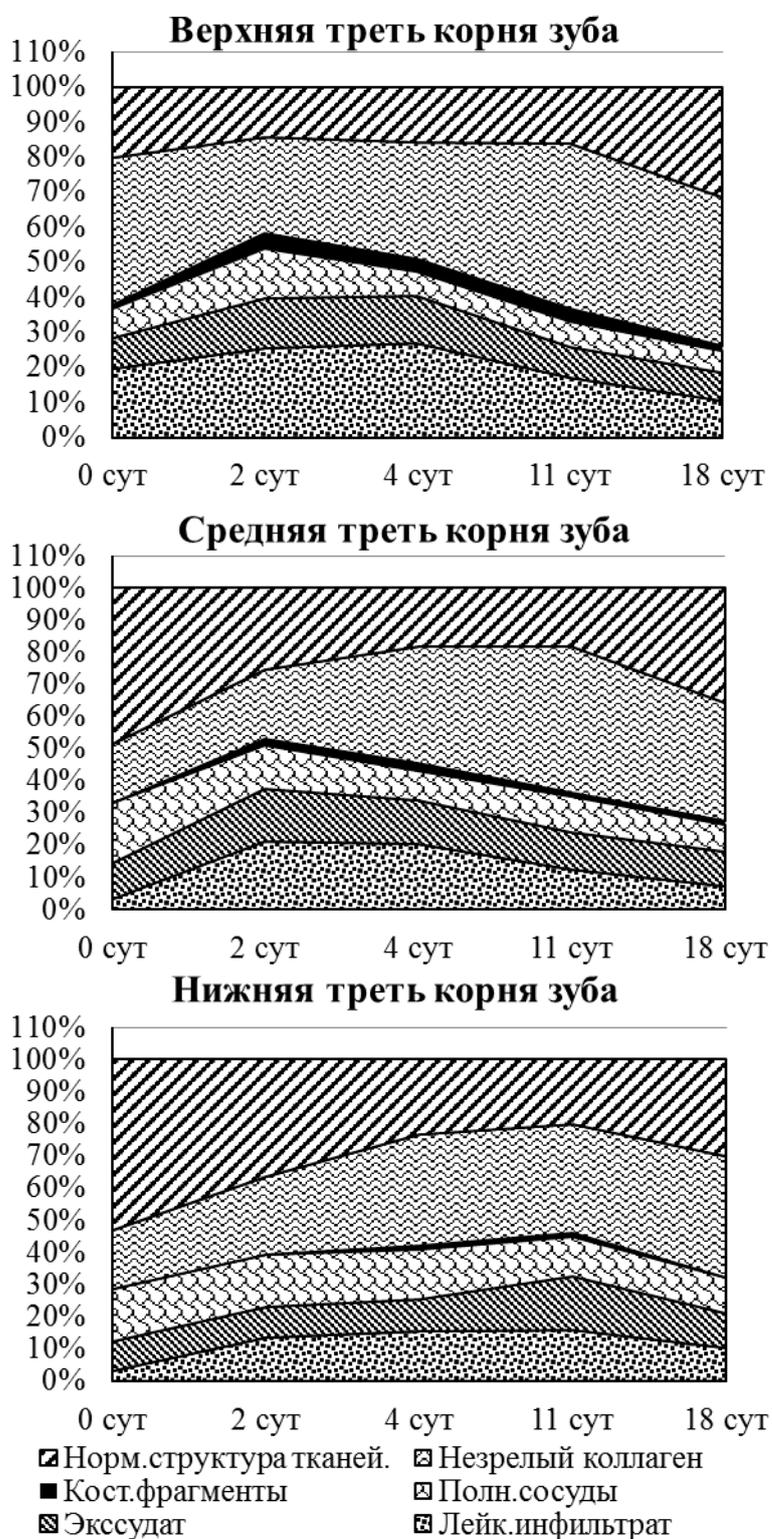
Вместе с тем, объемная доля незрелого (новообразованного) коллагена в десне составляла 39,5 (32–56) % (Таблица 5), а в средней и нижней третях корня – 17,0 (10,0–30,0) %, следовательно, активность коллагеногенеза в десне в 2,3 раза была выше, чем в нижней и средней третях корня (Рисунок 5). Представленные данные свидетельствуют о том, что после окончания моделирования пародонтита (с использованием модифицированной нами методики) степень повреждения тканей пародонта соответствовала средней степени тяжести пародонтита в клинике.



**Рисунок 5** – Слабый уровень деструкции тканей и активный коллагеногенез в пародонте после окончания моделирования пародонтита (пародонт верхней трети корня зуба) (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Д – дентин, ДБ – десневая бороздка, Э – эпителий десны, НК – незрелый коллаген, ВА – верхушка альвеолярного отростка, КФ – костные фрагменты.

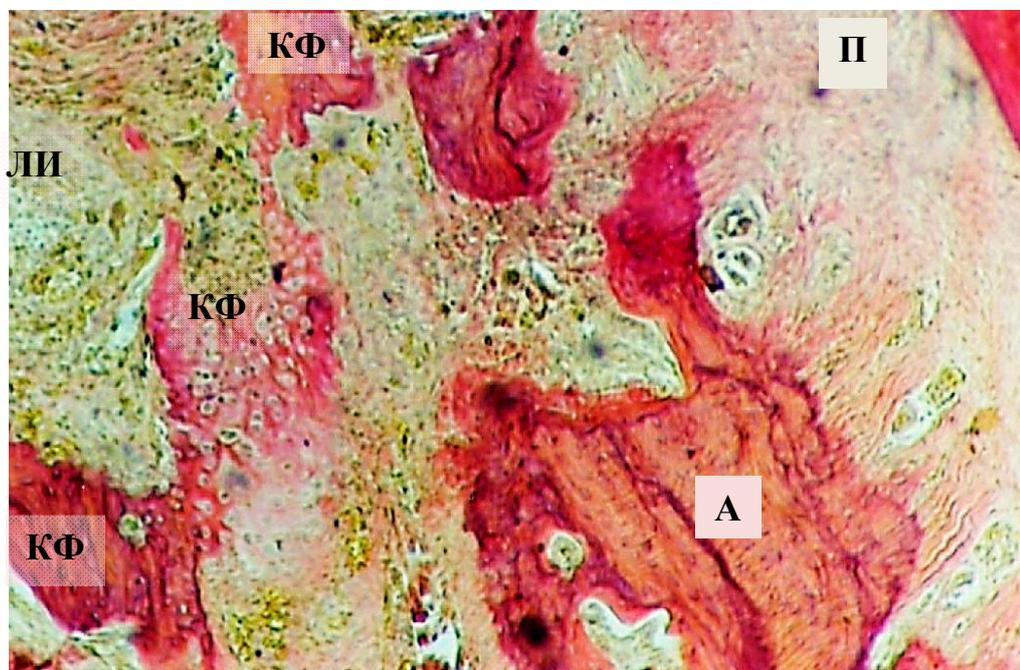
На 2-е сутки наблюдения, т.е. через сутки после процедуры ультразвукового скейлинга пародонтальных карманов (с орошением тканей пародонта физраствором), состояние тканей пародонта ухудшилось, что, по-видимому, связано с механическим повреждением тканей в процессе УЗ-скейлинга, а также с вторичной альтерацией продуктами деятельности пародонтопатогенной микрофлоры и лейкоцитов. В частности, в этот срок наблюдения лейкоцитарная инфильтрация распространилась из десны в периодонт и костную ткань зубной альвеолы и

усилилась в средней трети корня зуба в 5,5 раз (до 16,5 (12,0–22,0) %), в нижней трети в 3,3 раза (до 10,0 (8,5–16,0) %) (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Изменение объемной доли (%) структурных элементов тканей пародонта у животных контрольной группы в динамике экспериментального пародонтита средней степени тяжести.

В результате интенсивной деструкции альвеолярных отростков в десне втрое увеличилась доля костных отломков, более того, они появились и в тканях средней трети корня зуба (Рисунок 7).

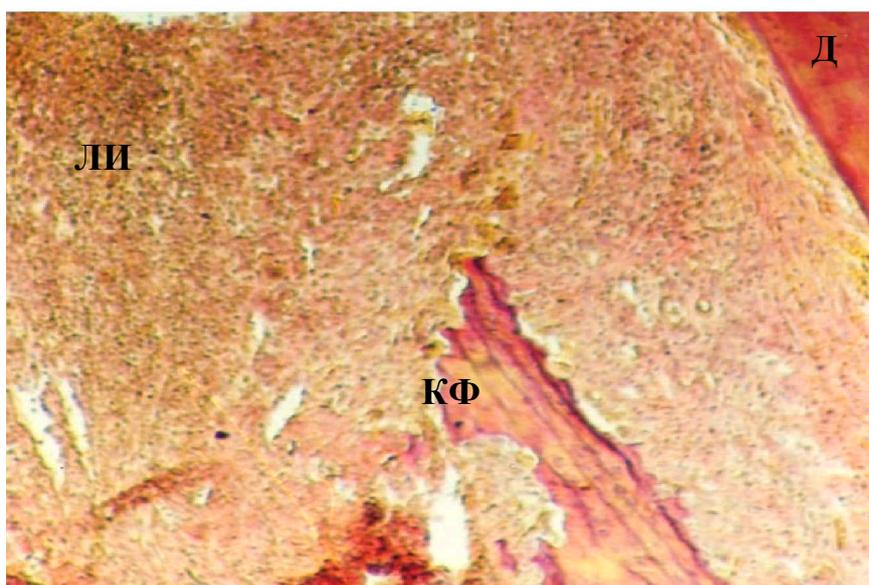


**Рисунок 7** – Обострение воспалительного процесса после УЗ-скейлинга (2-е сутки наблюдения), увеличение деструкции тканей (пародонт средней трети корня зуба) (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. П – периодонт, ЛИ – лейкоцитарная инфильтрация, КФ – костные фрагменты, А – костная альвеола

Верхушки альвеолярных отростков были частично разрушены, их фрагменты составляли по медиане в десне 3,0 (1,4–5,0) % объема ткани, а в периодонте средней трети корня – 1,5 (1,0–2,5) %. Доля полнокровных сосудов увеличилась только в десне (в 1,2 раза, с 8 (7,5–9,5) % до 10 (9,0–10,5) %), а в средней и нижней третях корня зуба даже проявила тенденцию к снижению, при этом количество экссудата практически не изменилось. Вследствие обострения воспалительного процесса, на уровне всех частей корня зуба уменьшилась вдвое доля тканей, сохранивших нормальную структуру (в среднем, с 42,5 (25–54) % до

20 (10–27) %), а в десне вдвое снизилась доля новообразованного коллагена (с 39,5 (32–56) % до 19,5 (16,5–24) %).

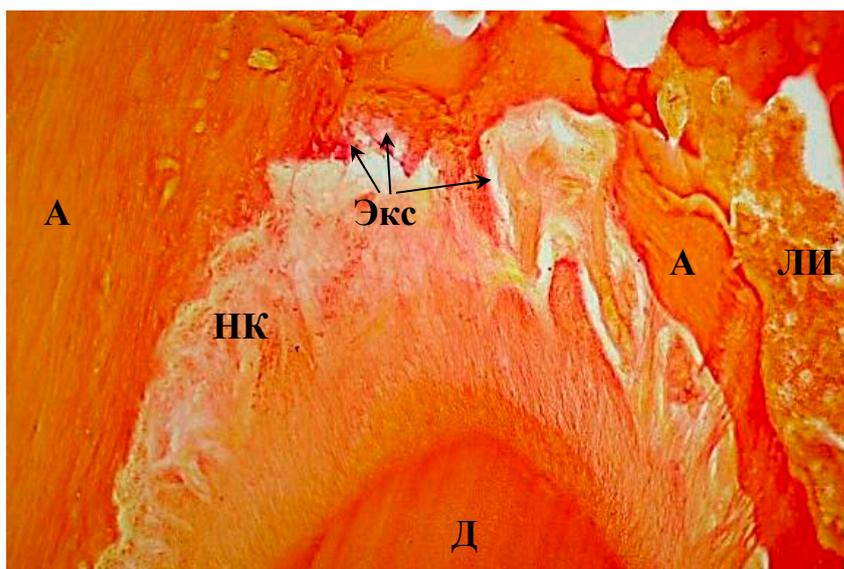
На 4-е сутки наблюдения лейкоцитарная инфильтрация, содержащая по-прежнему преимущественно нейтрофилы, еще больше усилилась, особенно, в десне (до 24 (15,5–38) % объема тканей, Рисунок 8, Таблица 3). Полости губчатой кости тоже были заполнены лейкоцитарным инфильтратом (Рисунок 9), который составил в средней трети корня 18 (17–23) %, в нижней трети 12 (10–29) % тканей пародонта. Доля экссудата осталась на прежнем уровне, но он накапливался, преимущественно, на границе периодонта с кортикальной пластинкой зубной альвеолы (Рисунок 9), что привело к ослаблению соединения периодонта с альвеолярным отростком. При этом доля полнокровных сосудов уменьшилась: в десне в 1,5 раза (до 6,5 (4,5–7,5) %), в периодонте средней трети корня – в 1,3 раза (до 8 (5,5–10,5) %).



**Рисунок 8** – Увеличение лейкоцитарной инфильтрации на 4-е сутки наблюдения (уровень верхней трети корня зуба) (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Д – дентин, ЛИ – лейкоцитарная инфильтрация, КФ – костные фрагменты.

Вместе с тем, деструкция костной ткани не остановилась и даже достигла дна зубной альвеолы, где тоже появились костные отломки (1 (0,5–

2) %), как и в средней и верхней третях корня (2 (2–3,5) % и 3 (3–4) %, соответственно), что подтверждает распространение деструктивных процессов по тканям пародонта. О распространении альтерации тканей по пародонту свидетельствует и продолжение снижения доли тканей, имеющих нормальную структуру, в средней и нижней третях корня зуба (Таблица 3), несмотря на активацию репаративных процессов. Синтез коллагена усилился (Рисунок 9), и количество незрелого (новообразованного) коллагена увеличилось в десне в 1,5 раза – с 19,5 (16,5–24,0) до 30 (28,0–50,5) % ( $p = 0,02$ ), в средней трети корня зуба в 2 раза – с 17 (14–19,5) % до 32 (28,0–50,5) % ( $p = 0,02$ ), а в области вершины корня он тоже увеличился с 18 (16,5–26) % до 26,5 (25–48) %, но имел слишком большую вариабельность ( $p = 0,1$ ).

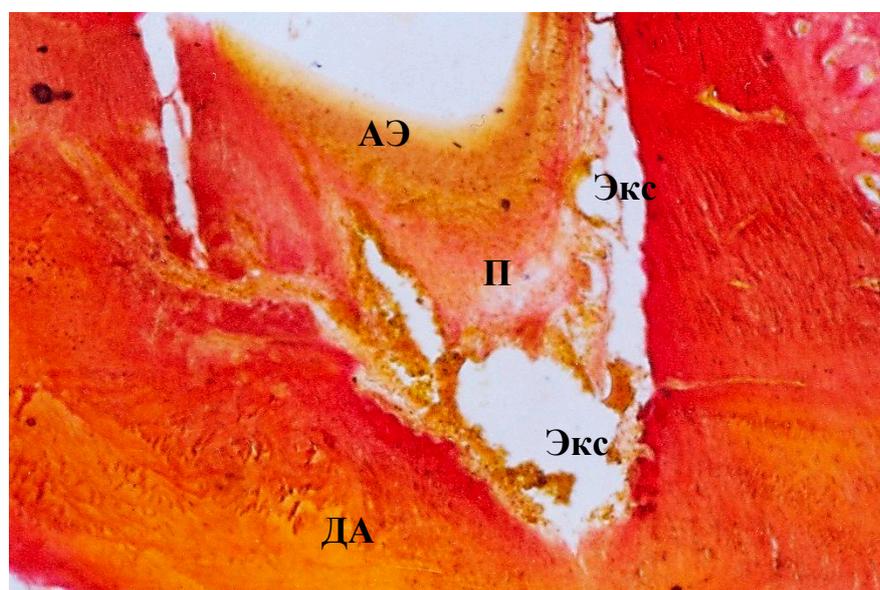


**Рисунок 9** – Активация синтеза коллагена на 4-е сутки наблюдения (пародонт средней трети корня зуба) (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Д – дентин, А – костная альвеола, НК – новообразованный (незрелый) коллаген, Экс – скопления экссудата, ЛИ – лейкоцитарный инфильтрат.

На 11-е сутки наблюдения количество полнокровных сосудов в тканях пародонта на всех уровнях корня зуба статистически значимо не изменилось (Таблица 3), но при этом в периодонте нижней трети корня вдвое увеличилась доля полостей с экссудатом (до 15 (13–17,5) %, Рисунок 10) и сохрани-

лась высокая плотность клеточной инфильтрации, которая была представлена в основном макрофагами и молодыми фибробластами. В пародонте верхней и средней трети корня зуба наметилась стойкая тенденция к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации и экссудации отечной жидкости, что указывает на ослабление деструктивных процессов. Об этом же свидетельствует и прекращение увеличения доли костных отломков, количество которых осталось на прежнем уровне.

Репаративные процессы идут еще, по-видимому, недостаточно активно, т.к. доля тканей, имеющих нормальную структуру, и незрелого коллагена в них сохраняется на уровне предыдущего срока наблюдения (Таблица 3), хотя, по сравнению с начальным сроком наблюдения (сразу после окончания моделирования пародонтита), доля новообразованного коллагена возросла, в среднем, в 1,6 раза.

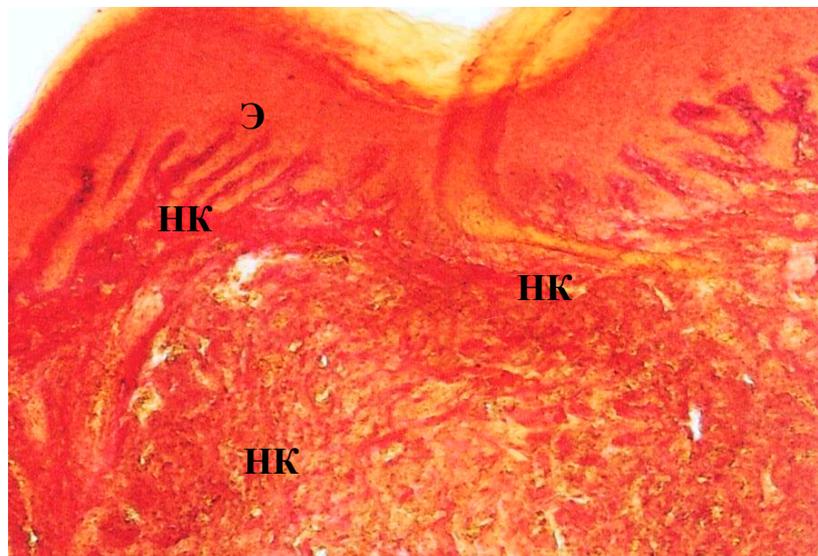


**Рисунок 10** – Увеличение объема полостей с экссудатом в периодонте нижней трети корня зуба на 11-е сутки наблюдения (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. АЭ – амелобластический эпителий, ДА – дно костной альвеолы, Экс – экссудат, П – периодонт.

При этом на разных уровнях корня зуба коллагеногенез имеет разную интенсивность. В средней трети корня нарастание количества новообразованного

коллагена было максимальным – в 2,4 раза (с 17 (12–30) % до 40 (35–56) %,  $p = 0,01$ ). Менее интенсивно коллагеногенез проходил в нижней трети корня, где количество незрелого коллагена возросло за период наблюдения в 1,8 раз (с 17 (10–30) % до 30 (30–40,5) %,  $p = 0,04$ ), но в десне значение этого показателя изменилось мало – в 1,1 раза (с 39,5 (32–56) % до 44 (39–54) %,  $p = 0,01$ ).

К концу наблюдения (на 18-е сутки) эпителий десны и зубодесневое соединение восстановлены полностью, под эпителием развивается мощный фиброз (Рисунок 11), однако восстановление тканей еще не завершилось.

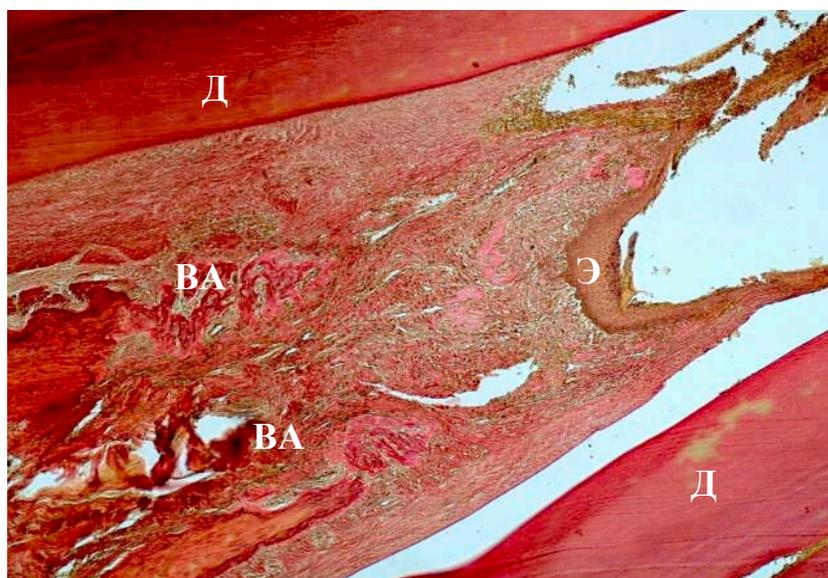


**Рисунок 11** – Восстановленный эпителий и незрелый коллаген в десне на 18-е сутки наблюдения (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Э – эпителий десны, НК – незрелый коллаген

В тканях пародонта все еще сохраняется полнокровие сосудов, но их доля, по сравнению с начальным сроком, уменьшилась в 1,3–2,8 раза ( $p = 0,02$ ), при этом отечность тканей почти не изменилась. Вторичная альтерация тканей пародонта прекратилась, количество нерезорбированных костных фрагментов в верхней трети корня зуба уменьшилось в 2,3 раза по сравнению с предыдущим сроком ( $p = 0,04$ , Таблица 3, Рисунок 6) и практически не отличалось от начального срока наблюдения, в средней трети их тоже стало меньше, в нижней трети костные отломки отсутствовали, что указывает на высокую фагоцитарную ак-

тивность клеток. Клеточность тканей пародонта тоже снизилась, доля клеточных инфильтратов уменьшилась, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, в 1,6 раза в верхней трети ( $p = 0,02$ ) и средней трети пародонта ( $p = 0,06$ ), в 1,5 раза – в нижней трети ( $p < 0,01$ ).

Во всех тканях пародонта активно продолжались репаративные процессы, включая облитерацию костных полостей. Не снижающаяся активность новообразования коллагеновых волокон подтверждается сохранением прежнего высокого уровня незрелого коллагена (Таблица 3, Рисунок 6) на фоне существенного увеличения доли восстановленных тканей вследствие созревания части коллагеновых волокон. По сравнению с предыдущим сроком, доля тканей с нормальной структурой (сохраненных и восстановленных) увеличилась в верхней трети корня в 2 раза ( $p = 0,03$ ), в средней трети – в 2,1 раза ( $p = 0,01$ ) и в нижней трети в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). При этом верхушки зубных альвеол были восстановлены лишь частично (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Частичное восстановление верхушек зубных альвеол на 18-е сутки наблюдения у животных, не получавших лечения (контрольная группа). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Д – дентин, Э – эпителий десны, ВА – верхушки зубных альвеол.

Представленные результаты исследования динамики воспалительного процесса при экспериментальном пародонтите средней степени тяжести в условиях отсутствия его лечения показали, что воспалительно-деструктивные процессы, которые развивались в тканях пародонта у животных, не получавших медикаментозного лечения, были наиболее выраженными в верхней трети корня зуба (область межзубного сосочка и верхушек альвеолярных отростков), где действовал механический флогогенный фактор (лигатура). В этом участке были максимальными деструкция тканей, лейкоцитарная инфильтрация и фиброзирование. После проведения УЗ-скейлинга деструкция тканей нарастала и достигала максимума к 4-м суткам наблюдения. На всех уровнях корня зуба в тканях пародонта вновь увеличился отек, возросло количество полнокровных сосудов и объем лейкоцитарной инфильтрации, которая усилила вторичную альтерацию тканей. Активность воспалительно-деструктивных процессов снижалась медленно, но параллельно с 4-х суток наблюдения нарастал синтез коллагеновых волокон и стал преобладающим процессом к 11-м суткам, когда в участках повреждения появились очаги фиброзирования. Активное созревание новообразованного коллагена отмечалось к концу наблюдения – на 18-е сутки, но полного завершения воспалительного процесса не наблюдалось и в этот срок, т.к. в участке экспериментального пародонтита сохранялась отечность тканей, полнокровие сосудов и единичные нерезорбированные костные отломки.

### **3.2.2 Динамика лечения экспериментального пародонтита с применением УЗ-скейлинга с хлоргексидином и аппликациями хлоргексидинсодержащего геля**

В литературе до сих пор не сложилось единого мнения об оптимальной концентрации раствора хлоргексидина в комплексном лечении пародонтита. Одни авторы предпочитают использовать слабые растворы (0,01–0,1 %), дру-

гие рекомендуют более концентрированные растворы (0,2–0,5 %) [96, 99, 162, 176, 180, 218, 261, 267, 268].

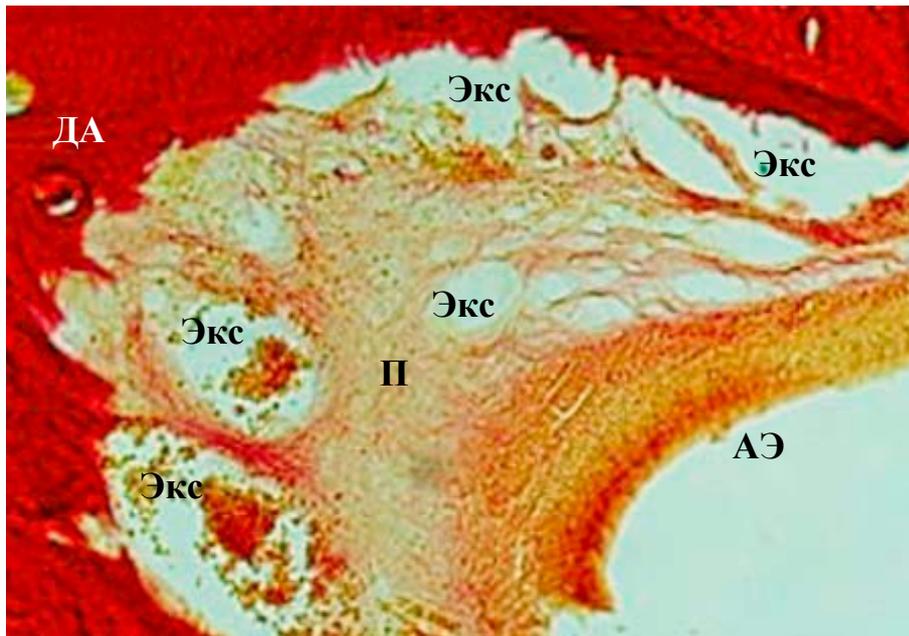
В связи с этим, в нашем экспериментальном исследовании для ультразвукового скейлинга параллельно был апробирован 0,2%-й раствор хлоргексидина. Результат этого эксперимента был оценен по состоянию тканей пародонта на 11-е сутки после завершения моделирования пародонтита. Установлено, что у подопытных животных, которым проводили ультразвуковой скейлинг с 0,2%-м раствором хлоргексидина биглюконата, на 11-е сутки наблюдения в тканях пародонта доля лейкоцитарного инфильтрата в средней трети корня зуба регистрировалась в 1,6 раза больше ( $p = 0,03$ ), по сравнению с животными, которым проводился ультразвуковой скейлинг с 0,06%-м раствором хлоргексидина (Таблица 4). Доля экссудата тоже была выше в среднем в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) на всем протяжении пародонта при использовании для орошения 0,2%-го раствора хлоргексидина (Рисунок 13), при этом в тканях верхней трети корня зуба статистически значимо увеличилась в 1,4 раза объемная доля полнокровных сосудов ( $p = 0,01$ ).

Сравниваемые группы не отличались по количеству костных отломков в тканях пародонта, но при скейлинге с 0,2%-м раствором хлоргексидина количество незрелого коллагена в пародонте верхней и нижней третей корня зуба оказалось меньше в 1,2 и в 1,4 раза ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$ ), соответственно, а доля сохраненных и восстановленных тканей в среднем была меньше в 1,4 раза ( $p = 0,01$ ), чем аналогичный показатель у животных, которым при скейлинге использовали 0,06%-й раствор хлоргексидина.

**Таблица 4** – Структура тканей пародонта на 11 сутки экспериментального пародонтита при использовании разных концентраций раствора хлоргексидина (0,06 % и 0,2 %) для ультразвукового скейлинга

Показатель, доля V, % Me (Q25–Q75)		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)			
		0 сут. (n = 8)	11 сут. (n = 8)		U-критерий
			хлоргексидин 0,06 %	хлоргексидин 0,2 %	
Лейкоцитарный инфильтрат	ср	3,5 (3,0–13,5)	15,0 (10,5–17,0)	18,0 (11,5–24,5)	$4p = 0,1$
	в/3	18,5 (13,5–21,0)	17,0 (15,0–17,0)	16,0 (8,5–29,5)	$4p = 1,0$
	с/3	3,0 (2,0–3,5)	10,0 (9,0–13,0)	16,0 (11,5–24,5)	<b><math>4p = 0,03</math></b>
	н/3	3,0 (2,5–3,5)	16,0 (14,0–18,5)	19,0 (14,5–21,0)	$4p = 0,3$
Экссудат	ср	8,0 (7,0–10,0)	16,0 (11,0–19,0)	22,5(18,0–27,5)	<b><math>4p &lt; 0,001</math></b>
	в/3	8,0 (7,5–9,5)	12,0 (9,5–15,0)	17,5 (15,0–18,5)	<b><math>4p = 0,04</math></b>
	с/3	10,0 (8,0–11,0)	14,0 (10,0–20,0)	26,0 (22,0–28,5)	<b><math>4p = 0,005</math></b>
	н/3	8,5 (3,0–10,5)	18,0 (16,0–25,5)	24,5 (22,5–29,5)	$4p = 0,3$
Полнокровные сосуды	ср	11,0 (8,0–18,0)	10,0 (5,0–12,5)	10,0 (7,0–12,0)	$4p = 0,6$
	в/3	8,0 (7,5–9,5)	5,0 (4,0–5,0)	7,0 (6,0–9,5)	<b><math>4p = 0,01</math></b>
	с/3	17,0 (11,0–26,5)	10,0 (9,0–10,5)	8,5 (6,5–10,0)	$4p = 0,15$
	н/3	15,0 (11,0–19,5)	13,0 (12,0–17,0)	13,0 (10,5–20,0)	$4p = 0,9$
Костные фрагменты	ср	0	1,0 (0–2,0)	1,0 (0–2,0)	$4p = 0,3$
	в/3	1,0 (0–2,0)	1,5 (0–2,0)	1,5 (1,0–2,0)	$4p = 0,4$
	с/3	0	1,5 (0,5–2,0)	2,0 (1,0–2,5)	$4p = 0,2$
	н/3	0	0	0	$4p = 0,4$
Незрелый коллаген	ср	5,0 (13,0–35,5)	37,5 (28,5–50,0)	27,5 (21,5–39,5)	$4p = 0,008$
	в/3	39,5 (32,0–56,0)	50,0 (50,0–68,0)	41,5 (29,0–46,0)	<b><math>4p &lt; 0,001</math></b>
	с/3	17,0 (12,0–30,0)	36,0 (32,0–42,0)	29,0 (24,0–36,5)	$4p = 0,1$
	н/3	17,0 (10,0–30,0)	25,0 (23,5–29,5)	18,0 (14,0–23,0)	<b><math>4p = 0,004</math></b>
Ткани с нормальной структурой	ср	42,5 (25,0–54,0)	22,0 (20,0–27,0)	16,0 (12,0–24,5)	<b><math>4p = 0,01</math></b>
	в/3	19,0 (14,0–30,5)	22,0 (20,0–55,0)	15,5 (11,0–21,5)	$4p = 0,13$
	с/3	44,0 (31,5–59,0)	20,0 (17,0–25,0)	14,0 (12,0–23,0)	$4p = 0,2$
	н/3	49,0 (45,0–61,5)	25,0 (20,0–27,0)	19,0 (15,0–26,0)	$4p = 0,2$

**Примечание:** Me – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля);  $p < 0,05$ ;  $p$  – различия по сравнению с 0,2%-ным р-ром хлоргексидина (U-критерий Манна – Уитни); ср – среднее по корню зуба; в/3, н/3, с/3 – верхняя, средняя и нижняя трети корня зуба.



**Рисунок 13** – Структура периодонта и дна костной альвеолы на 11-е сутки наблюдения в условиях проведения УЗ-скейлинга с 0,2 % раствором хлоргексидина биглюконата. Видны крупные полости с экссудатом и участки изъязвления кортикальной пластинки. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 60. АЭ – амелобластический эпителий, ДА – дно костной альвеолы, П – периодонт, Экс – экссудат.

В целом, при использовании для орошения 0,2%-го раствора хлоргексидина морфологическая картина экспериментального пародонтита на 11-е сутки наблюдения свидетельствует о более существенных нарушениях структуры и функций пародонта. В частности, периодонт на участках относительно большой протяженности утрачивает соединение с альвеолярной костью за счет формирования крупных полостей с экссудатом, теряя свою опорно-удерживающую функцию (Рисунок 13). По этой же причине формируются множественные участки изъязвления кортикальной пластинки костной альвеолы, несмотря на достаточную активность репаративных процессов. Из этих наблюдений следует вывод о большей терапевтической эффективности применения для УЗ-скейлинга малых концентраций раствора хлоргексидина. По-видимому, раствор хлоргексидина в более высокой концен-

трации оказывает дополнительное раздражающее и альтерирующее действие на ткани пародонта.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что более целесообразно проводить скейлинг с 0,06%-ным раствором хлоргексидина, который оказывает менее раздражающее действие и эффективно удаляет патогенную микрофлору из пародонтальных карманов.

На основании вышесказанного, животным описываемой группы (группа сравнения) в первые сутки после окончания моделирования экспериментального пародонтита был проведен УЗ-скейлинг с орошением пародонтальных тканей 0,06%-ным раствором хлоргексидина, а со 2-х по 11-е сутки наблюдения ежедневно применялись аппликации хлоргексидинсодержащего геля.

На 2-е сутки наблюдения, т.е. через 1 сутки после УЗ-скейлинга пародонтальных карманов с раствором хлоргексидина (0,06%-й раствор), воспалительно-деструктивные процессы в пародонте усилились, но в меньшей степени, по сравнению с контрольной группой. Наиболее наглядно об этом свидетельствует доля тканей (в среднем, по протяженности корня зуба), сохранивших нормальную структуру, превышающая значение этого показателя у животных контрольной группы в 1,8 раза (Таблица 5, Рисунок 14). При этом, в пародонте нижней трети корня зуба сохранилось в 1,3 раза больше тканей ( $p = 0,02$ ; Рисунок 5), в средней трети – в 1,8 раза ( $p = 0,04$ ). Лишь в верхней трети деструкция тканей пародонта была на том же уровне, как в контрольной группе, но, тем не менее, костных отломков здесь было вдвое меньше ( $p = 0,04$ ), чем в контроле. Вместе с тем, у подопытных животных, в отличие от контрольных, единичные костные фрагменты появились и в нижней трети зубной альвеолы.

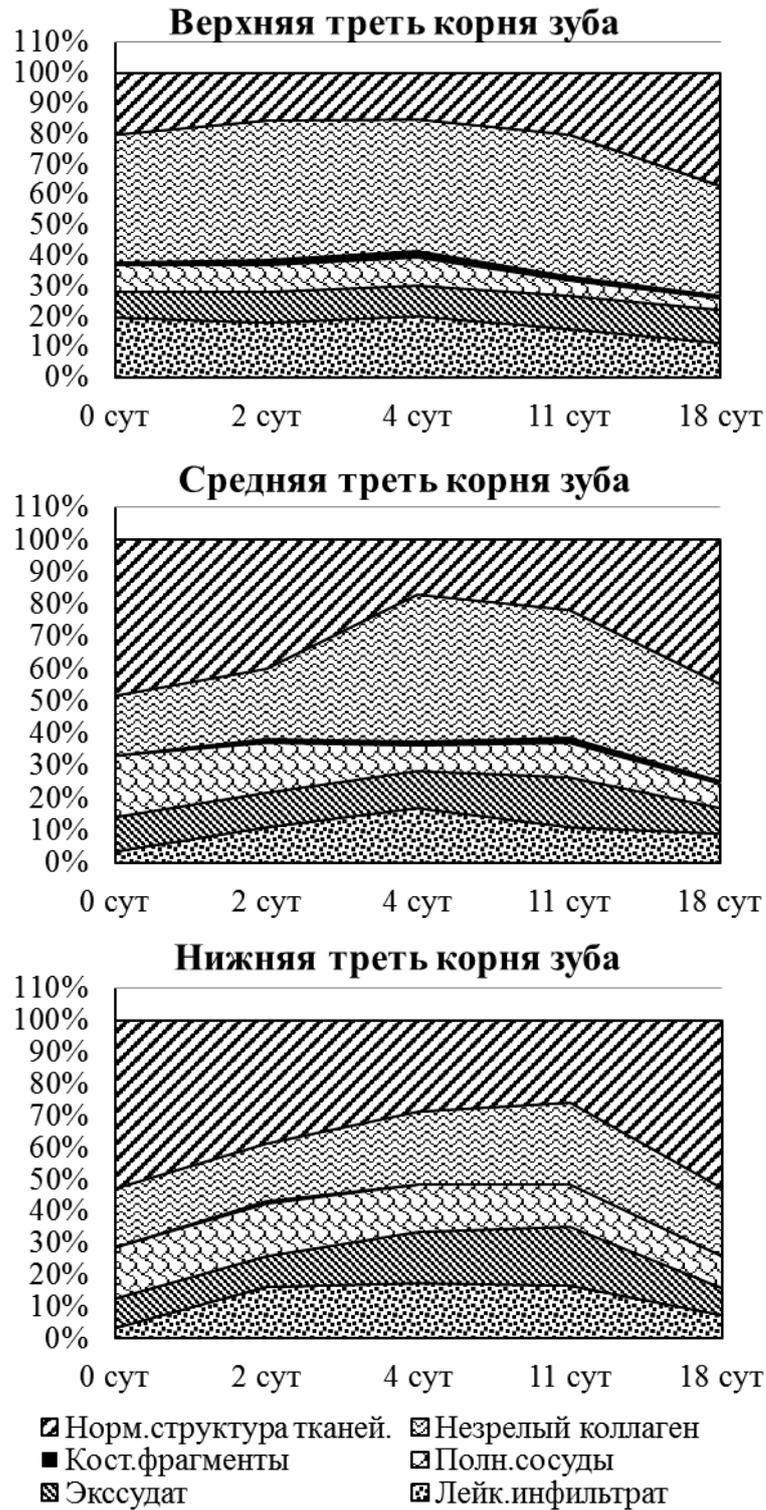
**Таблица 5** – Структура тканей пародонта в динамике экспериментального пародонтита у крыс, получавших лечение с использованием 0,06%-го р-ра хлоргексидина при УЗ-скейлинге и последующих аппликаций хлоргексидинсодержащим гелем

Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)			2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)	
Лейкоцитарный инфильтрат Me (Q25-Q75)	ср	3,5 (3,0-13,5)	15,0 (10,0-17,0)	<b>1p = 0,001</b> 3p = 0,3	15,0 (13,5-21,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> <b>2p = 0,04</b> 3p = 0,5	15,0 (10,5-17,0)	<b>1p = 0,001</b> <b>2p = 0,015</b> 3p = 0,6	9,0 (7,0-11,5)	<b>1p = 0,2</b> <b>2p &lt; 0,001</b> 3p = 0,8
	в/3	18,50 (13,5-21,0)	16,0 (13,5-21,0)	1p = 0,3 3p = 0,6	20,0 (14,5-30,0)	1p = 0,2 <b>2p = 0,009</b> 3p = 0,3	17,0 (15,0-17,0)	1p = 0,24 <b>2p = 0,03</b> 3p = 0,7	12,0 (8,5-13,0)	<b>1p = 0,04</b> <b>2p = 0,01</b> 3p = 0,8
	с/3	3,0 (2,0-3,5)	10,0 (7,5-14,0)	<b>1p = 0,02</b> 3p = 0,03	15,0 (12,0-21,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,2 3p = 0,2	10,0 (9,0-13,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,09 3p = 0,8	9,0 (8,5-10,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,06 3p = 0,06
	н/3	3,0 (2,5-3,5)	15,0 (7,0-15,5)	<b>1p = 0,03</b> 3p = 0,6	15,0 (15,0-17,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,5 3p = 0,4	16,0 (14,0-18,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,3 3p = 0,6	7,0 (6,5-10,0)	<b>1p = 0,01</b> <b>2p = 0,01</b> 3p = 0,1
Эксудат Me(Q25-Q75)	ср	9,0 (7,0-10,0)	9,0 (7,0-10,0)	1p = 0,08 3p = 0,2	11,5 (9,5-14,0)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,002</b> 3p = 0,5	16,0 (11,0-19,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> 2p = 0,06 3p = 0,4	8,5 (7,0-11,0)	1p = 0,7 <b>2p &lt; 0,001</b> 3p = 0,1
	в/3	8,0 (7,5-9,5)	9,0 (7,5-9,5)	1p = 0,9 3p = 0,08	10,0 (9,0-13,5)	<b>1p = 0,03</b> <b>2p = 0,04</b> 3p = 0,15	12,0 (9,5-15,0)	<b>1p = 0,03</b> 2p = 0,4 3p = 0,4	12,0 (6,5-12,5)	1p = 0,2 2p = 0,06 3p = 0,6
	с/3	10,0 (8,0-11,0)	9,5 (8,0-10,5)	1p = 1,0 3p = 0,09	10,0 (9,5-11,5)	1p = 0,1 2p = 0,75 3p = 0,5	14,0 (10,0-20,0)	1p = 0,1 2p = 0,2 3p = 0,3	8,0 (6,5-9,5)	1p = 0,3 <b>2p = 0,02</b> 3p = 0,08
	н/3	8,5 (3,0-10,5)	9,0 (5,5-10,5)	1p = 0,2 3p = 0,4	14,0 (12,0-20,5)	<b>1p = 0,04</b> <b>2p = 0,04</b> <b>3p = 0,003</b>	18,0 (16,0-25,5)	<b>1p = 0,03</b> 2p = 0,2 <b>3p = 0,04</b>	8,0 (7,0-10,0)	1p = 0,5 <b>2p = 0,01</b> 3p = 0,2

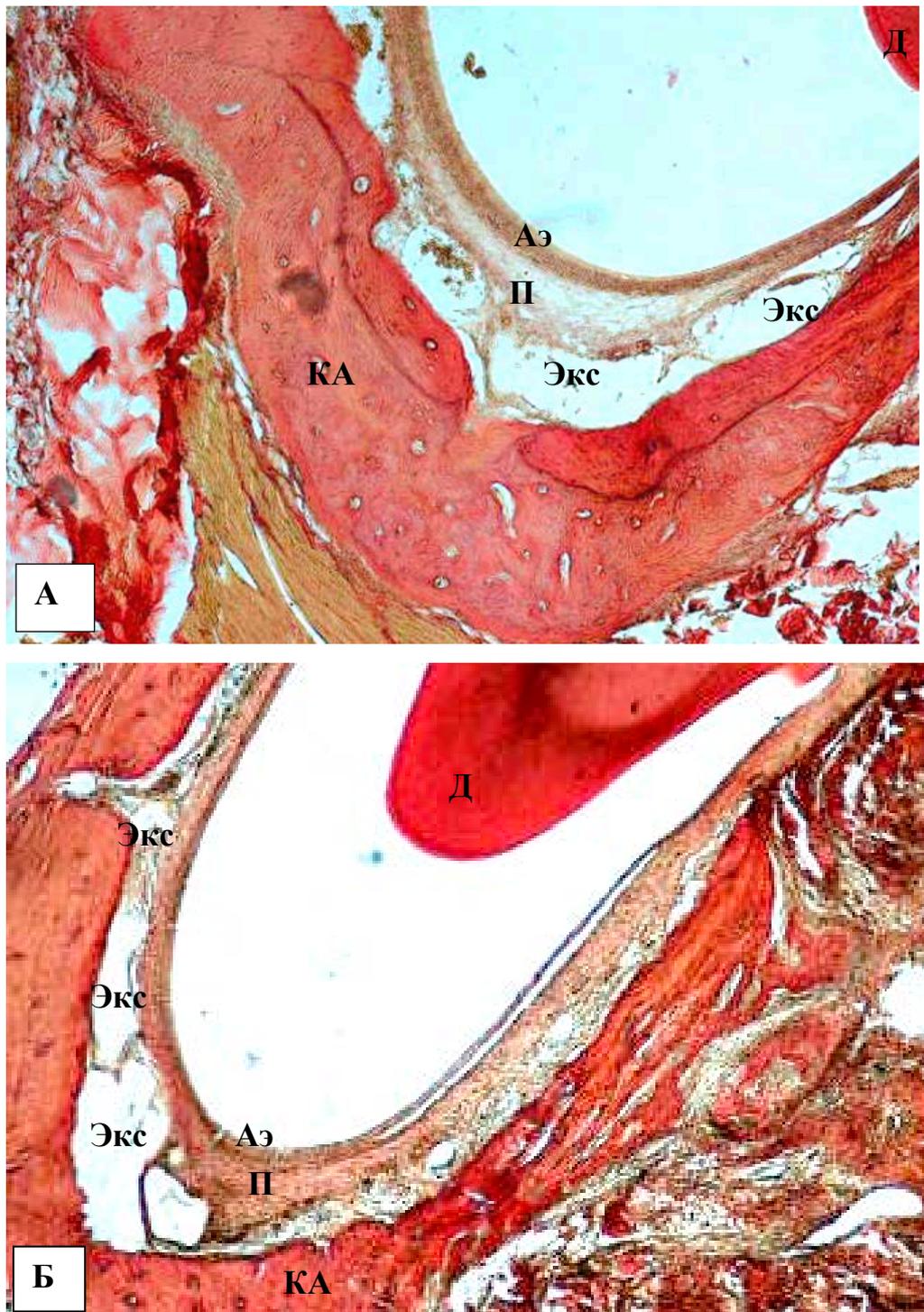
Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)		2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)
Полнокровные сосуды Me (Q25-Q75)	ср	11,0 (8,0-18,0)	10,0 (8,0-17,5)	1p = 0,07 3p = 0,8	9,0 (7,0-12,0)	1p = 0,03 2p = 0,04 3p = 0,7	10,0 (5,0-12,5)	1p < 0,001 2p = 0,7 3p = 0,7	7,5 (5,0-9,0)	1p < 0,001 2p = 0,001 3p = 0,2
	в/3	8,0 (7,5-9,5)	8,0 (7,5-8,5)	1p = 1,0 3p = 0,04	9,0 (7,5-10,0)	1p = 0,4 2p = 0,1 3p = 0,1	5,0 (4,0-5,0)	1p = 0,01 2p = 0,02 3p = 0,001	4,0 (3,0-6,5)	1p = 0,02 2p = 0,9 3p = 0,5
	с/3	17,0 (11,0-26,5)	14,0 (10,5-19,5)	1p = 0,06 3p = 0,8	7,0 (6,5-8,5)	1p = 0,02 2p = 0,04 3p = 0,9	10,0 (9,0-10,5)	1p = 0,03 2p = 0,05 3p = 0,5	7,5 (5,5-8,0)	1p = 0,01 2p = 0,02 3p = 0,2
	н/3	15,0 (11,0-19,5)	15,5 (12,0-19,5)	1p = 1,0 3p = 0,6	12,0 (8,5-12,0)	1p = 0,4 2p = 0,04 3p = 0,3	13,0 (12,0-17,0)	1p = 0,5 2p = 0,6 3p = 0,08	9,5 (8,5-10,5)	1p = 0,02 2p = 0,01 3p = 0,4
Костные фрагменты Me (Q25-Q75)	ср	0,0	1,0 (0,5-1,5)	1p < 0,001 3p = 0,4	1,0 (0,5-2,0)	1p = 0,002 2p = 0,8 3p < 0,001	1,0 (0-2,0)	1p = 0,003 2p = 0,6 3p = 0,07	0	1p = 0,4 2p = 0,008 3p = 0,2
	в/3	1,0 (0-2,0)	1,5 (1-2,5)	1p = 0,3 3p = 0,04	2,0 (1,0-3,0)	1p = 0,1 2p = 0,07 3p = 0,004	1,5 (0-2,0)	1p = 0,1 2p = 0,17 3p = 0,03	1,0 (0-1,0)	1p = 0,5 2p = 0,04 3p = 0,2
	с/3	0	1,0 (1-1,5)	1p = 0,01 3p = 0,3	1,0 (1,0-2,0)	1p = 0,01 2p = 0,75 3p = 0,01	1,5 (0,5-2,0)	1p 2p = 0,6 3p = 0,8	1,0 (0-1,0)	1p = 0,01 2p = 0,1 3p = 0,5
	н/3	0	0,5 (0-1,0)	1p = 0,07 3p = 0,09	0	3p = 0,05	0	3p = 0,02	0	

Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)		2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)
Незрелый коллаген Me (Q25-Q75)	ср	25,0 (13,0-35,5)	25,0 (13,0-39,0)	1p = 0,1 3p = 0,05	31,0 (22,0-44,5)	1p = 0,09 2p < 0,08 3p = 0,4	37,5 (28,5-50,0)	1p = 0,005 2p = 0,03 3p = 0,12	30,0 (22,5-35,0)	1p = 0,2 2p < 0,001 3p = 0,01
	в/3	39,5 (32,0-56,0)	41,0 (39,0-42,0)	1p = 0,01 3p = 0,001	43,0 (29,0-50,5)	1p = 0,01 2p = 0,7 3p = 0,5	50,0 (50,0-68,0)	1p = 0,01 2p = 0,04 3p = 0,04	39,0 (32,5-45,5)	1p = 0,01 2p = 0,01 3p = 0,7
	с/3	17,0 (12,0-30,0)	19,5 (13,5-28,0)	1p = 0,6 3p = 0,4	40,0 (32,0-7,0)	1p = 0,01 2p = 0,01 3p = 0,7	36,0 (32,0-42,0)	1p = 0,01 2p = 0,2 3p = 0,1	30,0 (24,0-34,5)	1p = 0,02 2p = 0,01 3p = 0,02
	н/3	17,0 (10,0-30,0)	17,0 (10,0-30,0)	1p = 0,1 3p = 0,7	20,0 (18,0-22,0)	1p = 0,8 2p = 0,8 3p = 0,01	25,0 (23,5-29,5)	1p = 0,4 2p = 0,03 3p = 0,9	20,0 (17,5-25,5)	1p = 0,4 2p = 0,3 3p = 0,008
Ткани с нормальной структурой Me (Q25-Q75)	ср	42,5 (25,0-54,0)	35,0 (18,0-41,5)	1p < 0,001 3p = 0,005	20,5 (15,0-26,0)	1p < 0,001 2p = 0,001 3p = 0,2	22,0 (20,0-27,0)	1p < 0,001 2p = 0,5 3p = 0,001	45,0 (40,0-52,0)	1p = 0,1 2p < 0,001 3p < 0,001
	в/3	19,0 (14,0-30,5)	14,0 (11,0-23,5)	1p = 0,03 3p = 0,08	15,0 (14,5-20,0)	1p = 0,3 2p = 0,8 3p = 0,4	22,0 (20,0-55,0)	1p = 0,7 2p = 0,04 3p = 0,004	40,0 (37,5-62,5)	1p = 0,02 2p = 0,04 3p = 0,09
	с/3	44,0 (31,5-59,0)	36,0 (30,0-50,0)	1p = 0,2 3p = 0,03	15,0 (15,0-26,5)	1p = 0,02 2p = 0,01 3p = 1,0	20,0 (17,0-25,0)	1p = 0,02 2p = 0,7 3p = 0,2	45,0 (40,5-46,5)	1p = 0,7 2p = 0,01 3p = 0,06
	н/3	49,0 (45,0-61,5)	36,0 (35,0-54,5)	1p = 0,07 3p = 0,008	25,0 (22,5-35,0)	1p = 0,01 2p = 0,01 3p = 0,09	25,0 (20,0-27,0)	1p = 0,01 2p = 0,8 3p = 0,4	50,0 (44,5-54,5)	1p = 0,8 2p = 0,01 3p < 0,001

**Примечание:** Me – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля);  $p < 0,05$ ; 1p – различия по сравнению с показателем в срок сразу после снятия лигатуры (критерий Вилкоксона); 2p – различия по сравнению с предыдущим сроком (критерий Вилкоксона); 3p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна – Уитни). ср – среднее по корню зуба; в/3, н/3, с/3 – верхняя, средняя и нижняя трети корня зуба.



**Рисунок 14** – Изменение медианы объемной доли (%) структурных элементов тканей пародонта у животных, получавших лечение с применением раствора хлоргексидина при УЗ-скейлинге и аппликаций хлоргексидинсодержащего геля в динамике экспериментального пародонтита



**Рисунок 15** – Структура тканей пародонта в области дна костной альвеолы на 2-е сутки после окончания моделирования пародонтита у животных контрольной группы (А) и группы сравнения (Б). Видно, что в условиях лечения периодонт менее отечен и сохранность структуры тканей более высокая. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 60. КА – костная альвеола, П – периодонт, Экс – скопления экссудата, АЭ – амелобластический эпителий, Д – дентин.

Лейкоцитарная инфильтрация, в составе которой преобладали нейтрофилы, по объему и плотности возрастала по всей протяженности корня зуба и не отличалась от ее значений в контрольной группе. Количество экссудата тоже не изменилось (Рисунок 15), хотя полнокровных сосудов в десне оказалось меньше в 1,3 раза ( $p = 0,04$ ). При этом более активно проявились репаративные процессы в верхней трети корня зуба, особенно в десне, доля новообразованного коллагена здесь была в 2,1 раза больше ( $p = 0,001$ ), чем в контроле.

На 4-е сутки наблюдения количество полнокровных сосудов в среднем уменьшилось на 10 % по отношению к предыдущему сроку. Необходимо подчеркнуть, что изменения в реакции сосудов в разных участках корня существенно отличались, в частности, в верхней трети корня зуба наблюдалась тенденция к увеличению количества полнокровных сосудов, в средней трети этот показатель уменьшился вдвое, а в нижней трети снизился в 1,29 раза ( $p = 0,04$ ). Несмотря на уменьшение количества полнокровных сосудов, объемная доля скоплений экссудата увеличилась в среднем (по медиане) на 27 % ( $p = 0,002$ ), преимущественно за счет возрастания этого показателя в нижней трети корня зуба в 1,55 раза ( $p = 0,04$ ), где он был в 1,86 раза выше ( $p = 0,003$ ), чем в контрольной группе в тот же срок. Вместе с тем, интенсивность лейкоцитарной инфильтрации тканей усилилась только в десне (в 1,25 раза; Рисунок 16). В остальных участках корня зуба она осталась на прежнем уровне, но в ее составе увеличилось количество мононуклеарных клеток, преимущественно, макрофагов и уменьшилась плотность инфильтрата. При этом деструкция тканей снизилась, о чем свидетельствует уменьшение доли нерезорбированных костных отломков, в среднем, вдвое ( $p < 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой, причем это наблюдалось во всех участках корня зуба (Таблица 6; Рисунок 16).

Для интерпретации этих результатов следует учесть, что животные данной группы к 4-м суткам наблюдения получили 2 процедуры аппликаций геля, содержащего, кроме хлоргексидина, гиалуроновую кислоту, которая

способна активизировать передвижение клеток, фагоцитоз, обменные процессы [118, 148]. Вероятно, именно эти эффекты гиалуроновой кислоты и обеспечили относительное улучшение состояния поврежденных тканей пародонта. Вероятно, по этим же причинам у подопытных животных увеличилась, по сравнению с предыдущим сроком, доля новообразованного коллагена (за счет увеличения подвижности и метаболизма фибробластов).

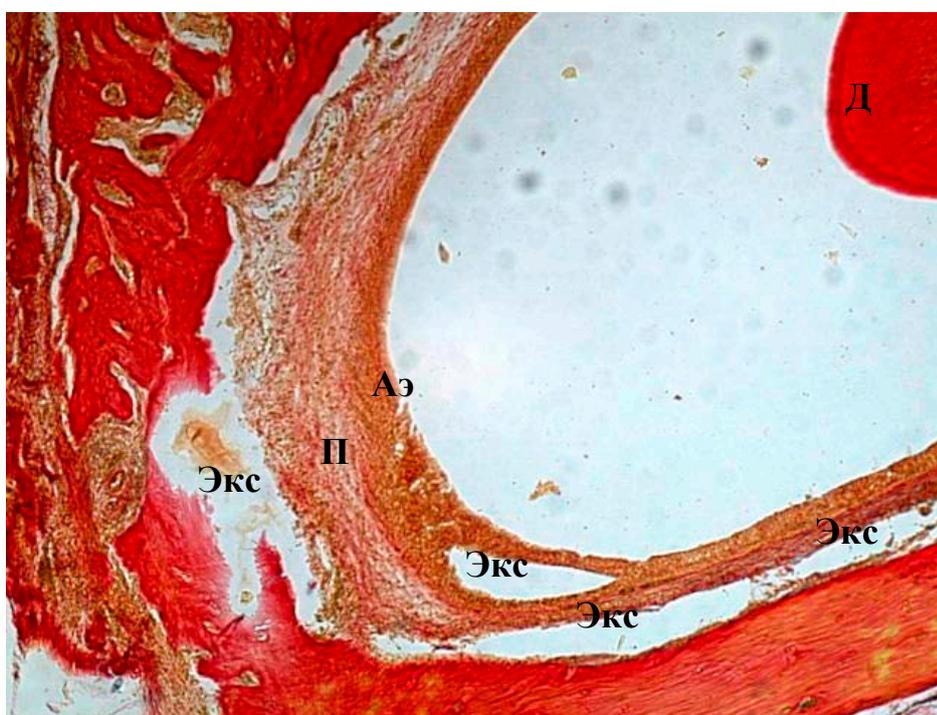


**Рисунок 16** – Уменьшение плотности лейкоцитарного инфильтрата и деструкции костной ткани на 4-е сутки наблюдения (уровень верхней трети корня зуба) у животных группы сравнения. Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Д – дентин, ЛИ – лейкоцитарная инфильтрация, КФ – костные фрагменты, КА – костная альвеола, П – периодонт.

Представленные данные позволяют говорить об уменьшении продолжительности острых явлений воспаления (по сравнению с контрольной группой), которые у подопытных животных существенно ослабляются уже на 4-е сутки наблюдения: изменяется соотношение клеток в лейкоцитарном инфильтрате в пользу макрофагов, уменьшается сосудистая реакция (меньше полнокровных сосудов), снижаются деструктивные процессы (уменьшение

костных отломков или их отсутствие), ограничивается диффузная отечность тканей путем формирования полостей с экссудатом.

На 11-е сутки наблюдения сосудистая реакция продолжала снижаться: количество полнокровных сосудов в верхней трети корня зуба уменьшилось в 1,8 раза (по сравнению с предыдущим сроком) и оказалось меньше, чем в контроле, в 1,4 раза. В средней и нижней третях корня зуба этот показатель статистически значимо не изменился (Таблица 6). Такую же закономерность имеет и изменение доли лейкоцитарной инфильтрации, которая не отличалась от контрольных значений в этот срок, но, по отношению к предыдущему сроку, в верхней трети корня зуба она уменьшилась в 1,2 раза, в других участках корня не изменилась. Объемная доля полостей с экссудатом, наоборот, изменилась только в нижней трети корня, где она возросла в 1,3 раза, по сравнению с предыдущим сроком (Рисунок 17).



**Рисунок 17** – Увеличение объема полостей с экссудатом в периодонте нижней трети корня зуба на 11-е сутки наблюдения (группа сравнения). Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Аэ – амелобластический эпителий, Экс – экссудат, П – периодонт, Д – дентин.

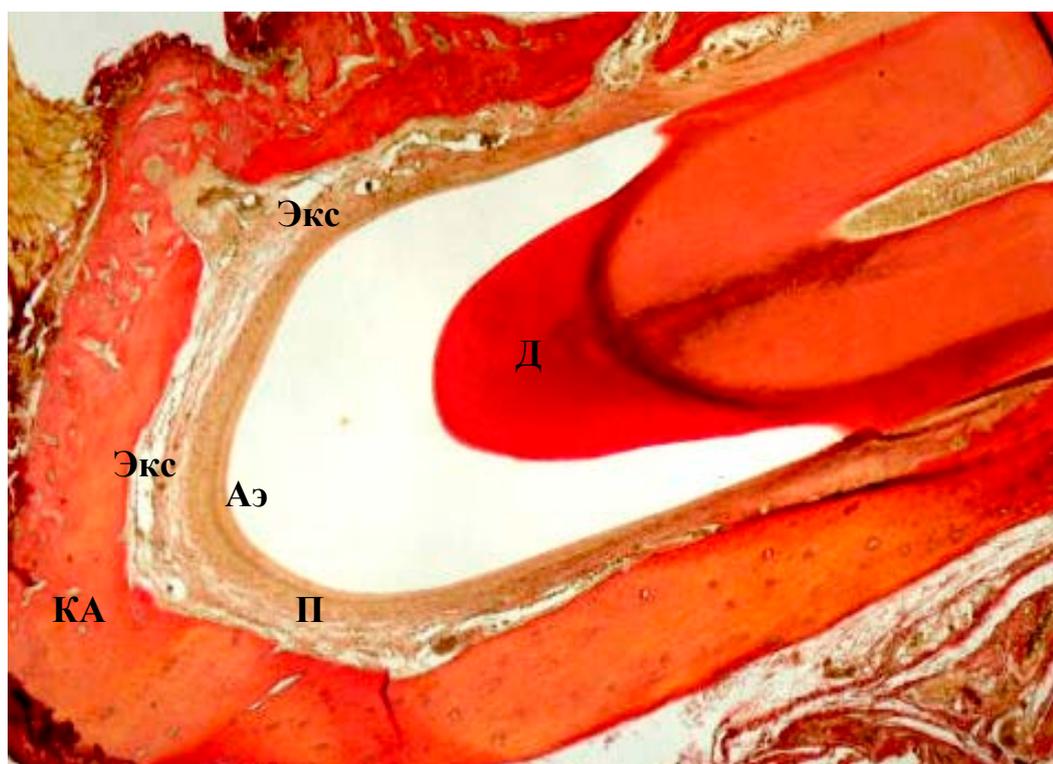
Следовательно, скорость эвакуации отечной жидкости из пародонта дна зубной альвеолы ниже, чем из верхних отделов корня. Следует отметить, что этот показатель статистически значимо не отличался от соответствующих значений контрольной группы. Доля костных отломков достоверно уменьшилась в 1,3 раза в верхней трети корня зуба и оказалась в 2,3 раза меньше, чем в контрольной группе. В других участках корня этот показатель не отличался от предыдущего срока. Из этого следует, что в данных условиях опыта раньше купировались процессы деструкции. Эти результаты можно объяснить действием основных компонентов геля: хлоргексидина, обладающего антибактериальным действием, и гиалуроновой кислоты, стимулирующей подвижность и фагоцитарную активность клеток [118, 149].

Репаративные процессы у подопытных животных протекали более активно в верхней трети корня зуба, где доля новообразованного коллагена на 11-е сутки наблюдения увеличилась в 1,2 раза (по сравнению с предыдущим сроком) и в 1,14 раза превышала ее значение в контрольной группе, что также может быть связано с эффектами гиалуроновой кислоты. Кроме этого, в верхней трети корня зуба увеличилась в 1,5 раза, по сравнению с предыдущим сроком и с этим показателем в контрольной группе, доля тканей с нормальной структурой. В более глубоких участках корня зуба отличий этих показателей от контрольных значений не зарегистрировано.

Таким образом, выявленное сокращение продолжительности острых проявлений воспаления, протекающего под действием хлоргексидина, закономерно привело к более раннему началу репаративных процессов, активность которых усиливается эффектами гиалуроновой кислоты.

На 18-е сутки наблюдения (т.е. через 7 суток после прекращения аппликаций хлоргексидинсодержащего геля) все показатели, характеризующие острый период воспаления, демонстрировали положительную динамику, хотя, в сравнении с контрольной группой, не проявляли статистически значимых отличий. Так, по сравнению с предыдущим сроком, доля полнокровных сосудов в среднем уменьшилась в 1,3 раза за счет снижения этого показателя в 1,3 раза в средней

трети корня зуба и в 1,4 раза в нижней трети, в верхней трети он не изменился. Такая же закономерность, но более ярко выраженная, наблюдалась и в отношении доли скоплений экссудата, которая в среднем уменьшилась в 1,9 раза за счет ее уменьшения в средней трети корня в 1,75 раза и в нижней трети в 2,25 раза (Рисунок 18), в верхней трети не изменилась.



**Рисунок 18** – Устранение полостей с экссудатом и снижение отечности тканей в дне зубной альвеолы у животных группы сравнения на 18-е сутки экспериментального пародонтита. Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Аэ – амелобластический эпителий, КА – костная альвеола, Экс – экссудат, П – периодонт, Д – дентин.

Лейкоцитарная инфильтрация тканей пародонта в среднем снизилась в 1,7 раза, но на разных уровнях корня зуба снижение этого показателя было выражено в разной степени. Больше всего уменьшение клеточности зарегистрировано в нижней трети корня зуба – в 2,3 раза (Рисунок 18). В средней трети корня клеточность тканей осталась на прежнем уровне, а в верхней трети корня уменьшилась в 1,4 раза. Деструктивные процессы тоже практически купировались, костные отломки почти полностью элими-

нировались из тканей, но в верхней и средней третях корня зуба еще встречались мелкие единичные костные отломки (Таблица 6, Рисунок 18). Представленные данные позволяют говорить об уменьшении сосудистой проницаемости, ускорении элиминации отечной жидкости, купировании воспалительного отека и вторичной альтерации тканей.

Репаративные процессы протекают активно, и к 18-м суткам наблюдения характеризуются снижением активности коллагеногенеза и ускорением созревания новообразованного коллагена. Доля незрелого коллагена в среднем уменьшилась в 1,25 раза, по сравнению с предыдущим сроком и со значением этого показателя в контрольной группе. При этом среднее значение доли тканей с нормальной структурой увеличилось, по сравнению с предыдущим сроком, в 2,1 раза и превышало этот показатель в контрольной группе в 1,5 раза. Следовательно, восстановительные процессы (в том числе созревание коллагена) у подопытных животных протекали значительно активнее, чем у контрольной группы животных.

Наибольшая скорость восстановления структуры тканей пародонта наблюдалась в средней трети корня, где доля тканей с нормальной (восстановленной) структурой увеличилась, по сравнению с предыдущим сроком, в 2,25 раза (Рисунок 19-А), что составило на 30 % больше, чем в контрольной группе. Почти с такой же скоростью восстанавливались ткани нижней трети корня зуба: доля тканей с нормальной структурой за последнюю неделю эксперимента возросла в 2 раза (Рисунок 18), что оказалось на 80 % больше, чем в контроле. В верхней трети корня, где повреждение тканей было самым массивным, репаративные процессы протекали медленнее, но тоже достаточно активно. При этом у подопытных животных практически полностью восстановился эпителий десны (Рисунок 19-Б), доля незрелого коллагена уменьшилась на 30 %, а доля тканей с нормальной структурой увеличилась в 1,8 раза, хотя величина этих показателей не отличалась статистически значимо от аналогичных показателей контрольной группы.

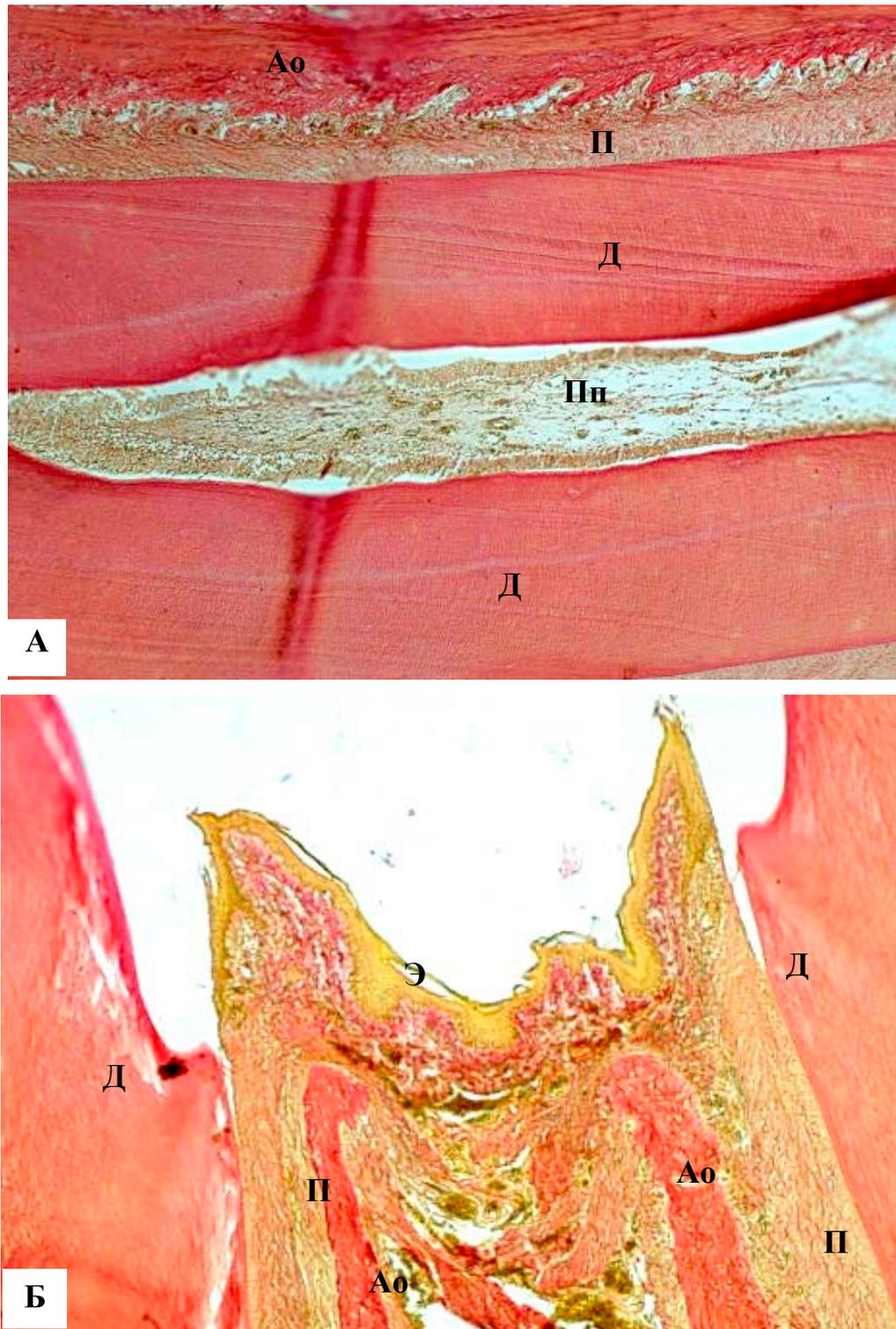
**Таблица 6** – Структура тканей пародонта в динамике пародонтита у крыс, получавших комплексное лечение (ультразвуковой кюретаж с 0,06%-м раствором хлоргексидина, диализ раствора БСТ

Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)		2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)
Лейкоцитарный инфильтрат Me (Q25-Q75)	ср	3,5 (3,0-13,5)	15,0 (10,0-17,0)	<b>1p = 0,001</b> 3p = 0,3	16,5 (11,0-25,5)	<b>1p = 0,001;</b> 2p = 0,06; 3p = 0,4; 4p = 0,6	15,0 (9,5-17,0)	<b>1p &lt; 0,002</b> 2p = 0,05 3p = 0,9; 4p = 0,6	9,0 (8,0-11,0)	1p = 0,2 <b>2p &lt; 0,001</b> 3p = 0,9; 4p = 0,9
	в/3	18,50 (13,5-21,0)	16,0 (13,5-21,0)	1p = 0,3 3p = 0,6	18,5 (8,5-29,5)	1p = 0,6; 2p = 0,5 3p = 0,2; 4p = 0,5	16,0 (14,5-17,0)	1p = 0,3; 2p = 0,4 3p = 0,9; 4p = 0,7	10,5 (9,0-11,5)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,01</b> 3p = 0,9; 4p = 0,4
	с/3	3,0 (2,0-3,5)	10,0 (7,5-14,0)	<b>1p = 0,02</b> 3p = 0,03	13,5 (10,5-21,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,2; 3p = 0,2 4p = 0,5	9,5 (7,5-13,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,2; 3p = 0,8 4p = 0,6	8,0 (7,5-9,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,2; 3p = 0,3 4p = 0,3
	н/3	3,0 (2,5-3,5)	15,0 (7,0-15,5)	<b>1p = 0,03</b> 3p = 0,6	20,5 (14,5-26,0)	<b>1p = 0,01;</b> 2p = 0,14 3p = 0,2; 4p = 0,14	15,5 (11,5-19,5)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,1; 3p = 0,9 4p = 0,8	8,5 (7,5-12,0)	1p = 0,01 <b>2p = 0,01</b> 3p = 0,5; 4p = 0,2
Экссудат Me(Q25-Q75)	ср	9,0 (7,0-10,0)	9,0 (7,0-10,0)	1p = 0,08 3p = 0,2	10,5 (8,0-13,5)	1p = 0,08 2p = 0,1; 3p = 0,9 4p = 0,3	13,0 (9,5-22,0)	<b>1p = 0,01</b> 2p = 0,1; 3p = 0,7 4p = 0,7	5,0 (3,5-7,0)	<b>1p &lt; 0,001</b> <b>2p &lt; 0,001</b> <b>3p &lt; 0,001</b> <b>4p &lt; 0,001</b>
	в/3	8,0 (7,5-9,5)	9,0 (7,5-9,5)	1p = 0,9 3p = 0,08	10,0 (9,0-12,0)	1p = 0,24 2p = 0,29 3p = 0,12 4p = 0,8	10,0 (5,0-18,0)	1p = 0,9; 2p = 0,9 3p = 0,9; 4p = 0,4	6,0 (5,0-8,5)	<b>1p = 0,02</b> <b>2p = 0,04</b> <b>3p = 0,06</b> <b>4p = 0,04</b>
	с/3	10,0 (8,0-11,0)	9,5 (8,0-10,5)	1p = 1,0 3p = 0,09	8,5 (6,5-11,5)	1p = 0,9 2p = 0,7 3p = 0,2 4p = 0,3	14,0 (7,5-22,5)	1p = 0,3; 2p = 0,2 3p = 0,5; 4p = 0,9	6,0 (2,5-4,5)	<b>1p = 0,03</b> <b>2p = 0,01</b> <b>3p = 0,001</b> 4p = 0,07
	н/3	8,5 (3,0-10,5)	9,0 (5,5-10,5)	1p = 0,2 3p = 0,4	13,5 (11,0-16,5)	1p = 0,07 2p = 0,1 <b>3p = 0,01</b> 4p = 0,7	17,5 (13,0-22,5)	<b>1p = 0,02</b> 2p = 0,2 3p = 0,6 4p = 0,4	5,0 (1,5-5,0)	1p = 0,07 <b>2p = 0,01</b> <b>3p = 0,002</b> <b>4p &lt; 0,001</b>

Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)			2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)	
Полнокровные сосуды Me (Q25-Q75)	ср	11,0 (8,0-18,0)	10,0 (8,0-17,5)	1p = 0,07 3p = 0,8	10,0 (7,0-12,0)	1p = 0,03 2p = 0,06 3p = 0,7; 4p = 0,6	8,5 (4,0-12,5)	1p < 0,001 2p = 0,4; 3p = 0,3 4p = 0,5	6,5 (3,0-8,0)	1p < 0,001 2p < 0,001 3p = 0,02 4p = 0,1
	в/3	8,0 (7,5-9,5)	8,0 (7,5-8,5)	1p = 1,0 3p = 0,04	7,0 (6,0-9,5)	1p = 0,3; 2p = 0,2 3p = 0,5; 4p = 0,3	3,5 (2,5-4,0)	1p = 0,01 2p = 0,02 3p < 0,001 4p = 0,04	2,0 (1,0-3,0)	1p = 0,01 2p = 0,01 3p = 0,007 4p = 0,01
	с/3	17,0 (11,0-26,5)	14,0 (10,5-19,5)	1p = 0,06 3p = 0,8	8,5 (6,5-10,0)	1p = 0,04 2p = 0,07 3p = 0,7; 4p = 0,4	10,5 (8,5-13,0)	1p = 0,04 2p = 0,8; 3p = 0,6 4p = 0,7	7,0 (5,5-7,5)	1p = 0,01; 2p = 0,02 3p = 0,09 4p = 0,7
	н/3	15,0 (11,0-19,5)	15,5 (12,0-19,5)	1p = 1,0 3p = 0,6	13,0 (10,5-20,0)	1p = 0,5; 2p = 0,5 3p = 0,12	12,0 (8,5-17,0)	1p = 0,03 2p = 0,7; 3p = 0,7 4p = 0,5	8,5 (7,0-9,5)	1p = 0,01 2p = 0,02 3p = 0,08 4p = 0,2
Костные фрагменты Me (Q25-Q75)	ср	0,0	1,0 (0,5-1,5)	1p < 0,001 3p = 0,4	1,0 (0-2,0)	1p < 0,001 2p = 0,8 3p = 0,02 4p = 0,9	1,0 (0-2,0)	1p = 0,05 2p = 0,4 3p = 0,04 4p = 0,7	0	1p = 0,04 2p < 0,001 3p < 0,001 4p = 0,01
	в/3	1,0 (0-2,0)	1,5 (1-2,5)	1p = 0,3 3p = 0,04	1,5 (1,0-2,0)	1p = 0,01 2p = 1,0 3p = 0,001 4p = 0,3	1,0 (1,0-2,0)	1p = 0,5; 2p = 1,0 3p = 0,08; 4p = 0,4	0	1p = 0,04 2p = 0,02 3p = 0,01 4p = 0,03
	с/3	0	1,0 (1-1,5)	1p = 0,01 3p = 0,3	2,0 (1,0-2,5)	1p = 0,01 2p = 0,2; 3p = 0,2 4p = 0,2	2,0 (1,0-2,0)	1p = 0,01 2p = 0,3; 3p = 0,8 4p = 0,9	0	1p = 0,01 2p = 0,02 3p = 0,01 4p = 0,03
	н/3	0	0,5 (0-1,0)	1p = 0,07 3p = 0,09	0	2p = 0,06 3p = 0,003 4p = 0,4	0	3p = 0,003 4p = 0,4	0	3p = 0,4 4p = 1,0

Показатель, доля V в %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)								
		0 сут. (n = 8)		2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)
Незрелый коллаген Me (Q25–Q75)	ср	25,0 (13,0–35,5)	25,0 (13,0–39,0)	1p = 0,1 3p = 0,05	31,5 (21,5–44,5)	1p = 0,05; 2p = 0,06 3p = 0,6; 4p = 0,9	33,5 (24,0–43,0)	1p = 0,07; 2p = 0,4; 3p = 0,03; 4p = 0,15	29,0 (20,5–35,0)	1p = 0,9; 2p < 0,001 3p < 0,001; 4p = 0,5
	в/3	39,5 (32,0–56,0)	41,0 (39,0–42,0)	1p = 0,01 3p = 0,001	43,0 (29,0–53,5)	1p = 0,01; 2p = 0,6 3p = 0,5; 4p = 0,8	38,0 (35,5–45,0)	1p = 0,01 2p = 0,7; 3p = 0,2 4p < 0,001	37,5 (30,0–41,5)	1p = 0,01; 2p = 0,01 3p = 0,4; 4p = 0,3
	с/3	17,0 (12,0–30,0)	19,5 (13,5–28,0)	1p = 0,6 3p = 0,4	39,0 (30,5–47,5)	1p = 0,01; 2p = 0,01 3p = 0,7; 4p = 0,9	36,0 (30,0–43,0)	1p = 0,01 2p = 0,3; 3p = 0,1 4p = 0,8	28,0 (22,0–35,0)	1p = 0,06; 2p = 0,01 3p = 0,03; 4p = 0,7
	н/3	17,0 (10,0–30,0)	17,0 (10,0–30,0)	1p = 0,1 3p = 0,7	18,5 (15,5–23,0)	1p = 0,9; 2p = 0,9 3p = 0,05; 4p = 0,7	18,5 (15,0–22,0)	1p = 0,6; 2p = 0,73 3p = 0,02; 4p = 0,03	17,5 (12,0–25,5)	1p = 0,6; 2p = 0,4 3p = 0,002; 4p = 0,3
Ткани с нормальной структурой Me (Q25–Q75)	ср	42,5 (25,0–54,0)	35,0 (18,0–41,5)	1p < 0,001 3p = 0,005	21,5 (15,0–29,0)	1p < 0,001; 2p = 0,003 3p = 0,1; 4p = 0,8	26,0 (23,5–32,0)	1p = 0,02; 2p = 0,1 3p < 0,001; 4p = 0,2	68,0 (60,5–71,0)	1p < 0,001 2p < 0,001 3p < 0,001 4p < 0,001
	в/3	19,0 (14,0–30,5)	14,0 (11,0–23,5)	1p = 0,03 3p = 0,08	16,0 (15,0–24,5)	1p = 0,4; 2p = 0,7 3p = 0,2; 4p = 0,5	24,5 (18,0–27,0)	1p = 0,9; 2p = 0,4 3p = 0,07; 4p = 0,6	66,0 (58,5–69,0)	1p = 0,01 2p = 0,01 3p = 0,002 4p = 0,04
	с/3	44,0 (31,5–59,0)	36,0 (30,0–50,0)	1p = 0,2 3p = 0,03	18,0 (12,0–29,0)	1p = 0,03; 2p = 0,03 3p = 0,7; 4p = 0,8	25,0 (21,5–32,0)	1p = 0,04; 2p = 0,2 3p = 0,03; 4p = 0,1	67,5 (52,5–71,0)	1p = 0,03 2p = 0,01 3p = 0,002 4p = 0,04
	н/3	49,0 (45,0–61,5)	36,0 (35,0–54,5)	1p = 0,07 3p = 0,008	27,0 (22,5–36,0)	1p = 0,01; 2p = 0,01 3p = 0,08; 4p = 0,8	30,0 (25,0–35,5)	1p = 0,02; 2p = 0,5 3p = 0,002; 4p = 0,12	70,0 (66,0–77,0)	1p = 0,04 2p = 0,01 3p < 0,001 4p = 0,007

**Примечание:** Me – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля);  $p < 0,05$ ; 1p – различия по сравнению с показателем в срок сразу после снятия лигатуры (критерий Вилкоксона); 2p – различия по сравнению с предыдущим сроком (критерий Вилкоксона); 3p – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна – Уитни); 4p – различия по сравнению с группой сравнения (критерий Манна – Уитни); ср – среднее по корню зуба; в/3, н/3, с/3 – верхняя, средняя и нижняя трети корня зуба.



**Рисунок 19** – Восстановление структуры периодонта, альвеолярных отростков и десны у животных группы сравнения на 18-е сутки экспериментального пародонтита. **А** – средняя треть корня зуба, **Б** – верхняя треть корня зуба. Ок. 10, об. 40, окраска пикрофуксином. Ao – альвеолярный отросток, П – периодонт, Пп – пульпа, Д – дентин, Э – эпителий.

Представленные результаты дают основание сделать следующее заключение. Применение хлоргексидина при УЗ-скейлинге оказывает на воспаленные ткани пародонта умеренное раздражающее действие, которое выражается в усилении острых явлений воспаления, особенно в глубоких отделах корня зуба. Несмотря на это, последующие аппликации геля, содержащего хлоргексидин и гиалуроновую кислоту, оказывают противовоспалительное действие, результатом которого является более раннее ослабление острых воспалительных явлений – уже на 4-е сутки наблюдения (в контрольной группе – с 11-х суток). В соответствии с этим, у подопытных животных раньше запускаются репаративные процессы, и ускоряется восстановление нормальной структуры поврежденных тканей. При этом восстановительные процессы проходят наиболее активно в дне зубной альвеолы и в средней трети корня зуба.

Следует подчеркнуть, что полученные результаты указывают на улучшение динамики экспериментального пародонтита в условиях его лечения с применением хлоргексидина при УЗ-скейлинге и последующих аппликаций геля, содержащего хлоргексидин и гиалуроновую кислоту, которые и обеспечивают конечный результат. Во-первых, мощный антибактериальный эффект хлоргексидина [99] устраняет на протяжении всего периода наблюдений один из главных факторов патогенеза пародонтита – пародонтопатогенную микрофлору полости рта, уменьшая таким образом вторичную альтерацию тканей, несмотря на раздражающее действие самого хлоргексидина. Во-вторых, гиалуроновая кислота, за счет способности связывать воду, способствует проникновению хлоргексидина в глубокие участки корня зуба [149], а также создает условия, облегчающие передвижение клеток и фагоцитоз [148, 149], что ведет к сокращению продолжительности острого периода воспаления и более активному восстановлению структуры поврежденных тканей. Вместе с тем, необходимо отметить и недостаток данного способа лечения, который заключается в замедлении элиминации экссудата из глубоких участков корня зуба.

### 3.2.3 Динамика лечения экспериментального пародонтита с применением УЗ-скейлинга с хлоргексидином и диализа раствора терпенсодержащего бальзама

В данном эксперименте после окончания моделирования пародонтита животным проводили поэтапное лечение (комбинированная группа сравнения). На первом этапе (1-е сутки наблюдения) устранялась патогенная микрофлора из пародонтальных карманов путем УЗ-скейлинга с раствором хлоргексидина. На втором этапе (2–11-е сутки) коррекция репаративных процессов осуществлялась с помощью трансмембранного диализа раствора БСТ.

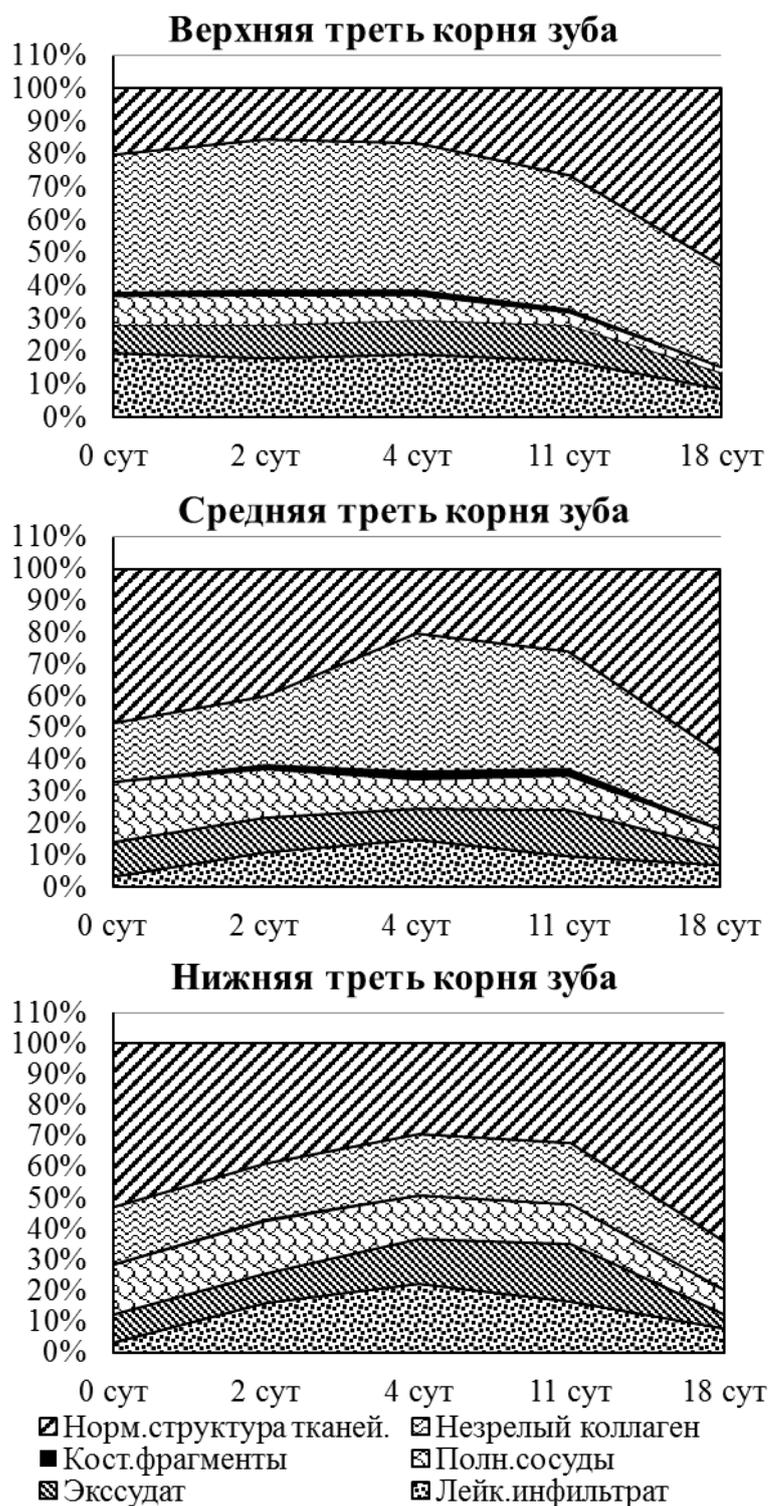
После УЗ-скейлинга с орошением тканей 0,06%-м раствором хлоргексидина (на 2-е сутки наблюдения), как было описано в предыдущей серии эксперимента, деструкция тканей в средней и нижней третях корня зуба оказалась слабее, хотя лейкоцитарная инфильтрация существенно усилилась (по отношению к предыдущему сроку) и не отличалась от показателя контрольной группы в этот срок наблюдения. Особенно важно отметить, что, несмотря на увеличение лейкоцитарной инфильтрации, полнокровных сосудов в десне оказалось меньше, чем в контроле, а, следовательно, у животных данной группы ткани десны лучше снабжены кислородом. Это объясняет более высокую активность коллагеногенеза, требующего эффективного обмена кислорода в ткани для экстрацеллюлярного гидроксилирования лизина и пролина в составе коллагеновых фибрилл [130].

На 4-е сутки наблюдения, т.е. после трехкратного диализа раствора терпенсодержащего бальзама, у подопытных животных доля лейкоцитарного инфильтрата осталась на прежнем уровне (Таблица 6), и, по сравнению с начальным значением (сразу по окончании моделирования), была увеличена в среднем в 4,7 раза ( $p = 0,001$ ). При этом лейкоцитарная инфильтрация была максимальной в нижней трети, но в ее составе преобладали макрофаги, что указывает на смену деструктивных процессов репаративными. По сравнению с животными, получавшими аппликации с хлор-

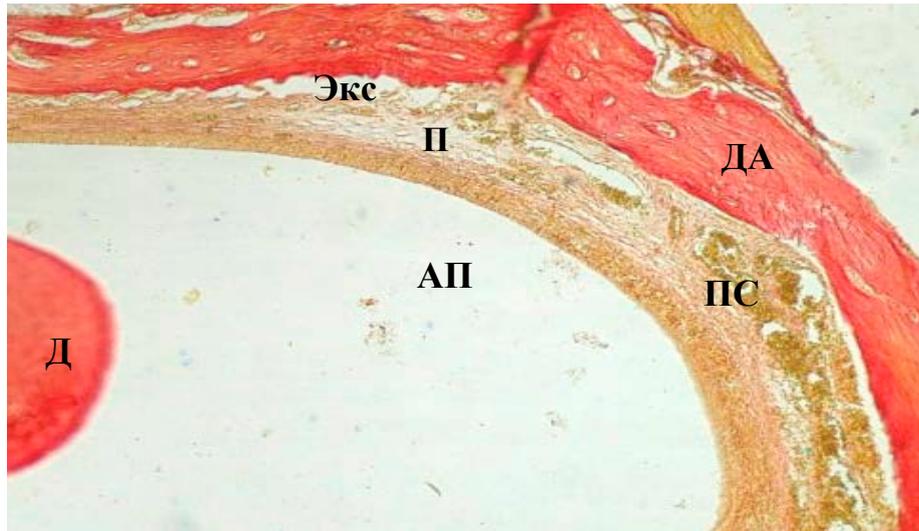
гексидинсодержащим гелем (группа сравнения), статистически значимых отличий не выявлено. Как и у животных группы сравнения, у подопытных животных к 4-м суткам еще не завершилась резорбция и элиминация костных фрагментов, доля которых в верхней и средней третях корня зуба осталась на уровне предыдущего срока. В нижней трети корня зуба костные отломки не регистрировались, как и у животных группы сравнения, тогда как у животных контрольной группы они продолжали определяться в небольшом количестве. Следует подчеркнуть, что, по сравнению с контрольной группой животных (Таблицы 5 и 6, Рисунок 20), у подопытных животных доля нерезорбированных костных фрагментов в верхней трети корня зуба была ниже в 2 раза ( $p = 0,001$ ). Полнокровие сосудов сохранилось на уровне предыдущего срока и не отличалось от этого показателя у животных контрольной группы и группы сравнения. Доля экссудата в верхней и средней третях корня зуба тоже не отличалась от таковой у животных группы сравнения и у нелеченых животных, но в нижней трети она немного превышала (в 1,1 раза,  $p = 0,01$ , Рисунок 21) значение этого показателя в контрольной группе.

Активность коллагеногенеза, по сравнению с животными контрольной группы и группы сравнения, не изменялась, оставаясь на уровне предыдущего срока наблюдения. Вместе с тем, необходимо отметить, что в средней трети корня зуба коллагеногенез протекал в тканях пародонта в 2 раза активнее, чем на 2-е сутки наблюдения ( $p = 0,01$ ).

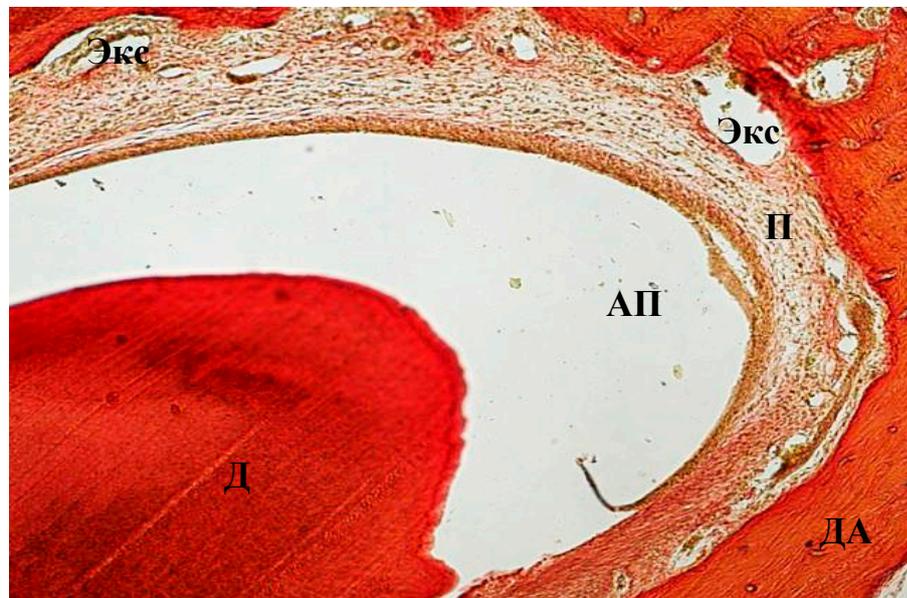
Доля тканей с неизменившейся структурой заметно уменьшилась (в 1,6 раза,  $p = 0,003$ ) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, преимущественно, за счет распространения макрофагальной инфильтрации по всей протяженности корня зуба и накопления в средней трети корня зуба незрелого коллагена (39 (30,5–47,5) %), а в нижней трети корня – экссудата (13,5 (11–16,5) %) (Рисунок 20). Сравнение этого показателя с его значением в контрольной группе и группе сравнения отличий не выявило.



**Рисунок 20** – Изменение медианы объемной доли (%) структурных элементов тканей пародонта у животных, получавших лечение с применением раствора хлоргексидина при УЗ-скейлинге и диализа раствора БСТ в динамике экспериментального пародонтита.



**Без лечения**



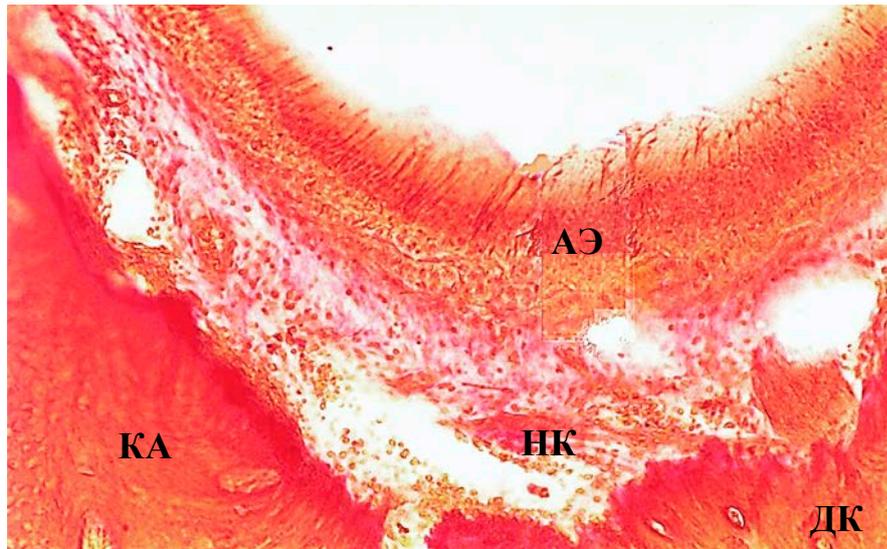
**Лечение: скейлинг с хлогексидином + БСТ (2 сут.)**

**Рисунок 21** – Увеличение количества и объема полостей с экссудатом в тканях пародонта дна зубной альвеолы на 4-е сутки наблюдения при экспериментальном пародонтите у животных контрольной группы и комбинированной группы сравнения. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 10. Д – дентин, ДА – дно костной альвеолы, П – периодонт, Экс – экссудат, АП – амелобластическая «подушка», ПС – полнокровные сосуды.

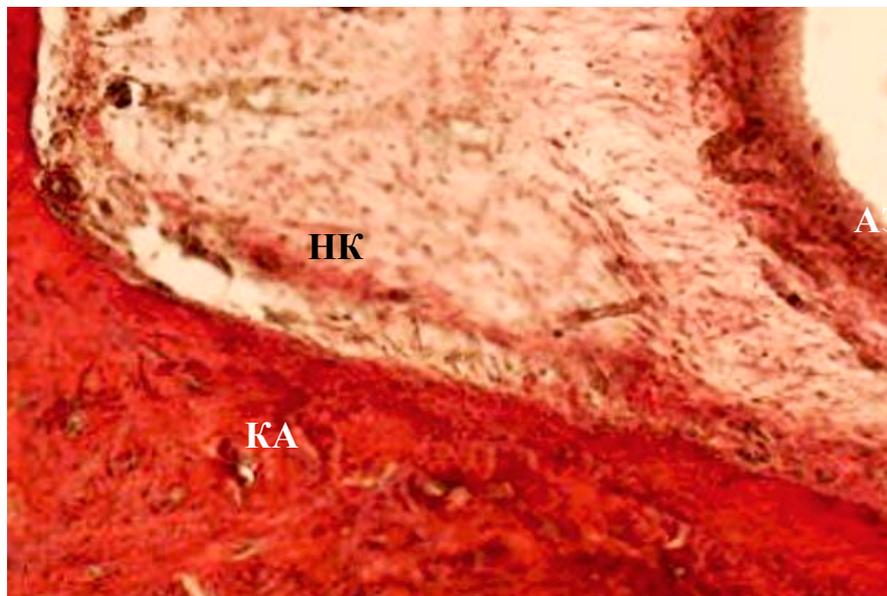
Через 11 суток после окончания моделирования пародонтита в тканях пародонта доля нерезорбированных костных фрагментов не измени-

лась, по сравнению с 4-ми сутками, и не отличалась от этого показателя у животных группы сравнения и нелеченых животных (Таблица 6). При этом костные отломки в пародонте у подопытных животных, как и у животных группы сравнения, определялись только на уровне верхней и средней трети корня зуба, тогда как у нелеченых животных – на всех уровнях корня, и в среднем их доля была статистически значимо выше (Рисунок 20). Лейкоцитарный инфильтрат имел тенденцию к уменьшению, по сравнению с предыдущим сроком, но не отличался от этого показателя у животных группы сравнения и контрольной группы. Объемная доля полнокровных сосудов уменьшилась в пародонте верхней трети корня зуба в 2 раза (Таблица 6), по сравнению и с предыдущим сроком наблюдения ( $p = 0,02$ ), и с нелечеными животными ( $p = 0,01$ ). По сравнению с животными, получавшими хлоргексидин (группа сравнения), доля полнокровных сосудов тоже снизилась, но в меньшей степени (в 1,4 раза,  $p = 0,04$ ). Экссудация в тканях пародонта на всем протяжении корня зуба была практически такой же, как в предыдущий срок наблюдения, и не отличалась от данного показателя у экспериментальных животных группы сравнения и контрольной группы (Таблица 6).

На всех уровнях корня зуба количество незрелого коллагена и тканей, имеющих нормальную структуру (сохраненных и восстановленных), статистически значимо не отличалось от предыдущего срока. Вместе с тем, по сравнению с нелечеными животными, в нижней трети корня зуба доля незрелого коллагена уменьшилась в 2,4 раза ( $p = 0,02$ ), а доля тканей с нормальной структурой увеличилась в 1,7 раза ( $p = 0,002$ ), тогда как в средней трети корня зуба выявлено только увеличение доли восстановленных тканей (в 1,6 раза,  $p = 0,03$ ), а в десне обнаружена лишь тенденция к изменению обоих показателей (Рисунок 22).



**Без лечения**



**Лечение:**

**УЗ-скейлинг с хлоргексидином (0,06 %) + БСТ**

**Рисунок 22** – Структура периодонта и дна костной альвеолы на 11-е сутки после окончания моделирования пародонтита у животных контрольной группы и комбинированной группы сравнения. Видно, что в условиях лечения дно костной альвеолы имеет нормальную структуру, а в периодонте меньше незрелого коллагена и лейкоцитарной инфильтрации. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 60. КА – костная альвеола, ДК – деструкция костной ткани, НК – незрелый коллаген, АЭ – амелобластический эпителий.

Из этого следует, что воздействие на ткани пародонта БСТ ускоряет созревание коллагена и восстановление структуры тканей, по отношению к автономно развивающемуся воспалению (контрольная группа).

По отношению к значению этих показателей у животных группы сравнения, в исследуемой группе выявляется статистически значимое уменьшение незрелого коллагена в верхней и нижней третях корня зуба в 1,3 и 1,4 раза, соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,03$ ), а также тенденция к увеличению доли тканей с нормальной структурой. Следовательно, БСТ более эффективен по отношению к созреванию коллагена, чем хлоргексидинсодержащий гель.

На 18-е сутки наблюдения количество полнокровных сосудов уменьшилось в 1,3 раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ( $p < 0,001$ ), и в 1,2 раза – с животными, не получавшими лечение ( $p = 0,02$ ), причем уменьшение этого показателя ярче проявлялось в десне (в 1,75 раза,  $p < 0,01$ ) и несколько слабее – на уровне верхушки корня зуба (в 1,5 раза,  $p < 0,02$ ) (Таблица 6). По сравнению с животными, получавшими хлоргексидинсодержащий гель, доля полнокровных сосудов в десне уменьшилась вдвое ( $p < 0,01$ ), что указывает на более выраженную эффективность БСТ в восстановлении кровотока и кровоснабжения тканей десны.

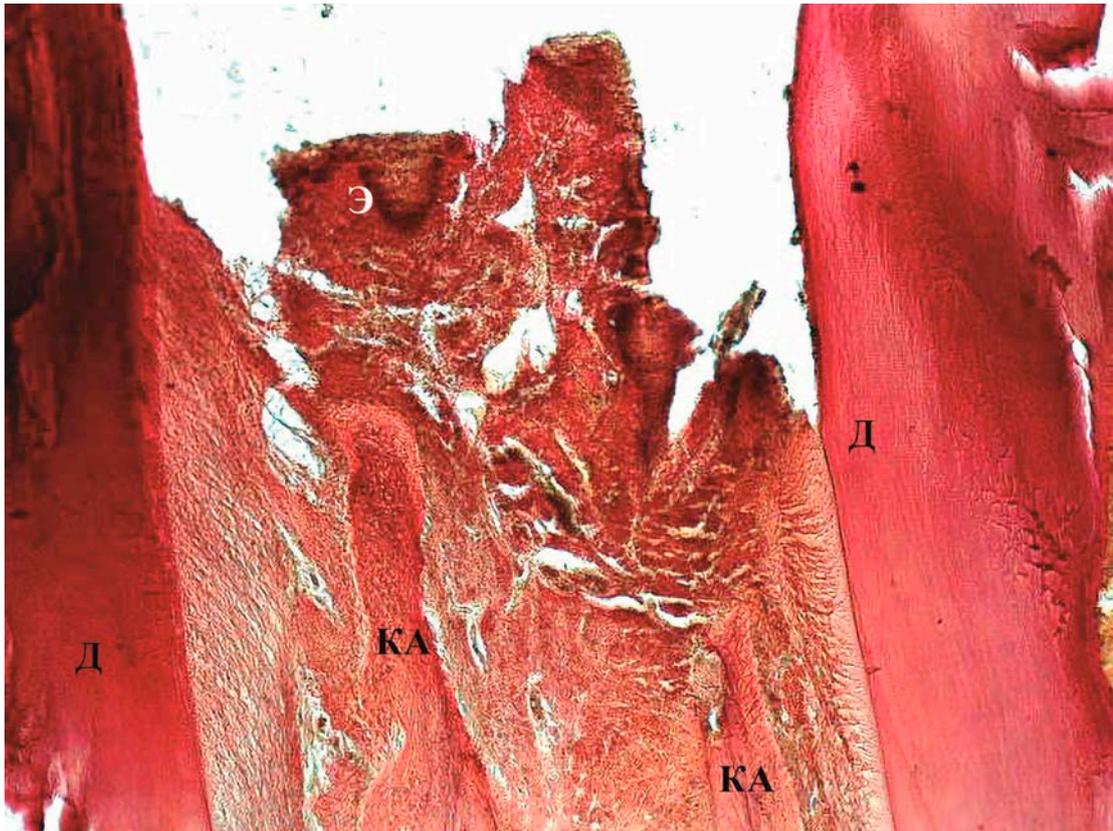
Доля экссудата в пародонте отличалась существенным уменьшением на всех уровнях корня зуба от этого показателя в предыдущий срок (в среднем в 2,6 раза,  $p < 0,001$ ) и у нелеченых животных (в среднем в 2 раза,  $p < 0,001$ ). Максимально этот показатель был снижен, по сравнению с контрольной группой, в нижней трети корня (в 2 раза,  $p = 0,002$ ), чуть меньше в средней трети (в 1,7 раза,  $p < 0,001$ ) и еще меньше в десне (в 1,3 раза,  $p = 0,06$ ), что свидетельствует об активной элиминации отечной жидкости по всей протяженности корня зуба под действием БСТ. В сравнении с действием геля, содержащего хлоргексидин (группа сравнения), БСТ оказался тоже более эффективным и уменьшил долю скоплений экссудата в нижней трети корня зуба в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) и в десне – в 2 раза ( $p < 0,04$ ). Это

связано с активным формированием между волокнами периодонта щелевидных путей оттока отечной жидкости в ротовую полость, а также с восстановлением состояния сосудистого русла в пародонте под действием БСТ.

Костные фрагменты у подопытных животных отсутствовали на всех уровнях корня зуба ( $p < 0,001$ ) (Таблица 6), в отличие от нелеченых животных (контрольная группа) и животных, получавших хлоргексидинсодержащий гель (группа сравнения), у которых единичные костные фрагменты все еще регистрировались в верхней и средней третях корня зуба. Лейкоцитарный инфильтрат, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, уменьшился в верхней и нижней третях корня зуба, соответственно, в 1,5 и 1,8 раза ( $p = 0,01$ ), но в среднем он все еще составлял 9,0 (8,0–11,0) % объема тканей пародонта и соответствовал объему лейкоцитарной инфильтрации у нелеченых животных и у животных группы сравнения.

В десне и в средней трети корня зуба активно продолжались восстановительные процессы, в которых созревание коллагена преобладало над его синтезом. Об этом свидетельствует уменьшение доли незрелого коллагена, в среднем, в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, и увеличение тканей, восстановивших нормальную структуру, в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) (Таблица 6, Рисунок 23).

Следует подчеркнуть, что эти показатели у животных подопытной группы отличались и от показателей у нелеченых животных: доля незрелого коллагена была меньше, в среднем, в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а доля тканей, восстановивших нормальную структуру, – больше в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) (Рисунки 20 и 23). При сравнении этих показателей с их значениями у животных, получавших хлоргексидинсодержащий гель (группа сравнения), значимых отличий в количестве незрелого коллагена не зарегистрировано, но выявлено существенное увеличение доли тканей с нормальной структурой (в среднем в 1,5 раза,  $p < 0,001$ ), что говорит об ускорении восстановительных процессов под действием БСТ.



**Рисунок 23** – Восстановление тканей пародонта на 18-е сутки наблюдения у животных, получавших лечение пародонтита с применением растворов хлоргексидина и БСТ. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 40. Д – дентин, Э – эпителий десны, КА – верхушка альвеолярного отростка, НК – незрелый коллаген.

Представленные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на обострение воспаления в тканях пародонта после УЗ-скейлинга с применением хлоргексидина (который оказывает раздражающее действие на воспаленные ткани), последующий трансмембранный диализ раствора БСТ не менее эффективно, чем хлоргексидин, препятствует вторичному инфицированию тканей в очаге воспаления, не вызывая при этом обострения воспалительного процесса. Кроме того, БСТ ускоряет восстановление кровотока и нормального состояния сосудистого русла, а также созревание новообразованных коллагеновых волокон, что в совокупности способствует более эффективной элиминации экссудата из тканей пародонта (в отличие от действия геля, содержащего хлоргексидин), ускорению процессов репарации и восстановле-

ния структуры тканей по всей протяженности корня зуба. Полученные результаты находят частичное объяснение в описанных в литературе эффектах БСТ: противовоспалительном, бактерицидном, репаративном [37, 38, 92, 112].

### **3.2.4 Динамика лечения экспериментального пародонтита с применением раствора терпенсодержащего бальзама для УЗ-скейлинга и диализа**

Лечение животных основной группы, как и группы сравнения, было поэтапным, но на первом этапе (1, 2-е сутки – острый период воспаления) отличалось использованием в качестве орошающей жидкости для ультразвукового скейлинга водного раствора БСТ (1 : 3), содержащего комплекс моно-терпеноидов. На втором этапе лечения (со 2 по 11-е сутки – репаративный период воспаления) животным проводили диализ раствора БСТ, который, как продемонстрировано в предыдущей главе, оказывал позитивное действие на репаративные процессы.

На 2-е сутки наблюдения (через 1 сутки после УЗ-скейлинга с раствором БСТ) в пародонте животных основной группы, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, доля лейкоцитарного инфильтрата в 1,7 раза увеличилась в средней и нижней третях корня зуба ( $p = 0,01$ ), что связано с механическим воздействием на пародонт в процессе УЗ-скейлинга. Тем не менее, по сравнению с этим же сроком в обеих группах сравнения, доля лейкоцитарного инфильтрата в средней трети была меньше вдвое ( $p = 0,01$ ), а в нижней трети – втрое ( $p = 0,02$ ) (Таблица 7). Из этого следует, что раствор БСТ не оказывает дополнительного раздражающего действия на ткани, в отличие от раствора хлоргексидина, который, в силу своего раздражающего действия, существенно увеличивал лейкоцитарную инфильтрацию тканей. Следует отметить, что в верхней трети корня зуба доля лейкоцитарного инфильтрата тоже снижалась, по сравнению с предыдущим сроком, в 1,2 раза ( $p = 0,02$ ), но не отличалась от его значения у животных обеих групп сравнения и контрольной группы.

Отечность тканей пародонта (скопления экссудата) у животных основной группы в среднем (по протяженности корня зуба) была в 1,5 раз меньше ( $p = 0,02$ ), чем у животных обеих групп сравнения и контрольной группы, за счет уменьшения скоплений экссудата в средней трети корня зуба в 1,7 раза ( $p = 0,04$ ) (Рисунок 24), хотя доля полнокровных сосудов в этот срок наблюдения была одинаковой у всех групп животных.

Доля костных фрагментов в основной группе была в 1,5 раза меньше ( $p = 0,04$ ) по отношению к ее значению в контрольной группе, но не отличалась от этого показателя в обеих группах сравнения.

Количество новообразованного (незрелого) коллагена и тканей, имеющих нормальную структуру, также было одинаковым у всех групп животных.

Наибольшая сохранность структуры тканей была отмечена в нижней трети корня зуба, где доля тканей с нормальной структурой оказалась больше в 2,2 раза, чем в обеих группах сравнения ( $p = 0,008$ ) и в 3,4 раза – чем в контрольной группе ( $p = 0,002$ ). В других участках пародонта структура тканей сохранилась хуже (Рисунок 25): в средней трети корня доля тканей с нормальной структурой превышала ее значение в обеих группах сравнения лишь в 1,3 раза ( $p = 0,03$ ), а в контрольной группе в 2,4 раза ( $p = 0,005$ ), тогда как в верхней трети корня этот показатель не обнаружил отличий с его значением в обеих группах сравнения, но, тем не менее, был вдвое больше, чем в контрольной группе ( $p = 0,007$ ).

Представленные данные демонстрируют преимущества использования при УЗ-скейлинге БСТ перед применением хлоргексидина, которые заключаются в высокой антибактериальной активности БСТ при отсутствии раздражающего действия на воспаленные ткани пародонта. Эти свойства БСТ дают возможность уменьшить вторичную альтерацию тканей и повысить сохранность их структуры при достаточно высокой активности синтеза коллагена.

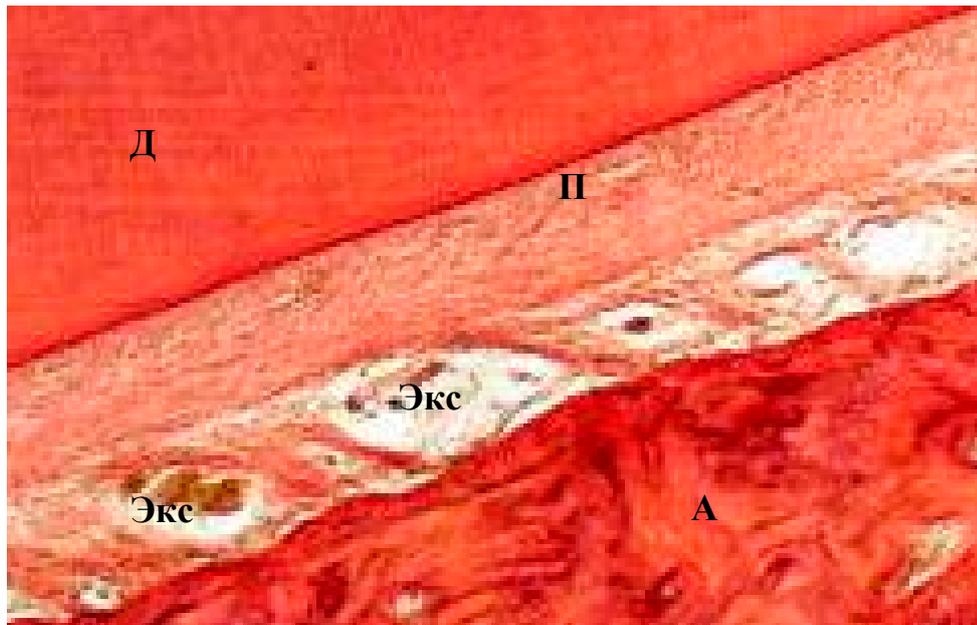
**Таблица 7 – Структура тканей пародонта в динамике экспериментального пародонтита у крыс, получавших лечение с применением раствора БСТ для диализа и УЗ-скейлинга**

Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)												
		0 сут. (n = 8)	2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)					
Лейкоцитарный инфильтрат Me (Q25–Q75)	ср	3,5 (3,0–13,5)	5,0 (4,0–12,5)	<b>1p = 0,08; 3p &lt; 0,001 4p = 0,007; 5p = 0,004</b>		3,0 (1,0–10,0)	<b>1p = 0,05; 2p = 0,01 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		2,0 (0–3,5)	<b>1p &lt; 0,001; 2p &lt; 0,001 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		0	<b>1p &lt; 0,001; 2p &lt; 0,001 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>	
	в/3	18,50 (13,5–21,0)	15,0 (10,0–17,5)	<b>1p = 0,02; 3p = 0,6 4p = 0,7; 5p = 0,8</b>		12,0 (10,0–18,5)	<b>1p = 0,14; 2p = 0,14 3p = 0,03; 4p = 0,02 5p = 0,5</b>		4,0 (3,5–7,0)	<b>1p = 0,01; 2p = 0,02 3p = 0,001; 4p &lt; 0,001 5p = 0,001</b>		0	<b>1p = 0,01; 2p = 0,01 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>	
	с/3	3,0 (2,0–3,5)	5,0 (3,0–5,0)	<b>1p = 0,01; 3p &lt; 0,001 4p = 0,01; 5p = 0,01</b>		3,5 (3,0–4,0)	<b>1p = 0,4; 2p = 0,7 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		2,0 (0,5–2,0)	<b>1p = 0,04; 2p = 0,03 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		0	<b>1p &lt; 0,01; 2p &lt; 0,03 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>	
	н/3	3,0 (2,5–3,5)	5,0 (2,5–5,0)	<b>1p = 0,01; 3p &lt; 0,001 4p = 0,02; 5p = 0,02</b>		1,0 (0,5–1,0)	<b>1p = 0,01; 2p = 0,01 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		0	<b>1p = 0,01; 2p = 0,04 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		0	<b>1p = 0,01; 3p &lt; 0,001 4p &lt; 0,001; 5p &lt; 0,001</b>	
Эксудат Me(Q25–Q75)	ср	9,0 (7,0–10,0)	6,0 (5,5–8,0)	<b>1p = 0,02; 3p = 0,001 4p = 0,02; 5p = 0,02</b>		6,0 (3,0–7,0)	<b>1p = 0,007; 2p = 0,04 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		1,5 (1,0–2,5)	<b>1p &lt; 0,001; 2p &lt; 0,001 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		0,1 (0–1,0)	<b>1p &lt; 0,001; 2p &lt; 0,001 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>	
	в/3	8,0 (7,5–9,5)	6,0 (5,0–8,5)	<b>1p = 0,07; 3p = 0,01 4p = 0,2; 5p = 0,2</b>		5,0 (2,5–7,0)	<b>1p = 0,03; 2p = 0,14 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p = 0,002</b>		1,0 (1,0–1,5)	<b>1p = 0,01; 2p = 0,04 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		0	<b>1p = 0,01; 2p = 0,01 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>	
	с/3	10,0 (8,0–11,0)	6,0 (6,0–7,0)	<b>1p = 0,07; 3p = 0,02 4p = 0,04; 5p = 0,04</b>		6,0 (3,5–7,0)	<b>1p = 0,2; 2p = 0,4 3p = 0,01; 4p = 0,009 5p = 0,07</b>		3,0 (2,0–3,0)	<b>1p = 0,01; 2p &lt; 0,001 3p = 0,01; 4p &lt; 0,001; 5p = 0,02</b>		0	<b>1p = 0,01; 2p = 0,01 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>	
	н/3	8,5 (3,0–10,5)	6,0 (5,0–8,0)	<b>1p = 0,4; 3p = 0,6 4p = 0,3; 5p = 0,3</b>		4,5 (1,5–7,0)	<b>1p = 0,2; 2p = 0,3 3p = 0,04; 4p &lt; 0,001 5p = 0,002</b>		1,0 (0,5–2,0)	<b>1p = 0,04; 2p = 0,06 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p &lt; 0,001</b>		1,0 (0–1,0)	<b>1p = 0,04; 2p = 0,07 3p &lt; 0,001; 4p &lt; 0,001 5p = 0,04</b>	

Показатель, доля V, %		Сроки после окончания моделирования пародонтита (сут.)									
		0 сут. (n = 8)		2 сут. (n = 8)		4 сут. (n = 8)		11 сут. (n = 8)		18 сут. (n = 8)	
Полнокровные сосуды Me (Q25-Q75)	ср	11,0 (8,0–18,0)	10,0 (9,0–17,0)	1p = 0,05 3p = 0,9 4p = 0,6 5p = 0,6	10,0 (5,5–13,5)	1p = 0,15 2p = 0,2 3p = 0,5 4p = 0,3 5p = 0,9	4,5 (3,0–7,0)	1p < 0,001 2p < 0,001 3p < 0,001 4p < 0,001 5p = 0,01	1,0 (0–1,0)	1p < 0,001 2p < 0,001 3p < 0,001 4p < 0,001 5p < 0,001	
	в/3	8,0 (7,5–9,5)	9,0 (8,0–9,5)	1p = 1,0 3p = 0,1 4p = 0,2 5p = 0,2	10,0 (9,5–16,5)	1p = 0,07 2p = 0,08 3p = 0,02 4p = 0,1 5p = 0,07	5,0 (3,0–7,0)	1p = 0,09 2p = 0,01 3p = 0,07 4p = 0,8 5p = 0,2	1,0 (0–1,0)	1p = 0,01 2p = 0,02 3p = 0,002 4p < 0,001 5p = 0,02	
	с/3	17,0 (11,0–26,5)	15,0 (11,0–26,5)	1p = 1,0 3p = 0,07 4p = 0,4 5p = 0,4	12,5 (4,5–17,5)	1p = 0,03 2p = 0,2 3p = 0,4 4p = 0,4 5p = 0,5	6,5 (4,0–8,0)	1p = 0,02 2p = 0,09 3p = 0,02 4p = 0,003 5p = 0,009	0	1p = 0,01 2p < 0,04 3p < 0,001 4p < 0,001 5p < 0,001	
	н/3	15,0 (11,0–19,5)	10,0 (10,0–19,5)	1p = 0,04 3p = 0,6 4p = 0,5 5p = 0,5	8,0 (5,5–11,5)	1p = 0,03 2p = 0,07 3p = 0,03 4p = 0,3 5p = 0,02	3,0 (1,5–5,0)	1p = 0,01 2p = 0,03 3p < 0,001 4p < 0,001 5p = 0,002	1,0 (1,0–2,0)	1p = 0,01 2p = 0,03 3p < 0,001 4p < 0,001 5p < 0,001	
Костные фрагменты Me (Q25-Q75)	ср	0	1,0 (0–1,0)	1p = 0,09 3p = 0,04 4p = 0,04; 5p = 0,09	0	2p = 0,009 3p = 0,09 4p < 0,001; 5p < 0,001	0	3p < 0,001 4p < 0,001 5p < 0,001	0	3p < 0,001 4p < 0,001 5p < 0,001	
	в/3	1,0 (0–2,0)	1,0 (0–1,5)	1p = 0,1 3p = 0,006 4p = 0,2; 5p = 0,2	0	1p = 0,1; 2p = 0,1 3p < 0,001; 4p = 0,003 5p = 0,004	0	3p = 0,01 4p = 0,004 5p = 0,003	0	3p = 0,01 4p = 0,04	
	с/3	0	0,5 (0–1,0)	1p = 0,01 3p = 0,01 4p = 0,09; 5p = 0,09	0	2p = 0,06 3p < 0,001 4p < 0,001; 5p < 0,001	0	3p < 0,001 4p < 0,01 5p = 0,003	0	3p = 0,01 4p < 0,04	
	н/3	0	0,5 (0–0,9)	1p = 0,06 3p = 0,03 4p = 1,0; 5p = 1,0	0	2p = 0,07 3p < 0,001 4p = 0,4	0	2p = 0,046 3p = 0,003 4p = 0,4 5p = 1,0	0	4p = 1,0 5p = 0,4	

Незрелый коллаген Me (Q25–Q75)	ср	25,0 (13,0–35,5)	25,0 (16,0–35,0)	$1p = 0,4; 3p = 0,06$ $4p = 0,6; 5p = 0,6$	23,0 (15,0–32,0)	$1p = 0,004; 2p = 0,6$ $3p < 0,001; 4p = 0,03$ $5p = 0,03$	23,0 (16,0–41,0)	$1p = 0,9$ $2p < 0,001$ $3p = 0,002; 4p = 0,005$ $5p = 0,2$	21,0 (18,5–25,0)	$1p = 0,01; 2p = 0,2$ $3p < 0,001; 4p = 0,001$ $5p = 0,008$
	в/3	39,5 (32,0–56,0)	35,0 (28,0–36,0)	$1p = 0,01; 3p = 0,006$ $4p = 0,05; 5p = 0,2$	30,0 (24,5–40,5)	$1p = 0,01; 2p = 0,7$ $3p = 0,4; 4p = 0,2$ $5p = 0,18$	37,0 (26,0–45,5)	$1p = 0,01; 2p = 0,08$ $3p = 0,15; 4p = 0,004$ $5p = 0,4$	27,0 (25,0–30,0)	$1p = 0,01; 2p = 0,09$ $3p = 0,006; 4p = 0,003;$ $5p = 0,01$
	с/3	17,0 (12,0–30,0)	20,0 (16,0–30,0)	$1p = 0,1; 3p = 0,2$ $4p = 0,7; 5p = 0,7$	24,0 (17,5–31,5)	$1p = 0,3; 2p = 0,8$ $3p = 0,05; 4p = 0,02$ $5p = 0,03$	23,0 (17,5–37,5)	$1p = 0,3; 2p = 0,7$ $3p = 0,06; 4p < 0,1$ $5p = 0,1$	21,0 (20,0–22,5)	$1p = 0,8; 2p = 0,3$ $3p < 0,001; 4p = 0,003$ $5p = 0,04$
	н/3	17,0 (10,0–30,0)	16,0 (13,0–30,0)	$1p = 0,06; 3p = 0,7$ $4p = 0,6; 5p = 0,6$	15,0 (11,5–21,5)	$1p = 0,6; 2p = 0,5$ $3p = 0,02; 4p = 0,2$ $5p = 0,4$	16,5 (12,5–19,5)	$1p = 0,8; 2p = 0,3$ $3p = 0,02; 4p < 0,02$ $5p = 0,4$	13,5 (10,0–18,5)	$1p = 0,09; 2p = 0,07$ $3p < 0,001; 4p = 0,02$ $5p = 0,1$
Ткани с нормальной структурой, Me (Q25–Q75)	ср	42,5 (25,0–54,0)	45,0 (25,5–59,5)	$1p = 0,03; 3p < 0,001$ $4p = 0,06; 5p = 0,06$	53,0 (43,0–68,0)	$1p < 0,001; 2p < 0,001$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p < 0,001$	64,5 (51,5–75,0)	$1p < 0,001; 2p < 0,001$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p < 0,001$	78,0 (74,5–80,0)	$1p < 0,001; 2p = 0,002$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p < 0,001$
	в/3	19,0 (14,0–30,5)	20,0 (17,5–25,5)	$1p = 1,0; 3p = 0,007$ $4p = 0,2; 5p = 0,2$	37,0 (26,0–45,5)	$1p = 0,06; 2p = 0,03$ $3p = 0,003; 4p = 0,005$ $5p = 0,007$	50,5 (43,0–60,5)	$1p = 0,01; 2p = 0,09$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p < 0,001$	72,5 (69,5–74,5)	$1p = 0,01; 2p = 0,01$ $3p < 0,001; 4p = 0,001;$ $5p = 0,01$
	с/3	44,0 (31,5–59,0)	47,0 (44,0–59,0)	$1p = 0,1; 3p = 0,005$ $4p = 0,03; 5p = 0,03$	49,0 (45,0–61,5)	$1p = 0,2; 2p = 0,7$ $3p = 0,001; 4p =$ $0,001; 5p = 0,002$	67,0 (54,0–70,5)	$1p = 0,2; 2p < 0,04$ $3p = 0,001; 4p < 0,001$ $5p = 0,002$	78,0 (76,0–80,0)	$1p < 0,01; 2p < 0,1$ $3p < 0,001; 4p < 0,001;$ $5p < 0,001$
	н/3	49,0 (45,0–61,5)	60,0 (47,5–64,5)	$1p = 0,1; 3p = 0,002$ $4p = 0,008;$ $5p = 0,008$	70,0 (67,0–76,0)	$1p = 0,01; 2p = 0,01$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p < 0,001$	77,5 (74,5–82,0)	$1p = 0,01; 2p = 0,01$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p < 0,001$	84,0 (79,0–87,0)	$1p = 0,01; 2p < 0,1$ $3p < 0,001; 4p < 0,001$ $5p = 0,001$

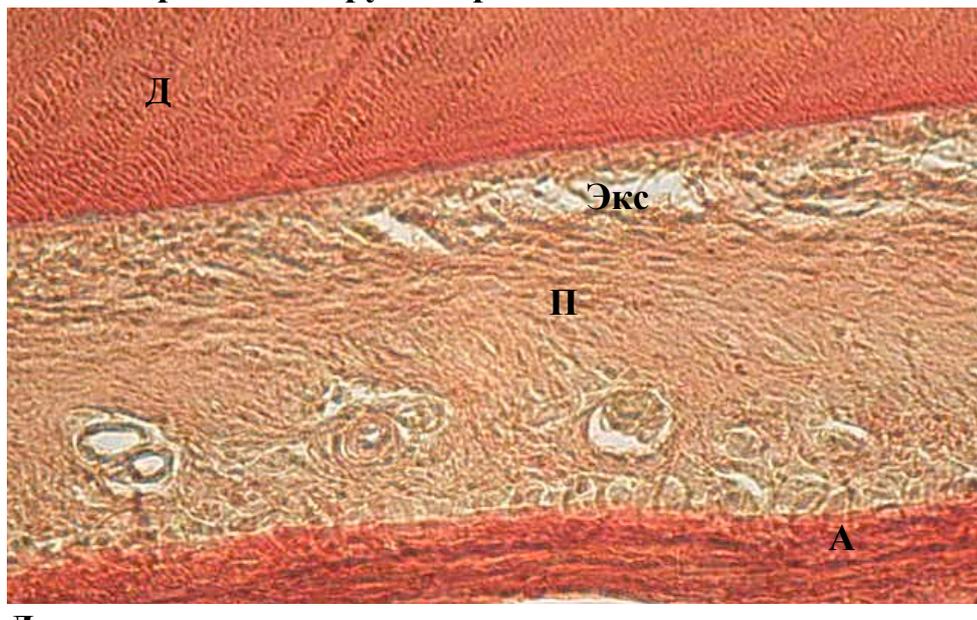
**Примечание:** Me – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля);  $p < 0,05$ ;  $1p$  – различия по сравнению с показателем в срок сразу после снятия лигатуры (критерий Вилкоксона);  $2p$  – различия по сравнению с предыдущим сроком (критерий Вилкоксона);  $3p$  – различия по сравнению с контрольной группой (критерий Манна – Уитни);  $4p$  – различия по сравнению с группой сравнения (гиалудент) (критерий Манна – Уитни);  $5p$  – различия по сравнению с группой 0,06%-го хлоргексидина (критерий Манна – Уитни). ср – среднее по корню зуба; в/3, н/3, с/3 – верхняя, средняя и нижняя трети корня зуба.



**Лечение:**

**УЗ-скейлинг с хлогексидином (0,06 %) + диализ БСТ**

**Комбинированная группа сравнения**

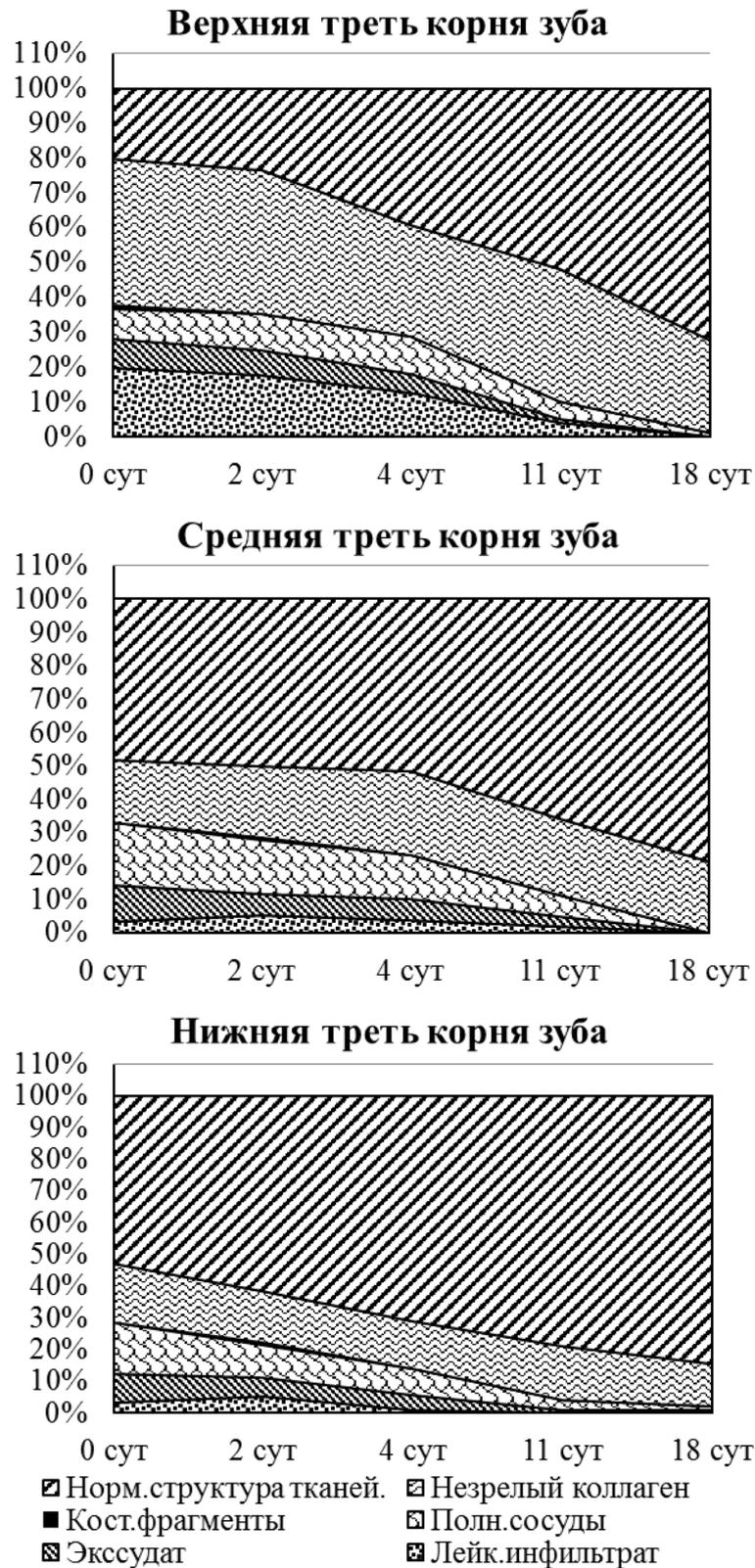


**Лечение:**

**УЗ-скейлинг с раствором БСТ и диализ БСТ**

**Основная группа**

**Рисунок 24** – Скопления экссудата в периодонте средней трети корня зуба на 2-е сутки наблюдения у животных основной группы и комбинированной группы сравнения. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 60. Д – дентин, Экс – экссудат, П – периодонт, А – костная альвеола.

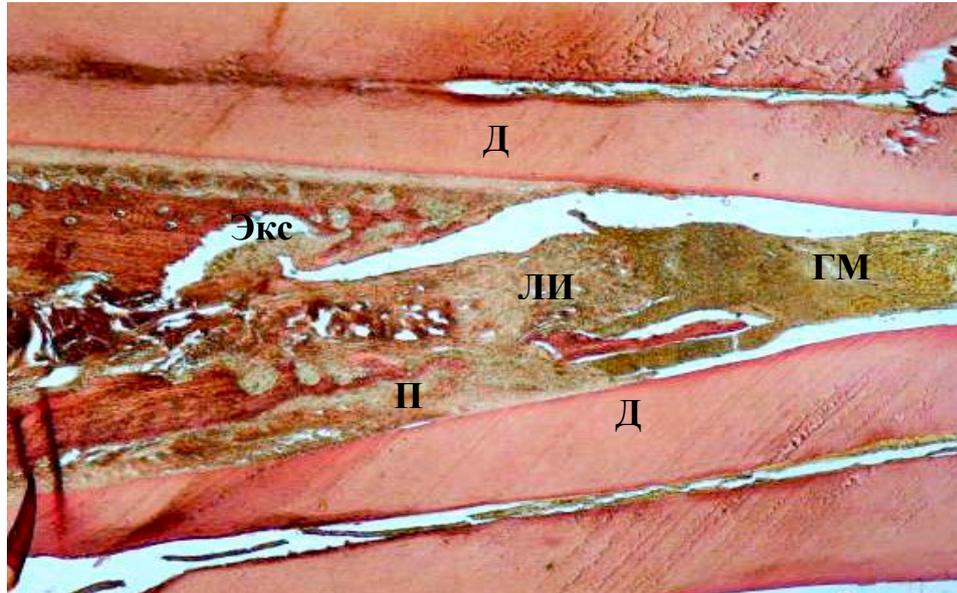


**Рисунок 25** – Изменение медианы объемной доли (%) структурных элементов тканей пародонта у животных, получавших лечение с применением УЗ-скейлинга и последующего диализа раствора БСТ в динамике экспериментального пародонтита средней степени тяжести.

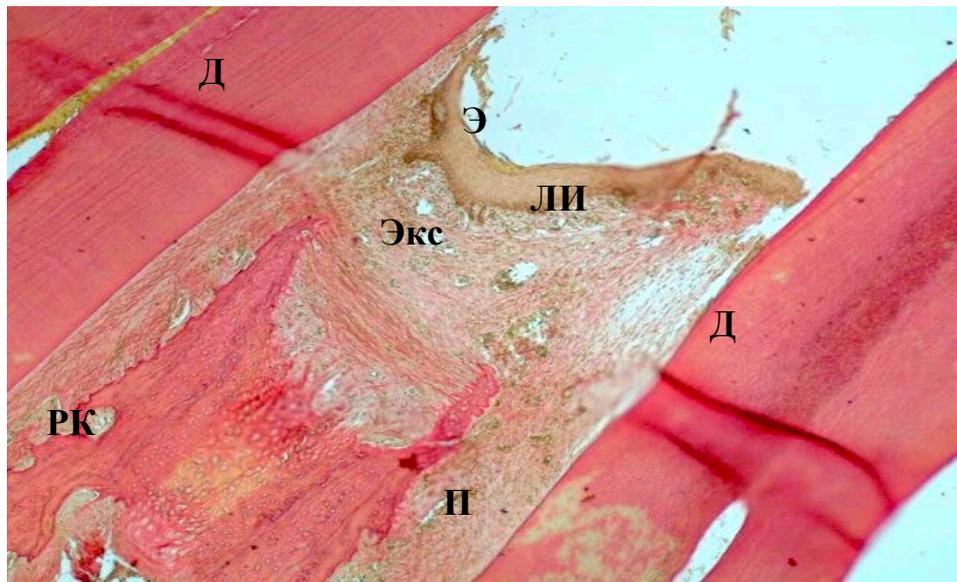
На 4-е сутки наблюдения (после УЗ-скейлинга с БСТ и трех сеансов его трансмембранного диализа) у подопытных животных основной группы доля лейкоцитарного инфильтрата (в среднем по всей протяженности корня зуба) в 1,7 раза уменьшилась по отношению к предыдущему сроку ( $p = 0,01$ ) и оказалась в 5 раз меньше ( $p < 0,001$ , Таблица 7, Рисунки 25, 26) по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения (УЗ-скейлинг с хлоргексидином и три аппликации хлоргексидинсодержащего геля). При этом больше всего лейкоцитарная инфильтрация снизилась в нижней трети корня зуба и оказалась в 5 раз меньше показателя в предыдущий срок ( $p < 0,001$ ), в 15 раз меньше ( $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения, и в 20,5 раз меньше, чем в комбинированной группе сравнения. В средней трети корня лейкоцитарная инфильтрация проявила выраженную тенденцию к снижению, по сравнению с предыдущим сроком, и стала в 4,3 раза ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), и в 3,9 раза меньше, чем в комбинированной группе сравнения ( $p < 0,001$ ). В тканях пародонта верхней трети корня зуба доля лейкоцитарной инфильтрации осталась на прежнем уровне, но оказалась в 1,6 раза меньше этого показателя в группе сравнения ( $p = 0,02$ ). Нерезорбированные костные фрагменты у животных основной группы не выявлялись, тогда как в обеих группах сравнения они наблюдались в верхней и средней третях корня зуба (Таблица 7).

Полнокровие сосудов в нижней трети корня зуба регистрировалось в 1,25 раза меньше ( $p = 0,03$ ), чем в предыдущий срок наблюдения, а по отношению к этому показателю в комбинированной группе сравнения было меньше в 1,6 раза ( $p = 0,02$ ). В средней трети корня доля полнокровных сосудов во всех группах была одинаковой, а в верхней трети отличалась только от контрольной группы, превышая значение контрольного показателя в 1,5 раза ( $p = 0,02$ ). Доля экссудата оказалась меньше, чем в обеих группах сравнения. При этом в нижней трети она была втрое меньше ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$ , Таблица 7), в верхней трети вдвое меньше ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$ , Рисунок 27), чем у животных обеих групп сравнения, а в средней трети этот показатель отличался только от его значения в группе, получавшей аппликации хлоргек-

сидинсодержащего геля, и был в 1,7 раза ниже ( $p = 0,009$ ). Из этого следует, что БСТ ускоряет элиминацию экссудата из тканей пародонта.

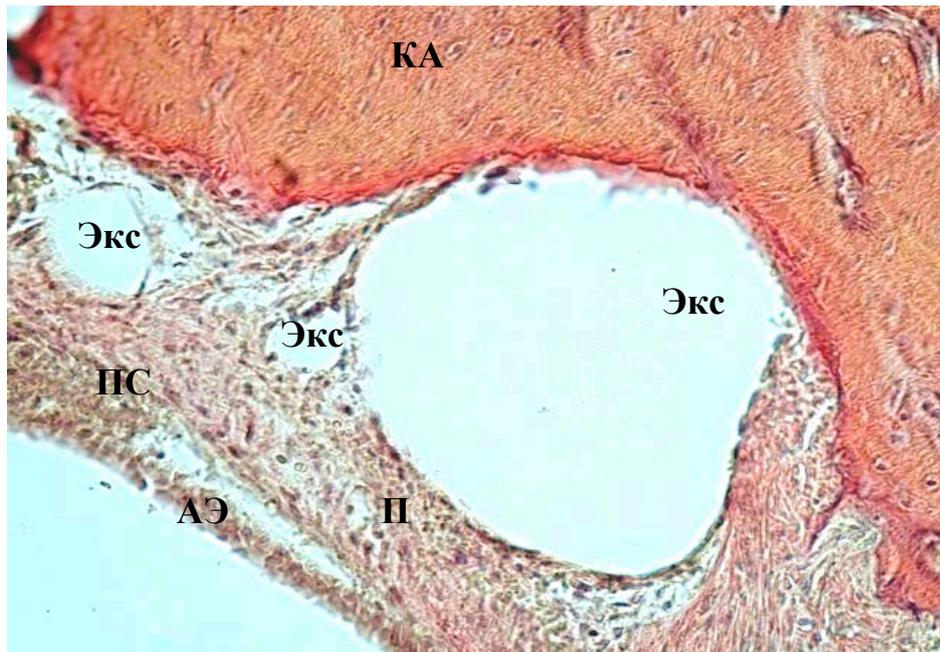


**Лечение: УЗ-скейлинг с хлогексидином (0,06 %) + диализ БСТ. Комбинированная группа сравнения**

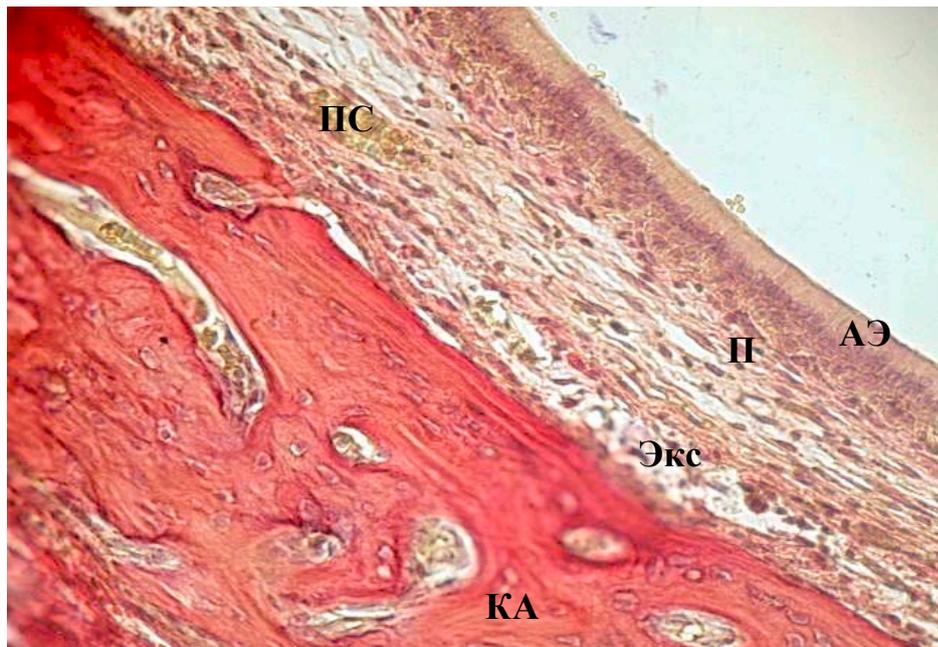


**Лечение: УЗ-скейлинг и диализ БСТ. Основная группа**

**Рисунок 26** – Уменьшение лейкоцитарной инфильтрации, воспалительного отека и очагов деструкции в пародонте у животных основной группы на 4-е сутки эксперимента. Большая часть тканей сохранила свою структуру. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок.10, об.10. Э – эпителий десны, ЛИ – лейкоцитарный инфильтрат, Экс – экссудат, РК – резорбция костной ткани, КО – костный отломок, ГМ – гнойные массы, Д – дентин, П – периодонт.



**Лечение: УЗ-скейлинг с хлогексидином (0,06 %) + БСТ. Комбинированная группа сравнения**



**Лечение: УЗ-скейлинг и диализ БСТ. Основная группа**

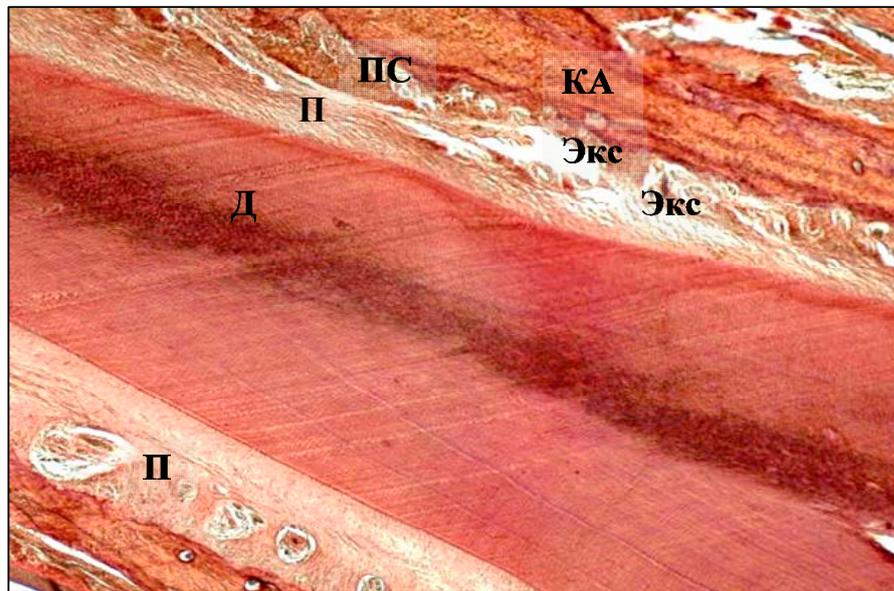
**Рисунок 27** – Сохранность амелобластического эпителия и отсутствие крупных скоплений экссудата в периодонте дна костной альвеолы на 4-е сутки у животных основной группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 60. Обозначения: АЭ – амелобластический эпителий, Экс – экссудат, ПС – полнокровные сосуды, П – периодонт, КА – костная альвеола.

Доля незрелого коллагена стала меньше только в средней трети, относительно значения этого показателя в обеих группах сравнения (в 1,6 раза,  $p = 0,02$  и  $p = 0,03$ ), но по всей протяженности корня зуба существенно возросла доля тканей с нормальной структурой. Этот показатель в 2,6 раза превышал его значение в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) и в 2,5 раза в комбинированной группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Представленные данные свидетельствуют о более активном завершении процессов деструкции (к 4-м суткам наблюдения) и нарастании темпов репаративной регенерации тканей пародонта у животных основной группы.

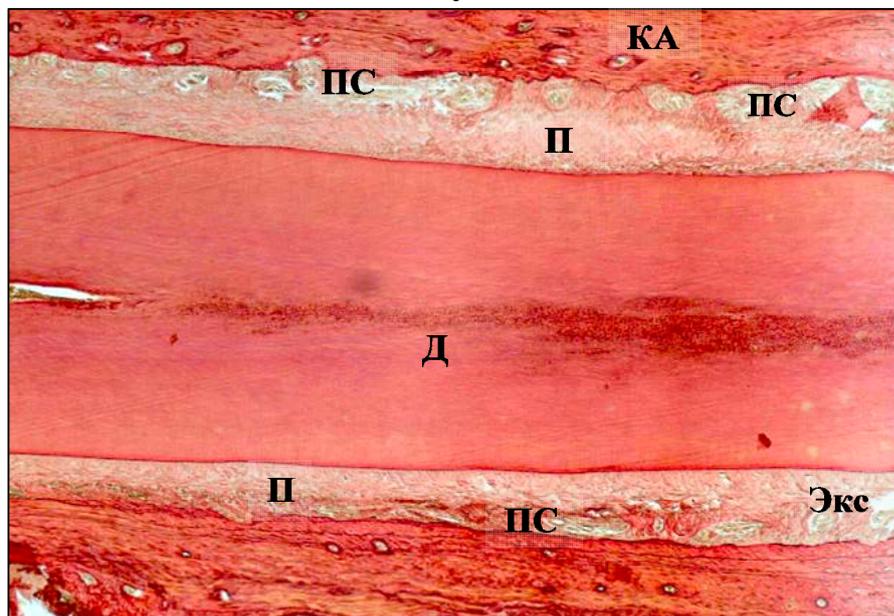
К 11-м суткам наблюдения деструктивные процессы практически завершились, нерезорбированные костные фрагменты не определялись на всем протяжении пародонта, тогда как у животных обеих групп сравнения, которые при УЗ-скейлинге получали хлоргексидин, все еще регистрировались фрагменты костной ткани в верхней и средней третях корня зуба ( $p = 0,003$ ). Эти факты указывают на меньшую степень повреждения тканей и более активное очищение очагов деструкции при использовании БСТ в процессе УЗ-скейлинга, по сравнению с применением хлоргексидина.

Доля полнокровных сосудов в тканях пародонта у животных основной группы уменьшилась, по сравнению с предшествующим сроком наблюдения, в 2 раза в верхней трети корня зуба ( $p = 0,01$ ) и в 2,7 раза в нижней трети ( $p = 0,03$ ). Доля экссудата снизилась статистически значимо в верхней (в 5 раз) и средней (в 2 раза) третях ( $p = 0,04$  и  $p < 0,001$  соответственно, Рисунок 28). По отношению к этим показателям в группе сравнения, в основной группе количество полнокровных сосудов уменьшилось в среднем (по всей протяженности корня) в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), а доля экссудата в 10,7 раза ( $p < 0,001$ ), при этом максимальное уменьшение этих показателей зарегистрировано в нижней трети пародонта – в 4,3 и 18 раз соответственно ( $p < 0,001$ ). Относительно значений этих же показателей в комбинированной группе сравнения, в основной группе доля полнокровных сосудов была меньше в 2,2 раза ( $p = 0,01$ ), доля экссудата в 6,7 раза ( $p < 0,001$ ), при-

чем максимальное уменьшение этих показателей отмечено в нижней трети корня, где доля полнокровных сосудов снизилась в 4 раза ( $p = 0,002$ ), доля экссудата – в 17,5 раза ( $p < 0,001$ ).



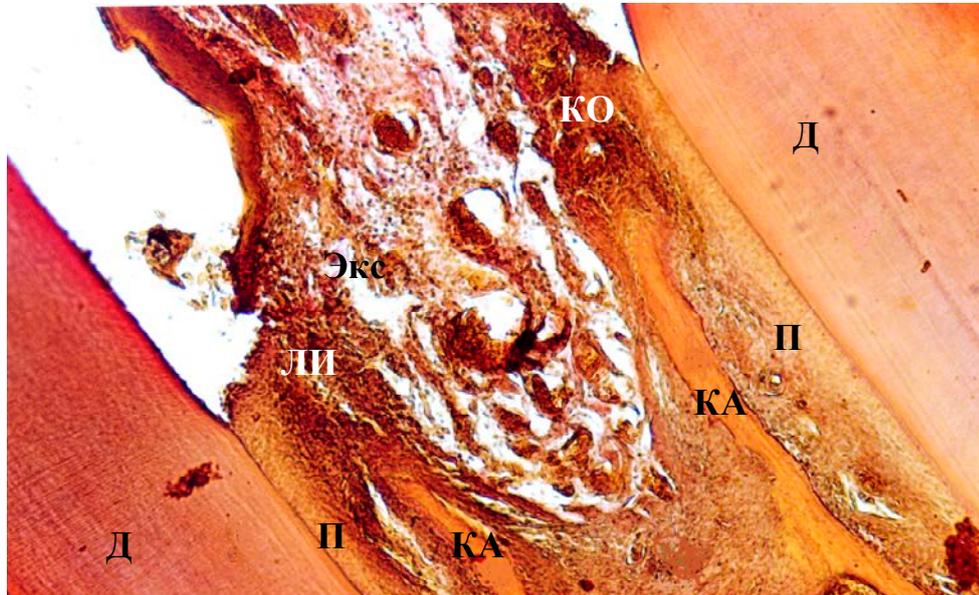
4-е сутки



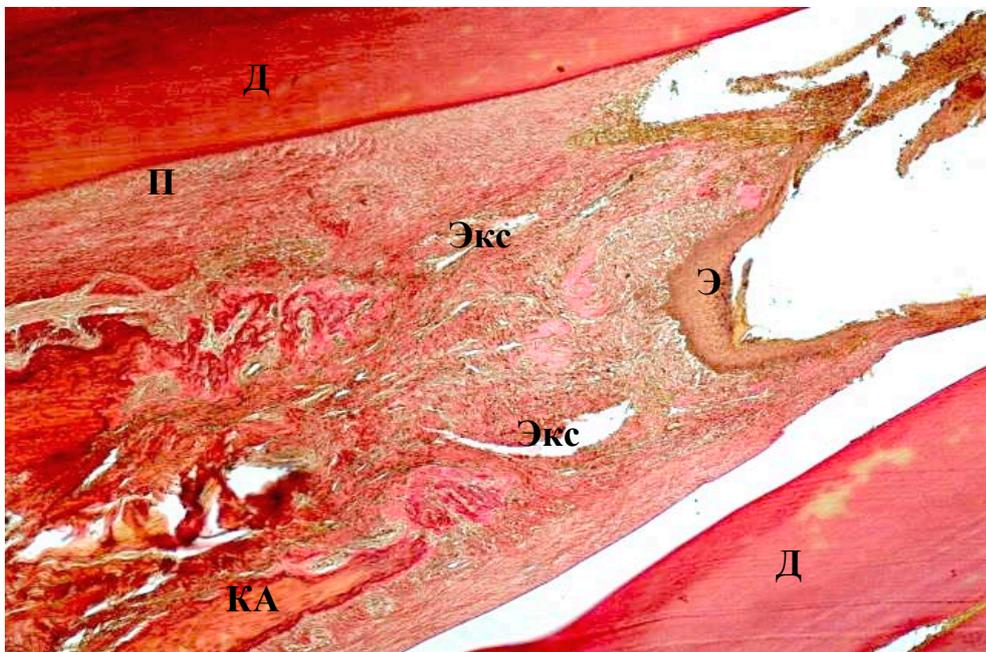
11-е сутки

**Рисунок 28** – Уменьшение скоплений экссудата в периодонте на уровне средней трети корня зуба на 11-е сутки у животных основной группы (Лечение: УЗ-скейлинг и диализ БСТ). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 10. Д – дентин, Экс – экссудат, ПС – полнокровные сосуды, П – периодонт, КА – костная альвеола.

Лейкоцитарная инфильтрация продолжала снижаться, и к 11-м суткам ее доля была ниже, чем в предыдущий срок, в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) и в 7,5 раз – чем у животных обеих групп сравнения ( $p < 0,001$ , Рисунок 29). При этом в нижней трети пародонта клеточная инфильтрация отсутствовала.



**Лечение: УЗ-скейлинг с хлогексидином (0,06 %) + диализ БСТ Комбинированная группа сравнения**

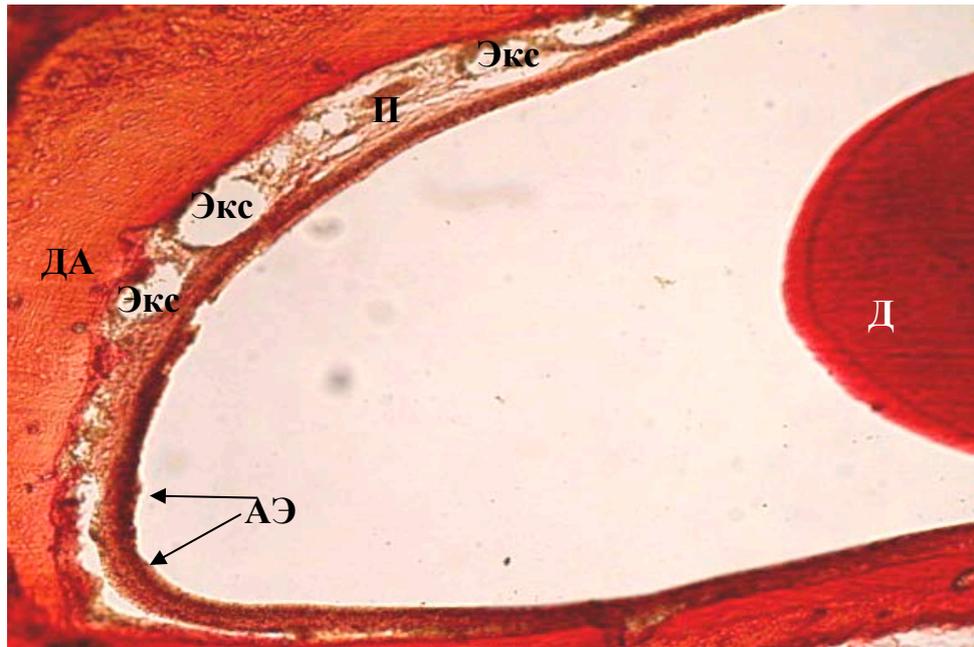


**Лечение: УЗ-скейлинг и диализ БСТ. Основная группа**

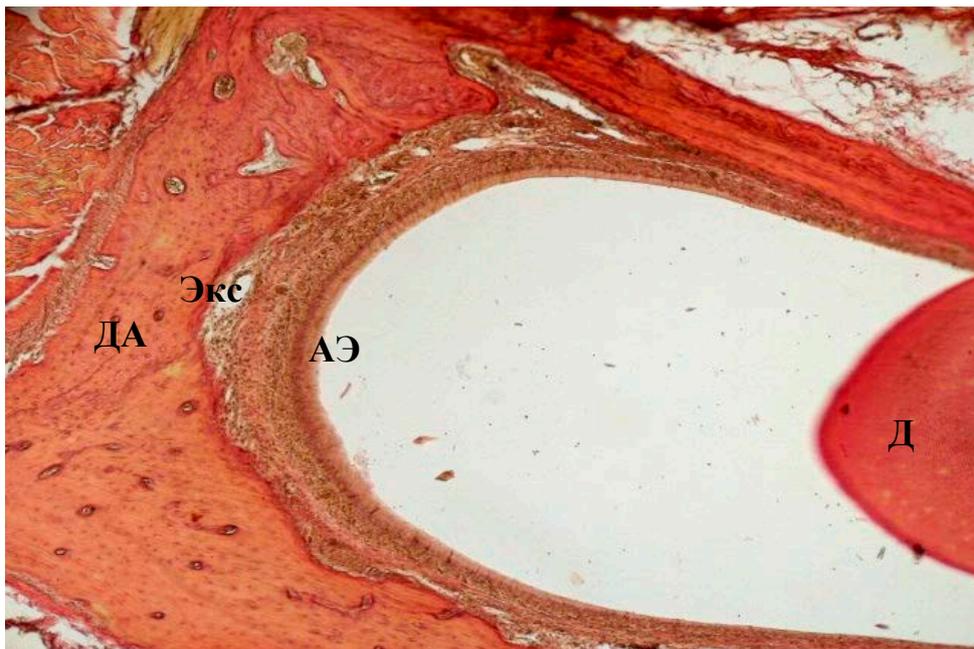
**Рисунок 29** – Снижение лейкоцитарной инфильтрации в тканях пародонта на уровне верхней трети корня зуба на 11-е сутки у животных основной группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 10. Д – дентин, Э – эпителий десны, Экс – экссудат, ЛИ – лейкоцитарный инфильтрат, П – периодонт, КА – костная альвеола, КО – костный отломок.

Репарация тканей пародонта оставалась на уровне предыдущего срока наблюдения, но протекала более активно, чем у животных в группе сравнения. Доля новообразованного коллагена в основной группе в среднем уменьшилась в 1,6 раза ( $p = 0,05$ ), по отношению к данному показателю у животных группы сравнения. Вместе с тем, доля тканей с нормальной структурой значительно возросла на всем протяжении пародонта (в 1,1–1,4 раза) и в среднем превышала этот показатель в 2,9 раза в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) и в 2,5 раза в комбинированной группе сравнения, что указывает на частичное созревание новообразованных коллагеновых волокон и восстановление структуры тканей у животных основной группы

На 18-е сутки наблюдения лейкоцитарная инфильтрация и нерезорбированные костные отломки в тканях пародонта у животных основной группы не выявлялись, тогда как в обеих группах сравнения все еще присутствовал лейкоцитарный инфильтрат, доля которого составляла в среднем 9 %, а у животных, получавших хлоргексидин (при УЗ-скейлинге) и аппликации хлоргексидинсодержащего геля (группа сравнения) в верхней и средней третях корня зуба встречались фрагменты костной ткани (до 1 %). Скопления экссудата в основной группе отмечались только в нижней трети корня зуба, его доля продолжала уменьшаться и достигала значения, более низкого, чем в группе сравнения, в 8 раз ( $p < 0,001$ , Рисунок 30) и в 5 раз, чем в комбинированной группе сравнения ( $p = 0,04$ ). Доля полнокровных сосудов была меньше в 7,5 раза, по отношению к показателям в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), и в 6,5 раза, чем в комбинированной группе сравнения. Количество незрелого коллагена в основной группе осталось на прежнем уровне, тогда как доля тканей с нормальной структурой существенно увеличилась, по сравнению с 11-ми сутками эксперимента, особенно в верхней трети (в 1,4 раза,  $p = 0,01$ ), составила в среднем 78 % (74,5–80) и превышала в 1,7 раза этот показатель в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) и в 1,1 раза в комбинированной группе сравнения ( $p < 0,001$ , Рисунок 31).

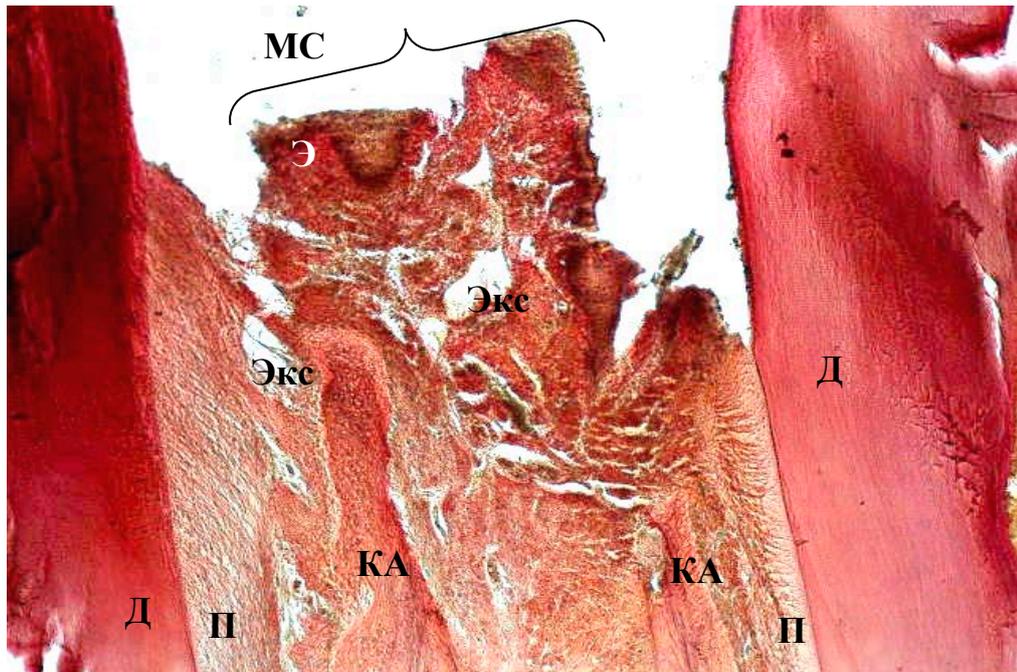


**Лечение: УЗ-скейлинг с хлогексидином (0,06 %) + диализ БСТ. Комбинированная группа сравнения**

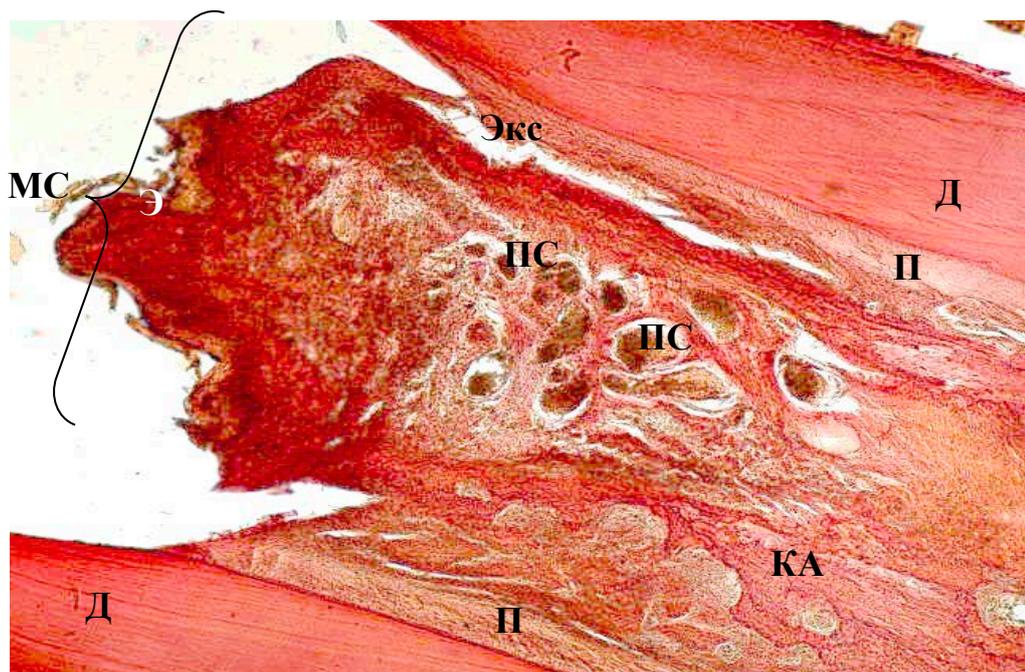


**Лечение: УЗ-скейлинг и диализ БСТ. Основная группа**

**Рисунок 30** – Уменьшение количества и объема полостей с экссудатом в периодонте дна зубной альвеолы на 18-е сутки у животных основной группы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ок. 10, об. 10. Д – дентин, ДА – дно костной альвеолы, П – периодонт, Экс – экссудат, АЭ – амелобластический эпителий.



**Лечение: УЗ-скейлинг с хлогексидином (0,06 %) + диализ БСТ**



**Лечение: УЗ-скейлинг и диализ БСТ. Основная группа**

**Рисунок 31** – Восстановление межзубного сосочка и эпителия десны у животных основной группы на 18-е сутки эксперимента. Окраска пикрофуксинном по Ван Гизону, ок. 10, об. 10. МС – межзубной сосочек, Э – эпителий, Экс – экссудат, ПС – полнокровные сосуды, Д – дентин, П – периодонт, КА – костная альвеола.

Представленные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на обострение воспаления в тканях пародонта после УЗ-скейлинга с применением хлоргексидина (который оказывает раздражающее действие на воспаленные ткани), последующий трансмембранный диализ раствора БСТ не менее эффективно, чем хлоргексидин, препятствует вторичному инфицированию тканей в очаге воспаления, не вызывая при этом обострения воспалительного процесса. Кроме того, БСТ ускоряет восстановление кровотока и нормального состояния сосудистого русла, а также созревание новообразованных коллагеновых волокон, что в совокупности способствует более эффективной элиминации экссудата из тканей пародонта (в отличие от действия хлоргексидинсодержащего геля), ускорению процессов репарации и восстановления структуры тканей по всей протяженности корня зуба.

Результаты проведенного исследования показали, что БСТ способен ослабить деструктивные процессы острого периода воспаления и активизировать восстановительные процессы репаративного периода. Использование БСТ только для воздействия на репаративные процессы (трансмембранный диализ раствора БСТ у животных комбинированной группы сравнения) привело к более раннему устранению продуктов деструкции (костных отломков) и ускорению восстановления кровотока и элиминации экссудата из тканей пародонта. Кроме того, под действием БСТ сохранялась высокая активность коллагеногенеза, быстрее восстанавливалась нормальная структура тканей пародонта, т.е. активнее протекали процессы репарации.

У животных основной группы, которым заменили 0,06%-й раствор хлоргексидина на раствор БСТ для орошения пародонтальных карманов в процессе УЗ-скейлинга, лечение пародонтита оказалось более эффективным и менее продолжительным. Уже на 4-е сутки наблюдения в тканях пародонта отмечалось отсутствие нерезорбированных костных отломков и уменьшение объема детрита, что свидетельствует о более быстром завершении процессов тканевой деструкции и резорбции продуктов распада. С этим согласуется и уменьшение интенсивности и сроков лейкоцитарной инфильтрации, которая

у подопытных животных основной группы на 18-е сутки эксперимента не регистрировалась, и вторичная деструкция тканей полностью купировалась. Существенно снижалась сосудистая реакция и сокращался период воспалительного отека: количество полнокровных сосудов и скоплений экссудата значительно уменьшалось, а к 18-м суткам наблюдения накопления отечной жидкости оставались лишь на уровне верхушки корня зуба. Репаративное замещение резорбированных участков костной ткани протекало еще активнее, чем у животных, получавших УЗ-скейлинг с хлоргексидином, на что указывает больший объем восстановленных тканей.

Представленные данные свидетельствуют о несомненном преимуществе применения БСТ на всех этапах лечения экспериментального пародонтита.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на постоянное совершенствование методов комплексной терапии ХГП, потребность в поиске новых средств и их комбинаций не уменьшается. Это связано с растущей лекарственной резистентностью микроорганизмов, проявлением у пациентов индивидуальной непереносимости отдельных медикаментозных средств, аллергических реакций и других побочных эффектов. Одним из перспективных средств, ранее не применяемых в стоматологии, является бальзам, содержащий монотерпеноиды, который хорошо зарекомендовал себя в косметологии и различных областях экспериментальной медицины. В связи с этим, проведено экспериментальное исследование по выявлению терапевтических эффектов БСТ, в лечении экспериментального пародонтита.

Первая задача выполненного исследования заключалась в сравнительной оценке антибактериальной активности БСТ и раствора хлоргексидина. Микробиологический эксперимент убедительно продемонстрировал равнозначность антибактериального действия испытуемых растворов. В частности, установлено, что прямое бактерицидное действие (диаметр угнетения зоны роста микрофлоры) раствора хлоргексидина на микрофлору пародонтальных карманов в 1,4 раза мощнее, чем действие БСТ, но устойчивость микрофлоры (количество выросших КОЕ) при воздействии раствора БСТ в 1,5 раза меньше, по сравнению с действием хлоргексидина (Таблица 2). Противоречивость полученных результатов связана, вероятно, со способностью эфирных масел пихты, присутствующих в составе БСТ, диффузно распространяться по питательной среде. При этом интегративный показатель «летальность микрофлоры» оказался под действием БСТ на 4 % выше ( $p < 0,001$ ), чем под влиянием хлоргексидина. Учитывая полученные результаты, можно считать доказанным, что антибактериальный эффект БСТ сопоставим с эффектом 0,06%-го раствора хлоргексидина.

Аналогичные результаты получены и другими авторами. В частности, на модели длительно незаживающих ран показан мощный бактерицидный и бактериостатический эффект БСТ в сочетании с ультразвуковой кавитацией в отношении *P. Aeruginosa* и *St. Aureus* [38]. При этом, как показали авторы, БСТ снижает бактериальную обсемененность хронической раны в 7,3 раза, а в сочетании с ультразвуковой кавитацией – в 13,2 раза.

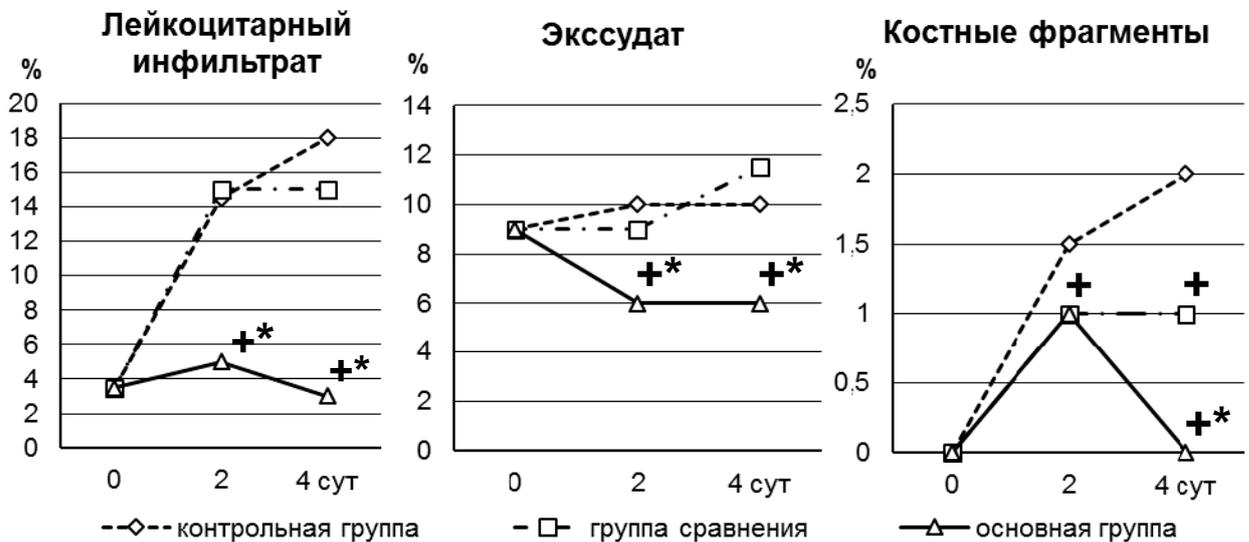
Вторая задача представленного исследования заключалась в выявлении эффектов водных растворов БСТ и хлоргексидина на структуру тканей пародонта в острый период воспаления при экспериментальном пародонтите.

Для ее решения сравнивались эффекты водного раствора (1 : 3) БСТ с 0,06%-м раствором хлоргексидина на сосудистые и клеточные реакции в острый период пародонтита. С целью достижения максимальной адекватности экспериментальной модели пародонтита клиническим проявлениям пародонтита средней степени тяжести (не требующей дополнительных травматичных хирургических манипуляций) используемая экспериментальная модель пародонтита была модифицирована добавлением трехкратного местного введения антибиотиков, что позволило ограничить деструктивные процессы в пародонте и уменьшить гноетечение до уровня, соответствующего средней степени тяжести пародонтита.

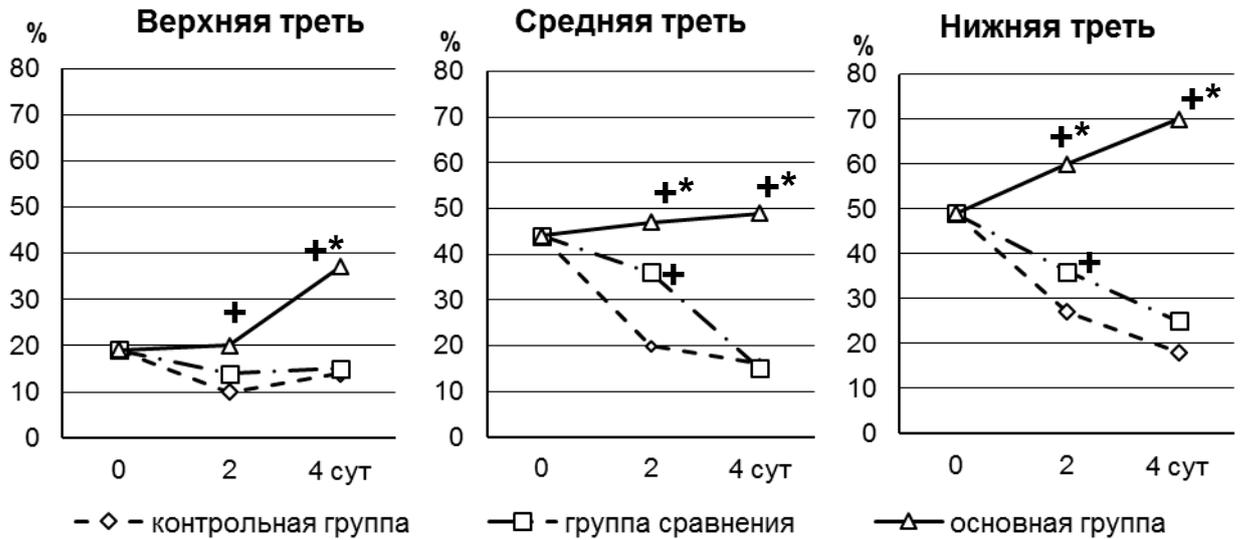
В первые сутки после завершения моделирования пародонтита осуществляли стандартную процедуру УЗ-скейлинга пародонтальных карманов, которая направлена на их очищение от пародонтопатогенной микрофлоры и продуктов распада тканей, но неизбежно сопровождается травмирующим воздействием на воспаленные ткани и развитием их вторичной альтерации в результате деятельности лейкоцитов и патогенной микрофлоры полости рта (т.е. проявлениями острого воспаления). Для лимитирования вторичной альтерации тканей в процессе УЗ-скейлинга пародонтальные карманы орошали в основной группе водным раствором БСТ, в группе сравнения – 0,06%-м раствором хлоргексидина биглюконата, что позволило оценить фармакотерапевтическую активность испытуемых рас-

творов в острый период экспериментального пародонтита. Контрольная группа получала физраствор вместо испытуемых растворов.

Гистологическое исследование состояния тканей пародонта на 2-е сутки наблюдения у животных контрольной группы показало, что через сутки после процедуры УЗ-скейлинга воспаление в пародонте обострилось, и к 4-м суткам наблюдения острые проявления воспаления достигли максимума: лейкоцитарная инфильтрация усилилась в 5,1 раза и распространилась на все уровни корня зуба, увеличилась деструкция зубных альвеол, возросло количество костных отломков, усилилась экссудация отечной жидкости (Рисунок 32), и доля тканей, сохранивших нормальную структуру, уменьшилась вдвое (Рисунок 33). По-видимому, обострение воспаления тканей пародонта было вызвано тремя факторами: дополнительным травмированием тканей в процессе УЗ-скейлинга, вторичным инфицированием микрофлорой рта и гистолитическим действием ферментов лейкоцитов.



**Рисунок 32** – Изменение объемной доли лейкоцитарного инфильтрата, нерезорбированных костных фрагментов и скоплений экссудата после УЗ-скейлинга с применением физраствора (контрольная группа), 0,06%-го раствора хлоргексидина (группа сравнения) и раствора БСТ (основная группа). + – статистически значимое отличие от контроля, \* – статистически значимое отличие от группы сравнения.



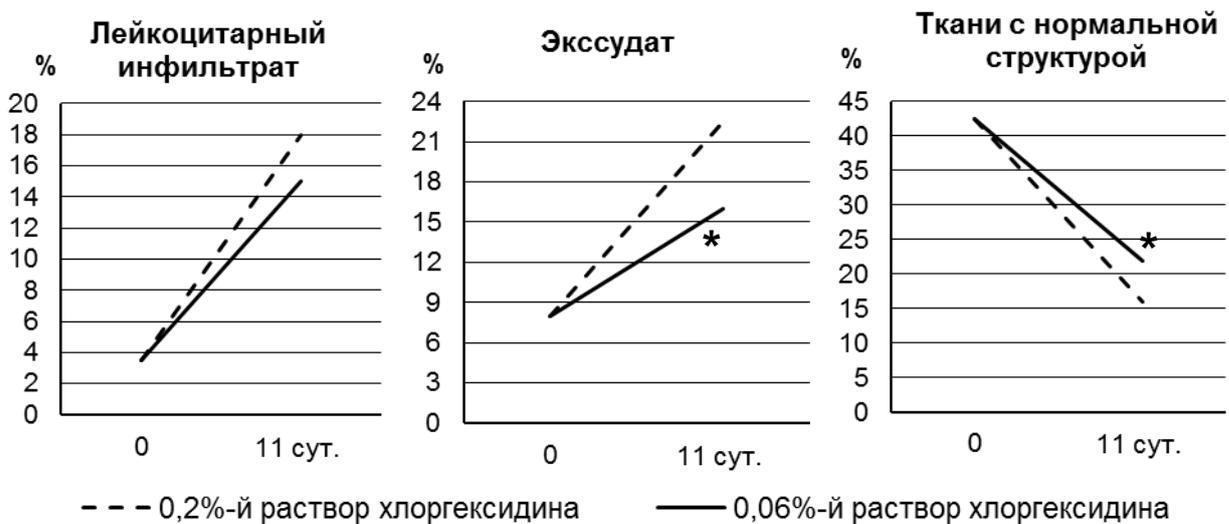
**Рисунок 33** – Изменение объемной доли тканей пародонта с нормальной структурой на разных уровнях корня зуба после УЗ-скейлинга с применением физраствора (контрольная группа), 0,06%-го раствора хлоргексидина (группа сравнения) и раствора БСТ (основная группа). + – статистически значимое отличие от контроля, \* – статистически значимое отличие от группы сравнения

В группе сравнения после скейлинга с хлоргексидином воспалительный процесс тоже обострился, но в меньшей степени. Лейкоцитарная инфильтрация возросла несколько меньше (в 4,3–4,7 раза), распространялась в глубокие участки пародонта (как и у контрольной группы животных) и статистически значимо не отличалась от ее значения в контрольной группе (Рисунок 32), тогда как деструкция альвеолярных отростков была вдвое меньше.

Сопоставляя эти данные, следует учитывать, что у контрольной группы обострение воспаления было обусловлено как механическим повреждением тканей при УЗ-скейлинге, так и продуктами деятельности бактерий и лейкоцитов, тогда как в группе сравнения хлоргексидин подавлял бактериальную компоненту.

Тем не менее, состояние тканей пародонта в острый период воспаления у животных группы сравнения мало отличалось от контрольной группы:

лишь на 2-е сутки наблюдения сохранность ткани у подопытных животных была лучше (в средней и нижней третях корня), а на 4-е сутки она уже была одинаковой у обеих групп (Рисунок 33), что может быть связано с раздражающим действием хлоргексидина на ткани пародонта, которое вызвало усиление лейкоцитарной инфильтрации и, как следствие, вторичной альтерации тканей. По-видимому, с этим же связано поддержание на высоком уровне полнокровия сосудов и активная экссудация отечной жидкости, наиболее выраженная, как и лейкоцитарная инфильтрация, в периодонте дна зубной альвеолы. Это согласуется с нашими данными по скринингу двух концентраций раствора хлоргексидина (0,06 % и 0,2 %). Как оказалось, при повышении концентрации раствора хлоргексидина его раздражающий и альтерирующий эффекты усиливаются (Рисунок 34).



**Рисунок 34** – Изменение объемной доли лейкоцитарного инфильтрата, экссудата и тканей, сохранивших нормальную структуру, в динамике экспериментального пародонтита у животных в условиях применения 0,06% и 0,2%-го раствора хлоргексидина биглюконата. \* – статистически значимые различия группы.

Рисунок 34 иллюстрирует более высокие значения доли лейкоцитарной инфильтрации и скоплений экссудата, но более низкие значения доли тканей,

сохранивших нормальную структуру, в условиях применения 0,2%-го раствора хлоргексидина.

Данные литературы подтверждают и объясняют полученные нами результаты. Многие авторы указывают на взаимосвязь антибактериального действия хлоргексидина с его токсическими эффектами, а также отмечают раздражающее и аллергизирующее действие хлоргексидина на ткани полости рта: его неприятный вкус, расстройство вкусовой чувствительности, десквамацию эпителия полости рта, окрашивание зубов, пломб и слизистой [56, 99].

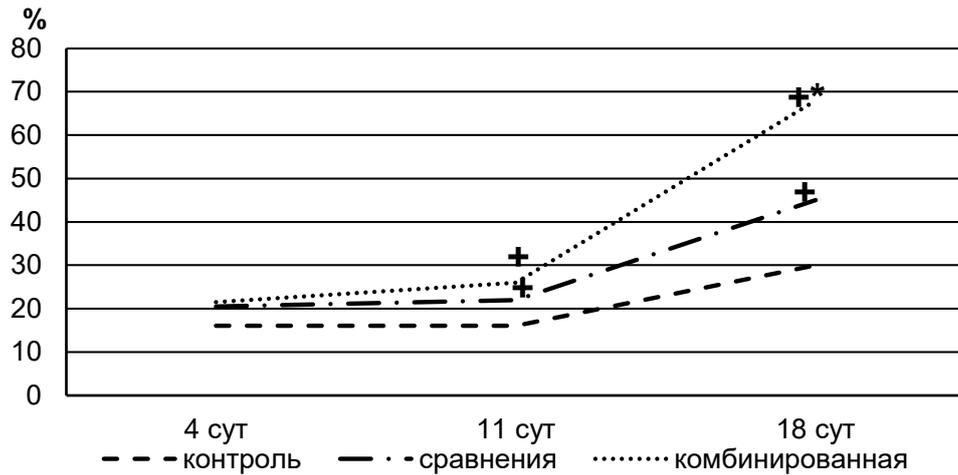
Более того, установлено, что хлоргексидин существенно снижает адаптацию эпителиальных клеток, что проявляется в микрокоагуляции белка и уменьшении показателей биоэлектрических свойств мембран [95, 232]. Даже при обработке рук хирурга возможно проявление токсического действия хлоргексидина биглюконата в виде сухости, кожного зуда, дерматитов [83, 95]. Известно, что бактерицидный эффект препаратов хлора, в том числе и хлоргексидина биглюконата, который сочетает свойства препаратов хлора и детергентов, связан с влиянием свободного хлора и хлорноватистой кислоты, которая образуется в водных растворах и распадается на атомарный хлор и кислород, вызывающие денатурацию и окисление белков [95]. Эти же окислители, вероятно, вызывают и повреждение тканевых структур, отмеченное в нашем эксперименте.

В основной группе после проведенного УЗ-скейлинга с орошением пародонтальных тканей раствором БСТ обострение воспаления было кратковременным (только на 2-е сутки наблюдения) и слабовыраженным. Лейкоцитарная инфильтрация после УЗ-скейлинга (на 2 сутки наблюдения) увеличилась в 1,4 раза, а затем прогрессивно уменьшалась (Рисунок 32). Доля костных отломков на 2-е сутки наблюдения была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, а с 4-х суток наблюдения они не выявлялись (Рисунок 32), в отличие от животных, получавших в острый период воспаления хлоргексидин, у которых на 2-е сутки наблюдения доля нерезорбированных

костных фрагментов не отличалась от контрольного значения. Экссудация отечной жидкости у животных основной группы быстро уменьшалась, что может быть связано с более высокой сохранностью структуры тканей пародонта и их дренажной системы. Это подтверждено полученными данными, которые демонстрируют не уменьшение, а, наоборот, увеличение доли тканей с нормальной структурой после УЗ-скейлинга с раствором БСТ (Рисунок 33). Представленные данные свидетельствуют об отсутствии раздражающего (альтерерирующего) действия раствора БСТ на ткани пародонта, что, в сочетании с высокой антибактериальной активностью этого растительного средства, способствует более раннему купированию острых воспалительных явлений, в том числе деструкции тканей пародонта, улучшает сохранность структуры тканей и ускоряет восстановление поврежденных тканей.

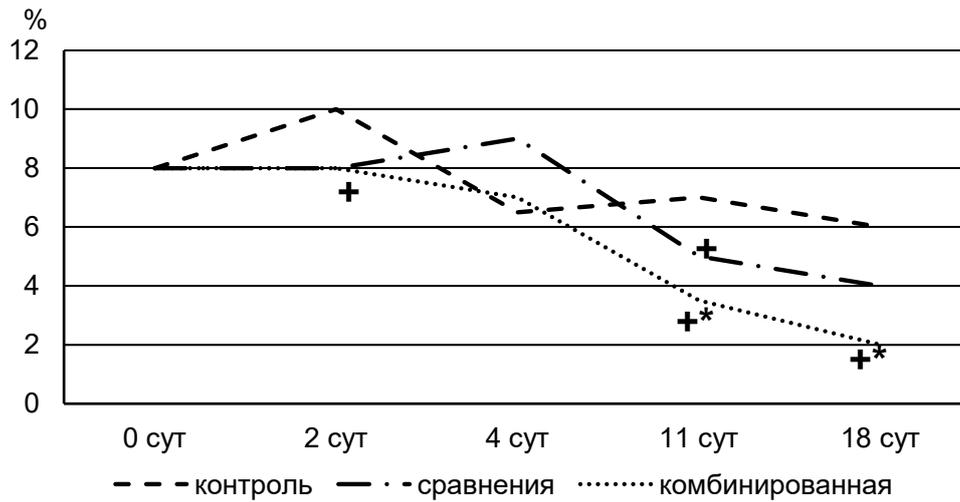
Третья задача состояла в исследовании влияния водного раствора БСТ, в сравнении с хлоргексидинсодержащим гелем, на репаративные процессы в пародонте при экспериментальном пародонтите. Для этого сравнивалась динамика репаративных процессов при экспериментальном пародонтите у крыс контрольной группы (без воздействий) и у крыс двух подопытных групп (сравнения и комбинированной), которым в острый период воспаления проводили УЗ-скейлинг с раствором хлоргексидина, а на восстановительном этапе – либо аппликации хлоргексидинсодержащего геля, либо диализ БСТ.

Восстановительный период у животных подопытных групп отличался от контрольной группы большей долей сохраненных и восстановленных тканей пародонта на 11 и 18-е сутки наблюдения (Рисунок 35), причем под влиянием БСТ (комбинированная группа сравнения) этот показатель увеличился статистически значимо больше, чем под влиянием хлоргексидинсодержащего геля (группа сравнения).



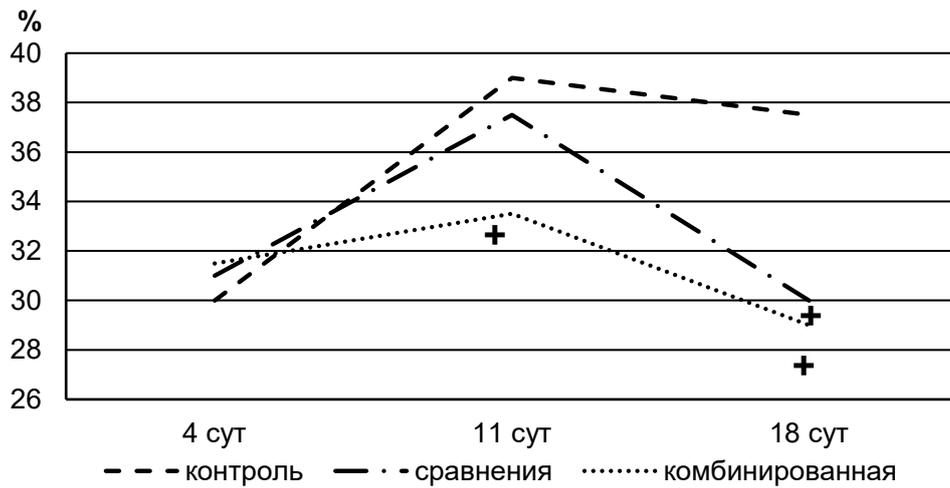
**Рисунок 35** – Изменение объемной доли тканей с нормальной структурой у животных контрольной группы, группы сравнения и комбинированной группы в динамике экспериментального пародонтита. + – статистически значимые отличия от контрольной группы; \* – статистически значимые отличия от группы сравнения.

Это объясняется различием в механизмах действия испытуемых веществ. В частности, гиалуроновая кислота, содержащаяся в геле «Гиалудент № 1», за счет своей гидрофильности способна активизировать передвижение клеток, фагоцитоз, обмен веществ в клетках [118, 148, 149], что в совокупности может ускорять восстановительные процессы, тогда как БСТ значительно раньше нормализует гемодинамику и насыщение тканей кислородом, который необходим для созревания коллагеновых структур [37, 52]. Справедливость такого объяснения доказывают полученные данные. Во-первых, БСТ в более ранние сроки купирует сосудистую реакцию и восстанавливает нормальное кровоснабжение тканей пародонта. Особенно это заметно в десне, где доля полнокровных сосудов у животных, получавших БСТ, на 11-е сутки наблюдения была статистически значимо меньше, чем у животных контрольной группы (в 2 раза,  $p < 0,001$ ) и у животных, получавших хлоргексидинсодержащий гель (в 1,4 раза,  $p = 0,04$ ), хотя этот показатель в обеих подопытных группах прогрессивно уменьшался с 4-х суток (Рисунок 36).



**Рисунок 36** – Изменение объемной доли полнокровных сосудов в десне у животных контрольной группы, группы сравнения и комбинированной группы в динамике экспериментального пародонтита. + – статистически значимые отличия от контрольной группы; \* – статистически значимые отличия от группы сравнения.

Во-вторых, при сравнении доли незрелого коллагена видно, что с 4-х по 11-е сутки наблюдения этот показатель у животных, получавших аппликации геля, содержащего хлоргексидин, как и в контрольной группе, нарастает ( $p = 0,03$ ), тогда как у животных, получавших диализ БСТ, доля незрелого коллагена с 4-х по 11-е сутки статистически значимо не изменялась (Рисунок 37), а к 18-м суткам уменьшилась ( $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о постепенном снижении синтетической активности фибробластов и ускорении созревания новообразованных коллагеновых волокон под действием БСТ. У животных, получавших аппликации хлоргексидинсодержащего геля, эти процессы развивались позже – с 11-х суток, что, вероятно, связано с сохранением в этих условиях высоких значений отечности тканей, которая, по-видимому, обусловлена гидрофильностью гиалуроновой кислоты, содержащейся в геле «Гиалудент № 1».



**Рисунок 37** – Изменение объемной доли незрелого коллагена у животных контрольной группы, группы сравнения и комбинированной группы в динамике экспериментального пародонтита. + – статистически значимые отличия от контрольной группы.

Таким образом, ускорение восстановления тканей пародонта под действием БСТ в большой мере обусловлено более ранним восстановлением сосудистого русла, что обеспечило ткани пародонта питательными веществами и кислородом, необходимым для формирования коллагеновых волокон, а также своевременным удалением из тканей продуктов распада и медиаторов острой фазы воспаления.

Четвертая задача исследования заключалась в сравнении терапевтической активности БСТ и хлоргексидина в условиях их применения на протяжении всего воспалительного процесса при экспериментальном пародонтите. Решение этой задачи требует учитывать каскадный принцип ауторегуляции воспаления, который реализуется параллельно с эффектами терапевтического воздействия. Иными словами, терапевтическая эффективность исследуемых веществ детерминируется не только их отдельными эффектами, но и их способностью модулировать запуск каскадных реакций в очаге воспаления. В связи с этим, проведено сравнение динамики экспериментального пародон-

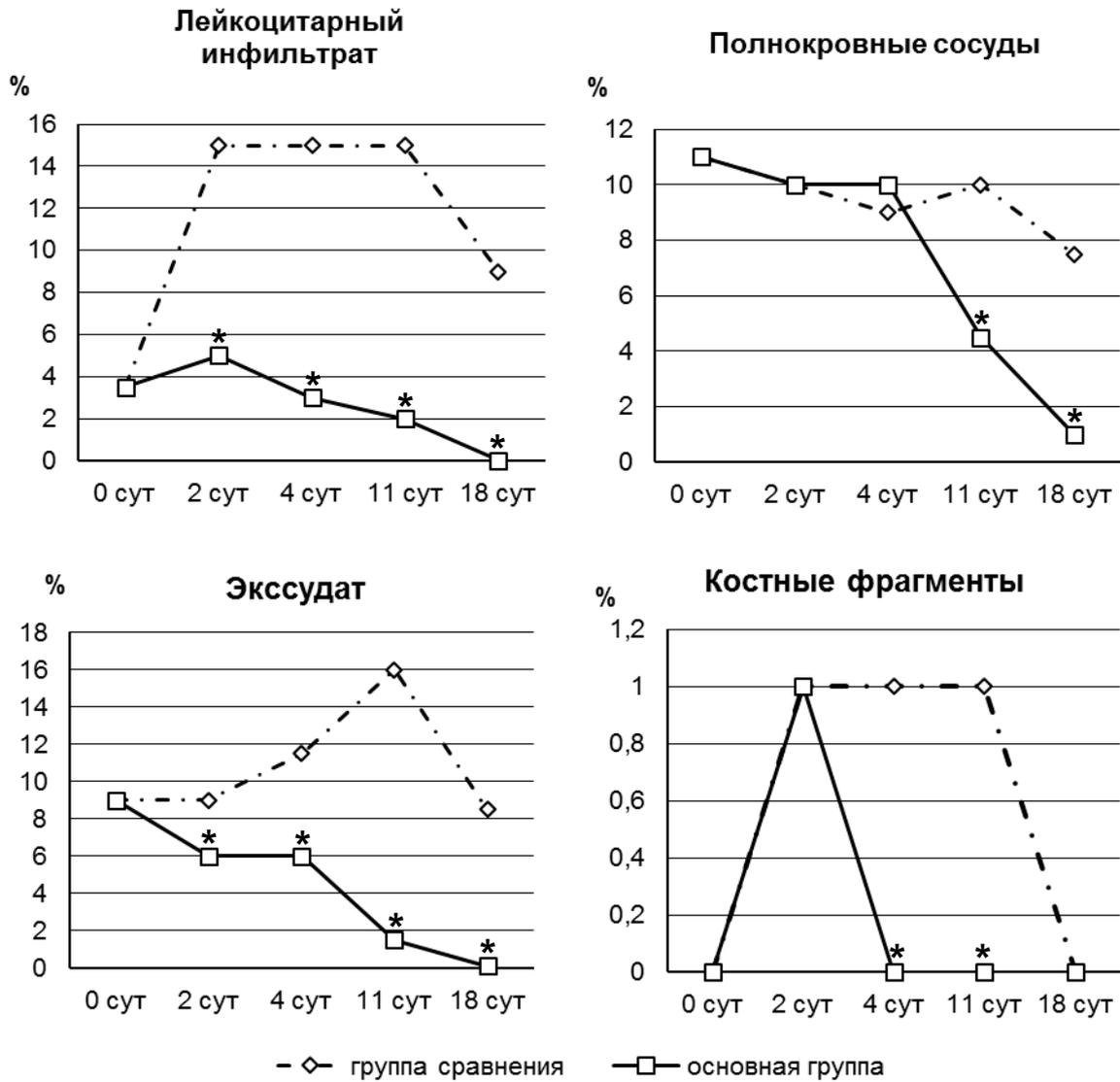
тата в условиях применения БСТ (основная группа) и хлоргексидинсодержащих веществ (группа сравнения) и в острый, и в репаративный периоды воспаления. Животным группы сравнения проводили УЗ-скейлинг с раствором хлоргексидина с последующим курсом аппликаций геля, содержащего хлоргексидин и гиалуроновую кислоту. Животным основной группы в процессе УЗ-скейлинга применяли раствор БСТ с последующим курсом трансмембранного диализа этого раствора.

Применение хлоргексидина для орошения тканей пародонта при УЗ-скейлинге (группа сравнения) привело к обострению воспалительного процесса, которое проявилось значительным увеличением лейкоцитарной инфильтрации ( $p = 0,04$ ), экссудации ( $p = 0,002$ ) и деструкции костной ткани на 2 и 4-е сутки наблюдения (Рисунок 38). Необходимо подчеркнуть, что перечисленные изменения поддерживались на высоком уровне до 11-х суток наблюдения, что указывает на существенную пролонгацию острого периода воспаления.

При орошении пародонтальных тканей раствором БСТ при УЗ-скейлинге (основная группа) обострение воспаления было слабовыраженным и кратковременным (лишь на 2-е сутки наблюдения) и проявилось одинаковым в обеих группах увеличением деструкции костной ткани без усиления лейкоцитарной инфильтрации, в отличие от группы сравнения. Более того, в основной группе экссудат на 2 и 4-е сутки наблюдения убывал ( $p = 0,04$ ) из тканей пародонта, а не прибывал ( $p = 0,002$ ), как в группе сравнения (Рисунок 38), а доля тканей, сохранивших и восстановивших нормальную структуру, возрастала ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 39), а не уменьшалась ( $p = 0,001$ ), как в группе сравнения.

Представленные данные дают основание сделать однозначный вывод о том, что хлоргексидин, несмотря на его высокую антибактериальную активность, усиливает вторичную альтерацию тканей и пролонгирует острый период воспаления до 11-х суток наблюдения, тогда как БСТ эффективно

уменьшает вторичную альтерацию тканей и существенно сокращает продолжительность острого периода воспаления до 4-х суток наблюдения.

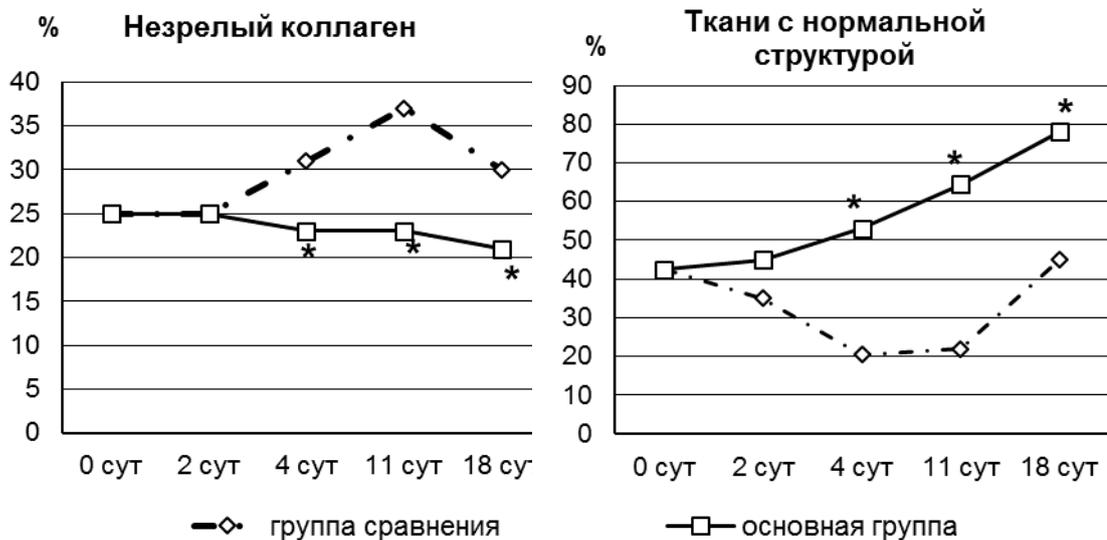


**Рисунок 38** – Изменение объемной доли лейкоцитарного инфильтрата, полнокровных сосудов, нерезорбированных костных фрагментов и скоплений экссудата в динамике экспериментального пародонтита у животных основной группы и группы сравнения. \* – статистически значимые различия между группами.

Значимость этого вывода определяется тем, что события именно острого периода детерминируют дальнейший ход воспалительного процесса, т.к. полноценное развитие репаративных процессов возможно только после полного очищения очага воспаления от тканевого детрита [130]. Соответственно

этим представлениям о закономерностях ауторегуляции воспалительного процесса, у подопытных животных различались сроки репаративного периода воспаления и динамика показателей, характеризующих этот период.

Сравнение доли незрелого коллагена и тканей, сохранивших и восстановивших нормальную структуру, в динамике экспериментального пародонтита у животных группы сравнения и основной группы (Рисунок 39) показывает, что под действием БСТ доля незрелого коллагена практически удерживается на одном уровне, тогда как под действием хлоргексидинсодержащего геля она увеличивается и лишь после 11 суток наблюдения начинает снижаться. При этом под действием БСТ происходит со 2-х суток наблюдения постепенное прогрессивное нарастание доли тканей с нормальной структурой, тогда как под действием хлоргексидина этот показатель снижается до 4-х суток и лишь после 11-х суток начинает возрастать.



**Рисунок 39** – Изменение объемной доли незрелого коллагена и тканей с нормальной структурой в динамике экспериментального пародонтита у животных основной группы и группы сравнения. \* – статистически значимые различия между группами.

Вероятно, это связано с эффектами БСТ, которые обеспечивают лучшую сохранность тканей пародонта на ранних этапах воспаления и ускорение восстановления структуры поврежденных тканей благодаря более актив-

ному созреванию новообразованного коллагена. Так, к 18-м суткам наблюдения доля восстановленных тканей в основной группе была выше, чем в группе сравнения, в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 39). Таким образом, в условиях применения 0,06%-го раствора хлоргексидина для орошения пародонтальных карманов в процессе УЗ-скейлинга и хлоргексидинсодержащего геля для последующих аппликаций на поврежденные ткани пародонта, острый период воспаления продолжался до 11-х суток наблюдения, и только после 11-ти суток регистрировалось восстановление структуры поврежденных тканей, но к концу наблюдения их доля не превышала 45 %. В условиях применения БСТ для коррекции экспериментального пародонтита на всех этапах воспалительного процесса уже к 4-м суткам наблюдения завершался острый период воспаления и начинался репаративный период, восстановление структуры поврежденных тканей было более быстрым и полным, и к концу наблюдения их доля составляла 78 %. Из этого следует, что при использовании БСТ «лечение» экспериментального пародонтита оказалось более эффективным и менее продолжительным.

Представленные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов, которые указывают на такие эффекты терпеноидов (которые содержатся в составе БСТ), как обезболивающий, ранозаживляющий, противовоспалительный, противоопухолевый, мембраностабилизирующий, антиэкссудативный, антимикробный, иммуномодулирующий, стимулирующий регенерацию тканей и их репаративную активность [77, 78, 92, 137, 206, 219]. С.С. Казанков и соавт. [37, 52, 107] при лечении инфицированных ран БСТ выявили стимуляцию репаративной активности тканей, которая проявлялась в увеличении в ране белков коллагеновой и неколлагеновой природы, а также в более раннем заживлении раны. Результаты наших исследований также свидетельствуют об ускорении созревания коллагена и восстановления структуры поврежденных тканей под действием БСТ. Эти эффекты БСТ могут быть связаны с его бактерицидной активностью, т.к. в литературе имеются данные о том, что патогенные грамотрицательные анаэробные бактерии

(*Actinobacillus actinomycetem comitans*) выделяют термолабильный цитотоксин, который проявляет высокую токсичность по отношению к фибробластам, препятствует их пролиферации, а также обновлению и регенерации коллагена [211].

В соответствии с полученными результатами экспериментального исследования можно выделить ряд эффектов БСТ, изменяющих ход воспалительного процесса в тканях пародонта:

- 1) ограничение воспалительной деструкции (вторичной альтерации) тканей,
- 2) более раннее восстановление сосудистого русла, нормализация кровоснабжения тканей пародонта,
- 3) оптимизация процессов синтеза и созревания коллагена,
- 4) ускорение репаративных процессов.

Одним из механизмов ограничения вторичной альтерации тканей пародонта можно считать отсутствие у БСТ раздражающего (повреждающего) действия на воспаленные ткани, другим механизмом является, вероятно, антимикробная активность БСТ в отношении пародонтопатогенной микрофлоры. Особенно важно, что эти механизмы, в первую очередь, специфически воздействуют на флогогенные агенты и реакции острого периода воспаления, запускающие ауторегуляторный каскад. Это, в свою очередь, ведет к оптимизации последующих событий: устранению отечности и уплотнению тканей, улучшению гемодинамики и созревания коллагена, ускорению восстановления структуры поврежденных тканей. Следует подчеркнуть, что в репаративный период указанные механизмы действия БСТ не менее важны, так как предупреждают вторичное инфицирование, повреждающее ткани и ведущее к хронизации воспалительного процесса.

Таким образом, представленные данные демонстрируют существенное улучшение результатов лечения пародонтита БСТ, если его применять не только на восстановительном этапе, но и в период острого воспаления.

Несмотря на то, что в настоящее время терапевтическая стоматология располагает широким спектром методов лечения ХГП, до сих пор в тяжелых случаях предпочтение отдается антибиотикотерапии. В связи с этим, в плане обсуждения и оценки результатов воздействия БСТ на динамику экспериментального пародонтита, полученные нами данные были сопоставлены со значениями аналогичных показателей, представленными А. В. Виноградовой и соавт. [101], которые демонстрировали результат 10-кратного диализа антибиотиков (линкомицина) в эксперименте на аналогичной модели пародонтита. Оказалось, что динамика пародонтита под действием антибиотиков сравнима с таковой под действием БСТ. Более того, по ряду ключевых показателей БСТ оказался более эффективным. В частности, под действием БСТ в тканях пародонта значительно быстрее элиминируется отечная жидкость, созревает новообразованный коллаген и нарастает объем восстановленных тканей.

Результаты проведенного экспериментального исследования свидетельствуют о возможности и целесообразности применения БСТ для лечения пародонтита, особенно, с учетом растущей устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

При оценке терапевтической значимости выше перечисленных эффектов БСТ, выявленных в проведенном исследовании, возникает необходимость их интеграции в воспалительный процесс, протекающий в пародонте, принимая во внимание внутренние движущие силы воспаления.

Одним из постулатов учения о воспалении является его аутохтонность, которая обеспечивается кооперативным межклеточным и клеточно-матриксным взаимодействием. Механизмы ауторегуляции воспаления основаны на каскадном принципе и начинают работать с самых ранних этапов воспаления, запуская сложную последовательность сосудистых и клеточных реакций, имеющую фазный характер [21]. Регуляторный медиаторный каскад начинается с освобождения медиаторов тучных клеток (гистамин, гепарин, серотонин и др.), усиливающих проницаемость сосудов и проникновение в

очаг воспаления плазматических факторов (калликреин-кининовая система, система комплемента, свертывания крови, ростовые факторы) и лейкоцитов, которые реализуют острую (лейкоцитарную) фазу воспаления. Нейтрофилы секретируют ряд цитокинов (факторы миграции лимфоцитов и макрофагов, факторы пролиферации фибробластов и др.), перекисные радикалы, мощные антибактериальные (лизоцим, лактоферрин, миелопероксидазу и др.) и деструктурирующие ферменты (кислые гидролазы, коллагеназу, эластазу и другие протеиназы), что ведет к развитию вторичной альтерации тканей и нарастанию их деструкции. Альтеративная и медиаторная активность нейтрофилов направлена на устранение флогогенного агента, зависит от степени первичного повреждения тканей и детерминирует дальнейшее течение и исходы воспаления [84]. Медиаторы лейкоцитарной фазы запускают следующую фазу – макрофагическую, которая реализуется макрофагами и лимфоцитами. Если флогогенный агент устранен, макрофаги фагоцитируют тканевой детрит и секретируют, вместе с лимфоцитами, ряд медиаторов-цитокинов (факторы хемотаксиса и роста фибробластов, индукторы и ингибиторы синтеза коллагена и его распада), стимулирующих фибробластов к пролиферации, синтезу коллагена [130] и завершению воспаления, которое протекает по типу острого воспалительного процесса и самопроизвольно заканчивается. Если же флогогенный агент полностью не устранен, то макрофаги и лимфоциты могут изменить спектр секретируемых медиаторов в пользу провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6 и др.), создаются условия для продолжения альтерации и экссудации на фоне развернувшихся пролиферативных процессов, тогда воспалительный процесс становится хроническим и характеризуется сочетанием острых альтеративно-экссудативных явлений и фиброплазии [84].

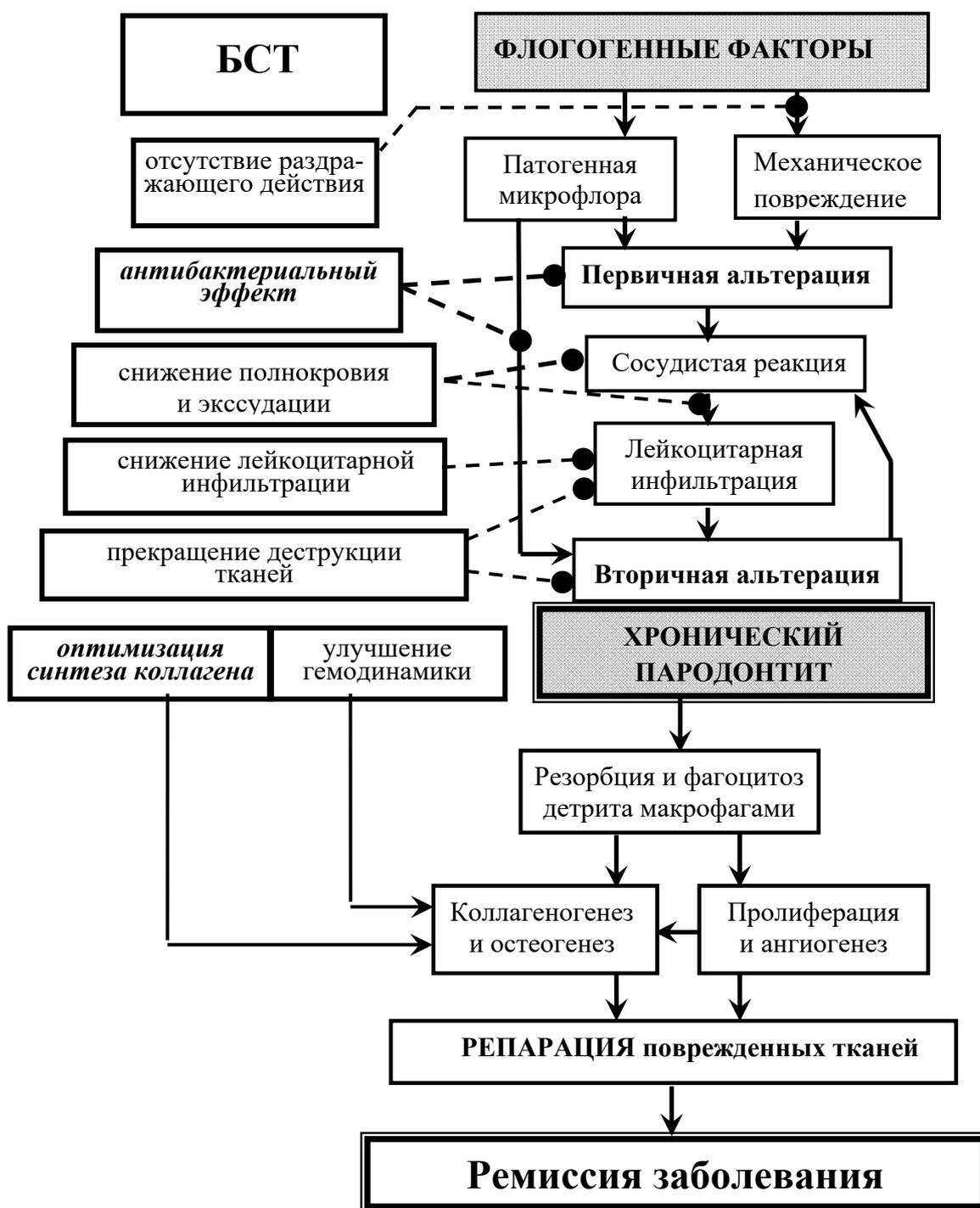
В представленном исследовании, на основании проведенного сравнительного анализа полученных результатов, были обозначены конкретные эффекты БСТ при воспалительном процессе в тканях пародонта,

которые дают возможность патогенетически обосновать целесообразность его применения в лечении пародонтита, что отражено в схеме на рисунке 40.

Согласно современным представлениям [31], хронизация воспалительного процесса в пародонте происходит в результате формирования «порочного круга», который препятствует переходу деструктивной фазы в репаративную, следовательно, необходимо включать в комплексную терапию пародонтита мероприятия и лекарственные препараты, способствующие переходу острой фазы воспаления в восстановительную [16, 21, 84]. БСТ, как установлено в настоящем исследовании, обладает такими свойствами.

Результаты экспериментального исследования, проведенного на модели острого пародонтита, с помощью морфологических и микробиологических методов выявили следующие эффекты БСТ: антибактериальный, отсутствие раздражающего действия, снижение лейкоцитарной инфильтрации, раннее прекращение деструкции тканей, уменьшение полнокровия сосудов и экссудации, улучшение гемодинамики, оптимизация процессов синтеза и созревания коллагена.

На рисунке 40 в правой части схемы показана цепь закономерно сменяющихся сосудистых и клеточных реакций в очаге воспаления, а также отражены ключевые механизмы хронизации пародонтита. Эти механизмы заключаются в постоянно поддерживающейся вторичной альтерации тканей пародонта в результате деятельности пародонтопатогенной микрофлоры, которая своими ферментами усиливает деструкцию тканей, подавляет фагоцитарную активность лейкоцитов и препятствует, тем самым, завершению острой фазы воспаления. Из этого следует, что антибактериальный эффект БСТ может быть одним из ключевых механизмов успешного завершения острого периода воспаления.



**Рисунок 40** – Схема терапевтических эффектов бальзама, содержащего терпеноиды, на патогенетические звенья хронического пародонтита. Обозначения стрелок: пунктирные с круглым концом – подавляющие эффекты; сплошные с острым концом – стимулирующие эффекты. Эффекты, выделенные *курсивом*, установлены другими авторами и подтверждены нашими данными. Остальные эффекты установлены на основании результатов проведенного исследования.

Кроме того, представляется важным описанный в литературе антиоксидантный эффект соединений, содержащих монотерпеноиды (препаратов пихты) [76, 78], к которым относится и БСТ. Учитывая способность перекисных радикалов разрушать клеточные мембраны и тканевые структуры [49, 51, 108, 156], выявленные в настоящем исследовании такие эффекты БСТ, как уменьшение полнокровия сосудов и улучшение гемодинамики в тканях пародонта, снижение экссудации и ускорение элиминации отечной жидкости из тканей, могут быть обусловлены стабилизацией стенок сосудов и снижением их проницаемости в результате реализации антиоксидантного эффекта, что подтверждается результатами других исследований [51, 52, 101, 184, 231]. Кроме того, этот же эффект, ослабляя активность липопероксидации, закономерно снижает вторичную альтерацию тканей, что может быть еще одним механизмом, разрывающим «порочный круг» хронического пародонтита. Таким образом, антибактериальный и антиоксидантный эффекты БСТ способствуют прекращению деструкции тканей пародонта и переходу воспалительного процесса в репаративную фазу.

Ключевым событием восстановительного периода воспаления является активный синтез коллагена, составляющего основу большинства тканей пародонта. Известно, что процесс образования фибрилл коллагеновых волокон невозможен без гидроксирования лизина и пролина в аминокислотных цепях [74, 123, 188, 195].

В свою очередь, образование оксиллизина и оксипролина требует присутствия кислорода [7, 51]. В соответствии с данными литературы и результатами проведенного исследования, БСТ способен улучшать гемодинамику в очаге воспаления (ускоряя элиминацию экссудата из тканей пародонта, снижая полнокровие сосудов), что закономерно сопровождается повышением тканевых концентраций кислорода, используемого в синтезе коллагена. Этот тезис подтверждается результатами клинического исследования Е.Ф. Кальк [55], который показал высокую эффективность тоннельной реваскуляризации (метод стимуляции ангиогенеза в тканях пародонта) для стимуляции репара-

тивного остеогенеза при лечении пародонтита. Результат аналогичного эффекта БСТ (при экспериментальном пародонтите) проявляется в быстром нарастании доли тканей пародонта, восстановивших нормальную структуру.

Подводя итог анализа полученных результатов, можно сделать заключение о целесообразности применения БСТ, содержащего монотерпеноиды, в лечении пародонтита, так как его использование в качестве орошающей жидкости при УЗ-скейлинге с последующим курсом его трансмембранного диализа демонстрирует высокие результаты, сокращает продолжительность воспалительного процесса в пародонте и минимизирует риск побочных эффектов.

## ВЫВОДЫ

1. Антибактериальный эффект бальзама, содержащего комплекс монотерпеноидов, сопоставим с эффектом хлоргексидина, т.к. действие бальзама является летальным для 91,6 % микрофлоры пародонтальных карманов, а хлоргексидина – для 87,2 %.

2. В острый период экспериментального пародонтита воздействие БСТ не оказывает, в отличие от действия хлоргексидина, раздражающего действия на воспаленные ткани и купирует вторичную альтерацию. Это подтверждается полным отсутствием костных отломков на 4-е сутки наблюдения, уменьшением лейкоцитарной инфильтрации на 83,4 % ( $p < 0,001$ ) и доли экссудата на 40 % ( $p < 0,001$ ), а также повышает сохранность тканей и восстановление их структуры (на 69 %,  $p < 0,001$ ), что в совокупности свидетельствует о сокращении продолжительности острой фазы воспаления, которая под действием БСТ завершается к 4-м суткам, а при использовании хлоргексидина – к 11-м суткам наблюдения.

3. В репаративный период экспериментального пародонтита БСТ оптимизирует репаративные процессы, увеличивая к концу наблюдения долю тканей с нормальной структурой до 68 (60,5–71,0) %, тогда как при аппликациях хлоргексидинсодержащего геля доля таких тканей составляет лишь 45 (40,0–52,0) %.

4. Воздействие БСТ на ткани пародонта на всех этапах экспериментального пародонтита существенно сокращает продолжительность воспалительного процесса, ускоряя восстановление структуры 78 (74,5–80,0) % тканей за счет уменьшения вторичной альтерации тканей в острый период и ускорения созревания коллагена в репаративный период.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БСТ – растительное средство в форме бальзама, представляющего собой связнодисперсную систему, содержит комплекс монотерпеноидов – изоборнилацетат (не менее 10 %), камфору, терпениол; эфирные масла хвойных растений, а также гелеобразующую основу, воду и стабилизаторы – бензиловый спирт и блоксополимер, рекомендуется в виде раствора на дистиллированной воде в соотношении 1 : 3. Данный раствор имеет плотность ( $p = 1,001$ ), приближенную к плотности 0,06%-го раствора хлоргексидина ( $p = 0,997$ ), обладает выраженным бактерицидным эффектом для микрофлоры пародонтальных карманов, его использование на всех этапах лечения экспериментального пародонтита быстро снижает долю экссудата, купирует лейкоцитарную инфильтрацию, вторичную альтерацию и деструкцию тканей, а также стимулирует репаративные процессы.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать растительное средство БСТ для применения в клинике в комплексном лечении хронического пародонтита в качестве орошающей жидкости при скейлинге и кюретаже, а также для его последующего трансмембранного диализа в ткани пародонта.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БАВ – биологически активные вещества

БСТ – бальзам, содержащий терпеноиды

КОЕ – колониеобразующие единицы

УЗ – ультразвук

УЗ-скейлинг – ультразвуковой скейлинг

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абисил – инструкция по применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. – URL: [https://medi.ru/instrukciya/abisil\\_12019](https://medi.ru/instrukciya/abisil_12019) (дата обращения 07.07.2015).
2. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Айзенман, Б. Е. Фитонциды и антибиотики высших растений / Б. Е. Айзенман, В. В. Смирнов, А. С. Бондаренко. – Киев: Наука. – 1984. – 280 с.
4. Алимский, А. В. Организационные аспекты пародонтологической стоматологической помощи населению / А. В. Алимский // Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2011. – № 3 (35). – С. 20–21.
5. Амхадова, М. А. Эффективность применения фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / М. А. Амхадова, И. С. Копецкий, В. В. Прокопьев // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 12–15.
6. Анаэробы пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом, по данным полимеразной цепной реакции / А. С. Григорьян, Н. В. Зырянова, А. И. Грудянов, О. А. Фролова // Материалы X Ежегодного научного форума «Стоматология 2008» и научно-практическая конференция «Современные технологии в стоматологии». – М., 2008. – С. 64–65.
7. Артюшкевич, А. С. Клиническая периодонтология: практ. пособие / А. С. Артюшкевич, Е. К. Трофимова, С. В. Латышева. – Мн.: Ураджай. – 2002. – 303 с.
8. Базан, С. В. Сравнительная оценка воздействия ультразвуковых колебаний на реставрационные конструкции при проведении профессиональной гигиены полости рта (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Светлана Витальевна Базан. – М., 2011. – 121 с.

9. Бальзам Антиран – инструкция по применению [Электронный ресурс]. – URL: <https://domashniy92.ru/catalog/ozdorovitel'naya-produkciya/kosmeticheskaya-produkciya/balzam-antiran> (дата обращения 10.09.2014).

10. Бальзам Антиран – свидетельство о гос. регистрации [Электронный ресурс]. – URL: <https://e-ecolog.ru/reestr/evrazes/RU.38.%D0%98%D0%A6.06.001.%D0%95.000003.08.10> (дата обращения 10.09.2014).

11. Баумгартнер, Дж. К. Антимикробные препараты в стоматологической практике / Дж. К. Баумгартнер, Т. Байклер, С. Цианцио; под ред. М. Ньюмана и А. ван Винкельхоффа. – М.: Азбука, 2004. – 328 с.

12. Безрукова, И. В. Озонотерапия в пародонтологической практике / И. В. Безрукова, Н. Б. Петрухина. – М.: «МИА», 2008. – 88 с.

13. Блашкова, С. Л. Анализ заболеваемости гиперестезии зубов у пациентов с рецессией десны при хроническом генерализованном пародонтите / С. Л. Блашкова, Н. А. Макарова // Здоровье человека в XXI веке: Материалы IX Российской научно-практ. конф. – 2017. – С. 23–26.

14. Большедворская, Н. Е. Морфологическая характеристика пародонта при лечении экспериментального пародонтита с помощью антибактериальной клеевой композиции «Сульфакритат» / Н. Е. Большедворская, Л. С. Васильева, В. Д. Молоков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 26–30.

15. Бондаренко, В. М. Новые горизонты бактериофаготерапии / В. М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2013. – № 4. – С. 10–12.

16. Воложин, А. И. Воспаление (Этиология, патогенез, принципы лечения) / А. И. Воложин, Д. Н. Маянский. – М., 1996. – 111 с.

17. Воложин, А. И. Патогенез экспериментального пародонтита у кроликов / А. И. Воложин, С. И. Виноградова // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 10–12.

18. Вольф Г. Ф. Пародонтология. Гигиенические аспекты / Г. Ф. Вольф, Т. М. Хэссел; пер. с англ.: под ред. проф. Г. И. Ронь. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 360 с.

19. Вольф, Г. Пародонтология / Г. Вольф, Э. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.

20. Воронова, Ю. Н. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке эффективности озона при лечении гиперестезии дентина у пациентов с заболеваниями пародонта / Ю. Н. Воронова // Материалы XXIII и XXIV Всероссийских научно-практических конференций: сб. науч. трудов. – М., 2010. – С. 206–207.

21. Воспаление. Руководство для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.

22. Гель «Гиалудент № 1» [Электронный ресурс]. – URL: <http://medtovaryplus.ru/catalog/materialy-dlya-gigieny-profilaktiki-kariesa-glubokogo-ftorirovaniya-i-snyatiya-chuvstvitelnosti-lecheniya-tkanej-parodonta/gialudent-gel-1-2x25-ml> (дата обращения 15.09.2015).

23. Георгиевский, И. В. Биологически активные вещества лекарственных растений / И. В. Георгиевский, В. Ф. Комисаренко, С. Е. Дмитрук. – Новосибирск: Наука, 1990. – 234 с.

24. Гнедов, А. А. Биологически активные вещества лекарственных растений, произрастающих в условиях Крайнего Севера / А. А. Гнедов, А. А. Фесько, А. А. Кайзер // Вопросы природопользования на Крайнем Севере: сб. науч. тр. НИИ с.х. Крайнего Севера. – 2007. – С. 193–197.

25. Граков, Б. С. Полупроницаемые мембраны в лечении и профилактике хирургической инфекции (Управление раневым процессом) / Б. С. Граков, Е. А. Селезов, А. Г. Швецкий. – Красноярск: Издательство Красноярского университета, 1988. – 157 с.

26. Грачева, Е. В. Фотодинамическая терапия. Обзор современных методик лечения заболеваний пародонта / Е. В. Грачева, Е. А. Гриценко // Бюл-

летень медицинских интернет-конференций (ISSN 2224-6150) – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 358–360.

27. Григорьян, А. С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А. С. Григорьян, С. Ю. Рахметова, Н. В. Зырянова. – М., 2007. – 55 с.

28. Григорьян, А. С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфологического метода исследований / А. С. Григорьян, А. И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 5–8.

29. Грудянов, А. И. Планирование лечебных мероприятий при заболеваниях пародонта / А. И. Грудянов, И. Ю. Александровская. – М.: Изд-во «МИА», 2010. – 56 с.

30. Грудянов, А. И. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова, Н. А. Дмитриева. – М.: Изд-во «МИА», 2004. – 80 с.

31. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М.: Изд-во «МИА» 2009. – 336 с.

32. Грудянов, А. И. Инструментальная обработка поверхностей корней зубов / А. И. Грудянов, К. Е. Москалев. – М.: Изд-во «МИА», 2005. – 72 с.

33. Грудянов, А. И. Методы консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – М.; Изд-во «МИА», 2013. – 96 с.

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

35. Даниленко, В. Ф. Препараты из пихты и их применение в лечебной практике / В. Ф. Даниленко, М. С. Хорук. – Хабаровск, 1989. – 63 с.

36. Действие антисептиков на бактериальные биопленки у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Д. С. Щербакова, Д. В. Левкович, Л. Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. – 2011. – № 4. – С. 65–69.

37. Динамика биохимических показателей грануляционной ткани экспериментальных инфицированных ран при лечении биологически активными препаратами / Л. К. Куликов, С. С. Казанков, Ю. А. Привалов, В. Ф. Собонович [и др.] // Новости хирургии – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 395–402.

38. Динамика микробного пейзажа в хронической экспериментальной ране при ее лечении препаратами, содержащими биологически активные вещества / Л. С. Васильева, Л. К. Куликов, С. С. Казанков, А. А. Смирнов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2010. – Т. 97, № 6. – С. 79–81.

39. Дистель, В. А. Зубочелюстные аномалии и деформации: основные причины развития / В. А. Дистель, В. Г. Сунцов, В. Д. Волнер. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 102 с.

40. Дмитриева, Л. А. Пародонтология: национальное руководство / Под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 712 с.

41. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS № 123 [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901909691>.

42. Еловикова, Т. М. Прямые реставрации зубов как фактор возникновения окклюзионных нарушений и заболеваний пародонта / Т. М. Еловикова, А. С. Кошечев, Е. С. Мафияня // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 4. – С. 15–19.

43. Журбенко, В. А. Влияние озонотерапии на состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом пародонтите / В. А. Журбенко, С. М. Юдина // Человек и его здоровье. – 2013. – № 4. – С. 73–77.

44. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинко-диагностические и лечебные аспекты / О. О. Янушевич, В. М. Гринин, В. А. Почтаренко, Г. С. Рунова [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.

45. Залевский, И. Д. Фотодинамическая терапия и применения в стоматологии / И. Д. Залевский // Медицинский бизнес. – 2009. – № 4. – С. 14–16.

46. Занегин, Д. В. Комплексное лечение пародонтита с применением низкочастотного ультразвука: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Дмитрий Владимирович Занегин. – М., 2004. – 122 с.

47. Зарипова, Р. Г. Клиническое изучение препарата «Абисил»: эффективность, безопасность, рекомендации / Р. Г. Зарипова, И. Д. Гарипова, Д. В. Егорченков // Практическая медицина. – 2013. – № 4-1 (70). – С. 184–186.

48. Зорина, О. А. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта / О. А. Зорина, А. И. Грудянов, А. А. Кулаков, О. А. Борискина [и др.] // Пародонтология. – 2010. – № 2 (59) – С. 18–21.

49. Иванов, В. С. Заболевания пародонта / В. С. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 300 с.

50. Иванов, П. В. Патогенетическое обоснование и внедрение в практику новых регенеративных методов лечения генерализованного пародонтита: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.14 / Петр Владимирович Иванов. – Саратов, 2013. – 51 с.

51. Интегральный коэффициент, характеризующий свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту и новый «остаточный» коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите / Ю. А. Петрович, Т. И. Лемецкая, М. Н. Пузин, Т. В. Сухова // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 38–46.

52. Казанков, С. С. Лечение длительно незаживающих ран терпенсодержащим препаратом Антиран в сочетании с ультразвуковой кавитацией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Сергей Станиславович Казанков. – Иркутск, 2011. – 138 с.

53. Казанкова, Е. М. Пародонт при экспериментальном пародонтите и его лечение трансмембранным диализом комплекса витаминов /

Е. М. Казанкова, В. Д. Молоков, Л. С. Васильева // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2009. – № 4. – С. 5–7.

54. Казарян, Н. С. Роль и способ применения протеолитических ферментов в процессе лечения гнойных ран / Н. С. Казарян, К. К. Козлов, А. Ю. Быков // Омский научный вестник. – 2013. – № 2 (124). – С. 20–21.

55. Кальк, Е. А. Лечение пародонтита с применением средств, оптимизирующих течение репаративного остеогенеза / Е. А. Кальк // Достижения и перспективы развития стоматологии в регионе. – Улан-Удэ: Изд-во ГУЗ РЦМП МЗ РБ, 2009. – С. 56–59.

56. Каранов, К. Г. Лекарственные средства в пародонтологии. Методы лечения: учеб. пособие / К. Г. Каранов, Т. П. Данченко, Т. Н. Власова. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 143 с.

57. Качесова, Е. С. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита / Е. С. Качесова, Е. А. Шевченко, О. А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 209–216.

58. Кинтя, П. К. Терпеноиды растений / П. К. Кинтя, Ю. М. Фадеев, Ю. А. Акимов. – Кишинев: Штикинцо, 1990. – 151 с.

59. Кисельникова, Л. П. Роль антибиотикотерапии и антибиотико-профилактики в комплексном лечении заболеваний пародонта / Л. П. Кисельникова // Стоматолог. – 2008. – № 3. – С. 19–22.

60. Клинико-иммунологическое обоснование применения фитопрепарата фитонцидин в комплексном лечении хронического генерализованного катарального гингивита / А. С. Оправин, Л. Е. Громова, Е. Е. Чернышова, М. В. Егулемова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 38–40.

61. Клиническая фармакология. Избранные лекции / С. В. Оковитый, В. В. Гайворонская, А. Н. Куликов, С. Н. Шуленин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 608 с.

62. Ключникова, М. О. Опыт применения озонотерапии в лечении хронического генерализованного пародонтита / М. О. Ключникова,

В. Д. Молоков, О. Н. Ключникова // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 111–112.

63. Ковалевский, А. М. Лечение пародонтита: практ. рук-во / А. М. Ковалевский. – М.: Изд-во «МИА». – 2010. – 160 с.

64. Комплексное лечение генерализованного пародонтита тяжелой степени тяжести с применением депульпирования зубов: рук-во для врачей / А. В. Цимбалистов [и др.] – СПб.: Спецлит, 2008. – 109 с.: ил.

65. Корчажкина, Н. Б. Комплексное применение ультразвука и стоматита А у больных хроническим пародонтитом / Н. Б. Корчажкина, Т. В. Прилуцкая // Здоровье нации – основа процветания России: сб. тезисов VII Всероссийского форума. – 2011. – С. 123–125.

66. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г. П. Котельников. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.

67. Крикун, Е. В. Диодный лазер в стоматологической практике / Е. В. Крикун, С. Л. Блашкова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 1023–1028.

68. Крикун, Е. В. Распространенность эндо-пародонтальных поражений среди взрослого населения г. Казани / Е. В. Крикун, С. Л. Блашкова // Современная стоматология: сб. научных трудов, посвященный 125-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессора Исаака Михайловича Оксмана. – 2017. – С. 250–253.

69. Крихелли, Н. И. Изменение микробиологических и биохимических показателей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени после включения фотодинамической терапии в план комплексного лечения / Н. И. Крихелли, А. Е. Попова // Российская стоматология. – 2013. – № 4. – С. 4–11.

70. Крихелли, Н. И. Опыт применения светоактивируемой дезинфекции в лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тя-

жести / Н. И. Крихелли, А. Е. Попова // Российская стоматология. – 2012. – № 3. – С. 25–29.

71. Круглов, Д. С. Терпеноиды. Лекарствоведение терпеноидоносного сырья (учебное пособие) / Д.С. Круглов, Д.Л. Макарова, В.В. Величко // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 5-2. – С. 270–271. – URL: <http://expeceducation.ru/ru/article/view?id=7633> (дата обращения: 29.05.2018).

72. Кулаженко, Т. В. Экспериментальное моделирование воспалительного процесса в пародонте / Т. В. Кулаженко // Наука – практике: мат-лы научной сессии ЦНИИС, посвященной 35-летию института. – М., 1998. – С. 135–138.

73. Курганова, В. А. Экспериментальное и клиническое исследование лечения пародонтита трансмембранным диализом янтарной кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, РР, С / В. А. Курганова, Л. С. Васильева, В. Д. Молоков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 64, № 6. – С. 26–29.

74. Курякина, Н. В. Заболевания пародонта / Н. В. Курякина. – М.: Медицинская книга – Н. Новгород: Издательство НГМА, 2007. – 292 с.

75. Кучин, А. В. Синтез новых терпеноидов – потенциальных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний / А. В. Кучин // Новые лекарственные средства: успехи и перспективы. – Уфа: Гилем, 2005. – С. 10–12.

76. Лацерус, Л. А. Абисил: опыт и показания клинического применения / Л. А. Лацерус, А. Ф. Пинигин, Н. М. Пинигина. – М., 2010. – 53 с.

77. Лацерус, Л. А. Применение терпеноидсодержащего препарата Абисил в лечении и профилактике хирургической инфекции / Л. А. Лацерус // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 39–41.

78. Лацерус, Л. А. Противоопухолевая активность терпеноидов семейства Pinaseae и потенциальные мишени их действия / Л. А. Лацерус, А. Ю. Барышников // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 9–14.

79. Лацерус, Л. А. Эффективность лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратом «Абисил-1»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35; 14.00.27 / Людмила Анатольевна Лацерус; Иркутский гос. ин-т усовершенствования врачей. – М., 1999. – 23 с.

80. Лелявина, Т. И. Применение кедрового масла в лечении труднозаживающих гастродуоденальных язв: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Татьяна Иннокентьевна Лелявина. – Улан-Удэ, 2003. – 22 с.

81. Лукиных, Л. М. Болезни пародонта. Клиника диагностика, лечение и профилактика / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2005. – 322 с.

82. Лукиных, Л. М. Хронический генерализованный пародонтит. Ч. 1. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л. М. Лукиных, Н. В. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 123–125.

83. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб. испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.

84. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.

85. Меленберг, Т. В. Системный подход к обоснованию новых методов комплексного лечения больных пародонтитом (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.14; 14.03.09. – Самара, 2012. – 46 с.

86. Микробиологическая оценка эффективности метода локальной доставки антисептических средств в терапии хронического генерализованного пародонтита / О. О. Янушевич, Е. Ю. Соколова, В. Г. Атрушкевич, Р. А. Айвазова // Cathedra. – 2016. – № 58. – С. 18–22.

87. Микробиологические исследования до и после лечения хронического генерализованного пародонтита различными лекарственными препаратами / А. В. Зеленская, Т. М. Хацаева, С. Н. Гаража, Д. Д. Батчаева // Актуальные вопросы клинической стоматологии: сб. работ 48-ой науч.-практ. конфе-

ренции стоматологов Ставропольского края, посвященной 75-летию Ставропольского государственного медицинского университета / под ред. Н. Н. Гаражи. – Ставрополь: СГМУ, 2013. – С. 153–155.

88. Минаева, В. Г. Лекарственные растения Сибири / В. Г. Минаева. – Новосибирск: Наука Сиб. отд-ие, 1991. – 432 с.

89. Молоков, В. Д. Лечение пародонтита методом трансмембранного диализа / В. Д. Молоков, О. И. Тирская // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 14–16.

90. Молоков, В. Д. Методика применения клеевой композиции «Сульфакрилат» и оценка ее клинической эффективности в комплексном лечении пародонтита / В. Д. Молоков, Н. Е. Большедворская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 172–175.

91. Молчанов, А. Н. Эффективность лечения экспериментального пародонтита с помощью комплексного применения лазерного излучения и диализа глицина / А. Н. Молчанов, Л. С. Васильева, В. Д. Молоков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – Т. 42, № 1. – С. 62–65.

92. Морфология инфицированной хронической раны при ее лечении биологически активными препаратами наружного применения / Л. С. Васильева, С. С. Казанков, Л. К. Куликов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 41–43.

93. Москалев, К. Е. Сравнительная оценка различных методов инструментальной обработки поверхности корней зубов при лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Константин Евгеньевич Москалев. – М., 2005. – 30 с.

94. Мюллер, Х. П. Пародонтология / Х. П. Мюллер. – Львов: изд-во «ГалДент», 2004. – 256 с.

95. Научно-методические аспекты преподавания фармакологии антисептических и дезинфицирующих средств студентам стоматологического факультета / Р. С. Довгань, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, Н. В. Савченко // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2012. – № 4. – С. 88–94.

96. Нейзберг, Д. М. Комплексный подход в прогнозировании течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Даниил Михайлович Нейзберг. – СПб., 2011. – 140 с.

97. Немировский, О. Н. К биологической характеристике эфирных масел природного происхождения // Сб. трудов Ленинград. мед. ин-та. – Л., 1975. – Вып. 3. – С. 55–60.

98. Николаевский, В. В. Биологическая активность эфирных масел / В. В. Николаевский, А. Е. Еременко, И. К. Иванов. – М.: Медицина, 1987. – 144 с.

99. Новикова, Е. Н. Применение современных форм хлоргексидинсодержащих препаратов в комплексном лечении пародонтита: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Елена Николаевна Новикова. – М., 2004. – 146 с.

100. Новожилов, А. А. Опыт применения препарата «Абисил» для местного лечения ран у больных с хирургической инфекцией / А. А. Новожилов, В. С. Матушкин, Б. Б. Родивиллов // Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара и применение стационарозаменяющих технологий: тез. докл. науч.-практ. конф. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2009. – С. 54–55.

101. Новые подходы в лечении больных с хроническим пародонтитом с применением реваскуляризации костной ткани / А. В. Виноградова, Е. А. Кальк, В. Д. Молоков, Л. С. Васильева. – Иркутск: ИНЦХТ, 2017. – 124 с.

102. Обоснование дифференцированного подхода к антибиотикотерапии при обострении хронического генерализованного пародонтита / О. Ю. Гусева, Н. В. Булкина, Ю. Л. Осипова, А. Ю. Кропотина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 287–288.

103. Объем лечебно-профилактических мероприятий, проводимых врачами-стоматологами при пародонтите / З. Э. Ревазова, В. Д. Вагнер,

Л. А. Дмитриева, Р. Р. Мурадян // *Стоматология для всех.* – 2013. – № 4. – С. 48–50.

104. Окушко, В. Р. Системная концепция пародонтита / В. Р. Окушко // *Новое в стоматологии.* – 2002. – № 8. – С. 14–19.

105. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом / А. М. Закирова, Т. Б. Мороз, Л. Ф. Рашитов, Т. Г. Фетисова // *Вестник современной клинической медицины.* – 2017. – Т. 10, вып. 2. – С. 34–39.

106. Орехова, Л. Ю. Фотодинамическая терапия в клинике терапевтической стоматологии / Л. Ю. Орехова, А. А. Луковенко, О. А. Пушкарев // *Клиническая стоматология.* – 2009. – № 1. – С. 26–30.

107. Отдельные аспекты динамики хронической инфицированной раны при ее лечении препаратами, содержащими биологически активные вещества / С. С. Казанков С. Г. Цыбиков, И. П. Зайчук [и др.] // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2009. – № 3 (67). – С. 187–189.

108. ОФС.1.2.4.0010.15 Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар [Электронный ресурс]. – URL: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-4-0010-15-opredelenie-antimikrobnnoj-aktivnosti-antibiotikov-metodom-diffuzii-v-agar/> (дата обращения 18.04.2016).

109. Пат. № 2113218 (Россия). МКИ А61К9/02, А61К31/215 «Средство для лечения ран» / Полтавченко Ю. А., Рютин Н. П., Гармашов В. И., Фломен Е. Д., Бенеманский В. В., Колесников С. И., Евтушенко Н. С., заявлено 1993-08-24 опубл. 20.06.1998. – 7 с.

110. Пат. № 2206315 (Россия). МКИ А61К7/48 Лечебно-косметический крем / Борзенкова Н. В., Попов В. Е., Черных С. Л., Черных А. Л., Попов П. В.; № 2206315/С2, заявлено 08.07.2000; опубл. 06.02.2003. – 8 с.

111. Пат. № 95109894 (Россия). МКИ А61К9/02, А61К35/78. Средство «Абисил-1», обладающее противовоспалительной, антибактериальной и ранозаживляющей активностью / Пинигина Н. М., Лацерус Л. А.,

Брайн Э. В., Пинигин А. Ф., Лацерус Ф. Э., Плотников С. А. № 95109894/14, заявлено 28.06.1995; опубл. 27.02.1996. – 5 с.

112. Планиметрические показатели – критерий эффективности лечения инфицированных хронических ран препаратами, содержащими биологически активные вещества / Л. К. Куликов, А. А. Смирнов, Ю. А. Привалов, В. Ф. Собонович // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 136, № 5. – С. 47–50.

113. Планы ведения больных. Стоматология / Под ред. О. Ю. Атькова, В. М. Каменских, В. Р. Бесякова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.

114. Попова, А. Е. Изменение стоматологического статуса у пациентов при включении фотодинамической терапии в план комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / А. Е. Попова, Н. И. Крихелли, Е. В. Пустовойт // Российская стоматология. – 2013. – № 3. – С. 17–22.

115. Потенцированное действие антисептиков и сорбентов на микрофлору пародонтальных карманов / Д. С. Кражан, Н. Н. Гаража, М. Н. Орлов, З. З. Моргоева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 2. – С. 40–42.

116. Препараты лекарственных растений в стоматологической практике: учебное пособие / Е. И. Гончарова [и др.]. – М., 2006. – 45 с.

117. Прилуцкая, Т. В. Применение фармако-физиотерапии при хроническом пародонтите / Т. В. Прилуцкая, Н. Б. Корчажкина, А. А. Михайлова // Физиотерапевт. – 2014. – № 3. – С. 44–53.

118. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта [Электронный ресурс] / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Н. А. Яманидзе, А. Р. Галеева // Пародонтология. – 2018. – № 3 (88). – URL: <http://dentalcommunity.ru/articles/1825>

119. Применение мексидола в лечении больных воспалительными заболеваниями пародонта в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. Ю. Островская, Ю. А. Кобзева, Н. А. Хариш,

А. П. Могила // Саратовский научно-медицинский журнал – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 316–318.

120. Применение пиобактериофага в местном лечении пародонтита / О. А. Успенская, Е. А. Шевченко, А. А. Плишкина, Н. Д. Чараева [и др.] // Dental Forum. – 2018. – № 3. – С. 55–57.

121. Применение стоматологического комплекса КАП «Пародонтолог» при лечении заболеваний пародонта / А. В. Лепилин, Ю. М. Райгородский, Л. Ю. Островская, Н. Л. Ерокина // Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 2, № 5. – С. 44–48.

122. Применение ультразвука в терапевтической стоматологии / Е. В. Иванова, В. С. Иванов, П. В. Почивалин, Е. Г. Ежова // Новое в стоматологии. – 2009. – № 5. – С. 45–47.

123. Применение фитопрепаратов для лечения патологии пародонта / В. Н. Балин, А. К. Иорданишвили, А. М. Ковалевский, А. Я. Аветисян // Пародонтология. – 2006. – № 1. – С. 1–4.

124. Ралдугин, В. А. Тритерпеноиды пихты и высокоэффективный регулятор роста растений на их основе / В. А. Ралдугин // Рос. хим. журн.: (Ж. Рос. Хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2004. – Т. XLVIII, № 3. – С. 84–88.

125. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

126. Ревазова, З. Э. Использование врачами-стоматологами различных методов лечения заболеваний пародонта / З. Э. Ревазова, В. Д. Вагнер // Институт стоматологии. – 2013. – № 4 (61). – С. 14–19.

127. Ревазова, З. Э. Использование врачами-стоматологами хирургических методов лечения заболеваний пародонта / З. Э. Ревазова, В. Д. Вагнер // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 50–52.

128. Ревазова, З. Э. Отношение врачей-стоматологов к удалению зубных отложений при лечении заболеваний пародонта / З. Э. Ревазова, В. Д. Вагнер // Российская стоматология. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 23–27.

129. Ревазова, З. Э. Ошибки и осложнения в результате несвоевременной или неправильной диагностики и лечения больных с заболеваниями пародонта / З. Э. Ревазова, В. Д. Вагнер // Пародонтология. – 2013. – № 3 (68). – С. 23–29.

130. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

131. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Д. А. Наконечный, М. М. Нестерова // Пародонтология. – 2015. – Т. 2, № 75. – С. 3–9.

132. Состояние микроциркуляторного звена системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной области и влияние комбинированной КВЧ-терапии на его динамику / Н. В. Булкина, Л. А. Зюлькина, П. В. Иванов, А. П. Ведяева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–6. – С. 1212–1216.

133. Средства и методы профилактики воспалительных заболеваний пародонта / под ред. А. И. Грудянова. – М.: «МИА», 2012. – 96 с.

134. Степень, Р. А. Летучие терпеноиды сосновых лесов / Р. А. Степень, С. М. Репях. – Красноярск: СибГТУ, 1998. – 406 с.

135. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 888 с.

136. Терапевтическая стоматология: учебник. В 3-х частях. Часть 2. Болезнь пародонта / Г. М. Барер, Т. И. Лемецкая, Б. Ю. Суражев [и др.]; под ред. Г. М. Барера, 2014. – 224 с.: ил.

137. Терпеноиды хвойных растений / В. А. Пентегова, Ж. В. Дубовенко, В. А. Ралдугин, Э. Н. Шмидт. – Новосибирск: Наука, 1996. – 96 с.

138. Тирская, О. И. Клинико-морфологическая оценка эффективности лечения пародонтита методом трансмембранного диализа антибиотика: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Оксана Игоревна Тирская; Иркутский гос. мед. ун-т- Иркутск, 2003. – 19 с.

139. Тирская, О. И. Оценка эффективности введения антибиотиков методом трансмембранного диализа при лечении пародонтита / О. И. Тирская, В. Д. Молоков, Л. С. Васильева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 38, № 3. – С. 64–66.

140. Томило, И. В. Физико-химические свойства лекарственных препаратов, входящих в состав лекарственной композиции, для лечения воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Томило, В. Д. Молоков // Наука и образование. – 2006. – № 2. – С. 88–92.

141. Убашеев, И. О. Природные лекарственные средства при повреждениях органов и тканей / И. О. Убашеев. – Улан-Удэ, изд-во БНЦ, Ассоциированный член Издательства СО РАН, 1998. – 224 с.: ил.

142. Улащик, В. С. Ультразвуковая терапия / В. С. Улащик, А. А. Чиркин. – Минск, 1983. – 254 с.

143. Усова, Н. Ф. Опыт пролонгирования терапевтического воздействия фитопрепаратов в лечении гингивита и пародонтита / Н. Ф. Усова, Г. М. Федосеева, Е. В. Скибина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 95, № 4. – С. 105–106.

144. Успенская, О. А. Исследование биохимических показателей костного метаболизма ротовой жидкости при лечении агрессивных форм пародонтита / О. А. Успенская // Проблемы стоматологии. – № 1 (15). – 2019. – С. 68–73.

145. Ушаков, Р. В. Применение адгезивных лекарственных пленок «Диплен-Дента» в стоматологии / Р. В. Ушаков, А. И. Грудянов, Г. А. Чуходжан // Пародонтология. – 2000. – № 3 (17). – С. 13–16.

146. Фазылова, Ю. В. Современные аспекты ультразвукового скейлинга в практике врача-стоматолога [Электронный ресурс] / Ю. В. Фазылова,

Г. Р. Рувинская // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – Форма доступа: <http://www.science-education.ru/100-5005> (2011).

147. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении пародонтита (клиническое наблюдение) / Л. М. Цепов, Д. А. Наконечный, Н. А. Голева, М. М. Нестерова [и др.] // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 54–57.

148. Хабаров, В. Н. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине: монография / В. Н. Хабаров, П. Я. Бойко, М. А. Селянин. – М.: Практическая медицина, 2012. – 250 с.

149. Халдояниди, С. К. Роль гиалуроновой кислоты в регуляции иммуно- и миелопоэза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.06.09 / Софья Константиновна Халдояниди; Новосибирский гос. мед. ун-т – Новосибирск, 2011. – 34 с.

150. Хисматулина, И. М. Опыт лечения осложненных форм микозов с применением отечественного препарата «Абисил» / И. М. Хисматулина, Р. М. Абдрахманов // Дерматология в России. – 2017. – № 1. – С. 50–51.

151. Хлоргексидина биглюконат – инструкция по применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_5422.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5422.htm); <http://www.neboleem.net/hlorgeksidina-bigljukonat.php> (дата обращения 07.07.2015).

152. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л. М. Цепов, Е. А. Михеева, Н. А. Голева, М. М. Нестерова // Пародонтология. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 3–7.

153. Царев, В. Н. Лекции по клинической микробиологии для студентов стоматологических факультетов / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков, М. М. Давыдова. – Иркутск, 1996. – 80 с.

154. Царев, В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология / В. Н. Царев. – М.: Практическая медицина, 2009. – 581 с.

155. Цепов, Л. М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2008. – 272 с.

156. Цепов, Л. М. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных генерализованных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, Л. Ю. Орехова, А. И. Николаев // Пародонтология. – 2005. – № 2. – С. 3–7.

157. Цепов, Л. М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // Пародонтология. – 2014. – № 3. – С. 3–6. 151

158. Цепов, Л. М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, Н. А. Голева // Пародонтология. – 2009. – № 1. – С. 7–12.

159. Чистяков, В. А. Новые подходы к поиску эффективных антимикробных препаратов / В. А. Чистяков, Г. М. Федоренко, М. А. Сазыкина // Биоресурсы, биотехнологии, экологически безопасное развитие регионов Юга России : матер. междунар. конф. – Сочи, 2007. – С. 88–90.

160. Шумский, А. В. Современные ультразвуковые технологии в лечении заболеваний пародонта / А. В. Шумский // Пародонтология. – 2008. – № 4 (49). – С. 30–34.

161. Эффективность влияния диализа линкомицина на микрофлору пародонтального кармана у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести / В. Д. Молоков, Л. С. Васильева, О. И. Тирская, Е. А. Кальк // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 8. – С. 19–21.

162. A chlorhexidine-loaded biodegradable cellulosic device for periodontal pockets treatment / N. Tabary, F. Chai, N. Blanchemain, C. Neut [et al.] // Acta Biomater. – 2014. – Jan; 10 (1). – P. 318–329.

163. A Quantitative Study of Cementum Removal with Hand Currettes / N. B. Coldiron [et al.] // J. Periodontol. – 1990. – Vol. 61. – P. 293–299.

164. Aggressive periodontitis: laser Nd: YAG treatment versus conventional surgical therapy / S. Mummolo, E. Marchetti, S. Di Martino, L. Scorzetti // *Eur. J. Pediatr. Dent.* – 2008. – Jun., N 9 (2). – P. 88–92.

165. Alpha-terpineol: a potential anticancer agent which acts through suppressing NF-kappa B signaling / S. B. Hassan, H. Gali-Muhtasib, H. Goransson, R. Larsson // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30 (6). – P. 1911–1919.

166. An in vitro comparative study of a reciprocating scaler for root surface debridement / A. Lee [et al.] // *J. Dent.* – 1996. – Vol. 24. – P. 81–86.

167. An in vitro study of various instruments for root planing / R. Mengel [et al.] // *Int. J. Periodont. Restor. Dent.* – 1997. – Vol. 17. – P. 592–599.

168. Anderson, C. Rebound evaluation of tetracycline stained subjects treated with a 6,5 % hydrogen peroxide gel / C. Anderson, G. Kugel // *Journal of dental research.* – 2002. – Vol. 81, special Issue A, – N 3. – P. 429.

169. Antibiotic prescription knowledge of national health service general dental practitioner in England and Scotland / N. O. Palmer, M. V. Martin, R. Pealing, R. S. Ireland [et al.] // *Antimicrob Chemother.* – 2001. – Vol. 47. – P. 233–337.

170. Antibiotic prescription over the last 16 years: fewer antibiotics but the spectrum is broadening / C. Lior, J. M. Cots, M. J. Gaspar [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 28. – P. 893–897.

171. Anticancer activity of novel synthetic isoprenoids / V. R. Adams, D. L. Derember, Stsvich [et al.] // *Anticancer Res.* – 2010. – Vol. 30 (7). – P. 2505–2512.

172. Antimicrobial and antiviral activity of porphyrin photosensitization / Z. Malik, H. Ladan, Y. Nitzan, Z. Smetana // *Photodynamic therapy of cancer.* – 1994. – P. 305–312.

173. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms / P. Braham, C. Herron, C. Street, R. Darveau // *J. Periodontol.* 2009. – Nov., N 80 (11). – P. 1790–1798.

174. Antitumor activity of terpenoids against classical and atypical multidrug resistant cancer cells / H. Lage, N. Duarte, C. Coburger [et al.] // *Phytomedicine*. – 2010. – Vol. 17 (6). – P. 441–448.

175. Armitage, G. C. Development of classification system for periodontal diseases and conditions / G. C. Armitage // *Ann. Periodontol.* – 1999. – № 1. – P. 1–6.

176. Baric, B. R. Premnazole, an isoxazone alkaloid of *interifolia* and *Gmelina arborea* with anti-inflammatory / B. R. Baric, K. T. Bhowmik, A. K. Dey // *Fitoterapia*. – 1992. – Vol. 63, N 4. – P. 295–299.

177. Barrett, A. J. The diversity of cellular proteinases in physiology and pathology / A. J. Barrett // *Acta Biol. Med. Ger.* – 2007. – Vol. 36, N 11–12. – P. 1954–1968.

178. Benefit of «one-stage full-mouth disinfection» is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial / M. Quirynen [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 639–647.

179. Bouvier, F. Biogenesis, molecules regulation and function of plant isoprenoids / F. Bouvier, A. Rahier, B. Camara // *Prog. Lipid Res.* – 2005. – Vol. 44. – P. 357–429.

180. Carranza, E. A. *Clinical Periodontology* / E. A. Carranza, M. G. Newman. – Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1996. – 782 p.

181. Carson, C. F. Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Metellica alaternifolia* / C. F. Carson, T.V. Riley // *Journal of Applied Bacteriology*. – 1995. – Vol. 78 (6). – P. 264.

182. Chemical compositions and antimicrobial activity of the essential oils from the gum of Turkish pistachio (*Pistacia vera* L.) / M. H. Alma [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2004. – Vol. 52 (12). – P. 3911–3914.

183. Chung, K. Effects of finishing and polishing procedures on the surface texture of resin composites / K. Chung // *Dent. Mater.* – 1994. – Vol. 10. – P. 325–330.

184. Clindamycin promotes phagocytosis and intracellular killing of periodonto-pathogenic bacteria by crevicular granulocytes: an in vitro study / S. Eick, W. Pfyister, D. Fledler, E. Straube // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol. 46, N 4. – P. 583–588.

185. Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium: YAG laser and scaling and root planning / B. M. Lopes, L. H. Theodoro, R. F. Melo, G. M. Thompson [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – May, N 81 (5). – P. 682–691.

186. Clinical effects of simultaneous ultrasonic scaling and subgingival irrigation with chlorhexidine: mediating influence of periodontal probing depth / M. Reynolds [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 595–600.

187. Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planning / P. M. Jervoe-Storm [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 209–215.

188. Cobb, C. M. Lasers in periodontics: a review of the literature / C. M. Cobb // *J. Periodontol.* – 2006. – Apr. N 77 (4). – P. 545–564.

189. Comparative analysis between a modified ultrasonic tip and hand instruments on clinical parameters of periodontal disease / T. A. Copulos [et al.] // *J. Periodontol.* – 1993. – Vol. 64. – P. 694–700.

190. Comparative Study of two ultrasonic instruments in the removal subgingival plaque / B. Willershausen [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2002. – Vol. 81 (Sp. Issue A). – P. 374.

191. Comparison of Six Root Planing Methods with a Curette / P. Schmage [et al.] // *J. Dent. Res.* – 1999. – Vol. 78 (Special issue). – P. 192.

192. Comparison of the effectiveness of scaling and root planning in vivo using hand vs rotary instruments / S. Dibart [et al.] // *Int. J. Periodont. Restor. Dent.* – 2004. – Vol. 24. – P. 370–377.

193. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Micromeria cristata* subsp. *phrygia* and the enantiomeric distribution of borneol / N. Tabanca [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2001. – Vol. 49 (9). – P. 430–435.

194. Dental applications of ozone therapy: A review of literature / S. Tiwari, A. Avinash, Sh. Katiyar, A. Lyer [et al.] // *The Saudi Journal for Dental Research*. – 2017. – Vol. 8. – P. 105–111.

195. Effect of laser-induced dentin modifications on periodontal fibroblasts and osteoblasts: a new in vitro model / C. Galli, G. Passeri, A. Cacchioli, G. Gualini // *J. Periodontol.* – 2009. – Oct., N 80 (10). – P. 1648–1654.

196. Effect of oral hygiene measures on clinical and microbiological parameters of periodontal disease / V. G. McDavid, B. Loos, N. Claffey, M. Crigger [et al.] // *J. Periodontol.* – 2001. – N 4. – P. 211–216.

197. Effect of Subgingival Irrigation with Different Substances in the Treatment of Periodontal Disease. A Histometric Study in Rats / C. V. de Freitas, L. P. Galdez, H. L. Dias, J. A. Cirelli // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2016. – Jan 14; Vol. 18 (1). – P. 2–6.

198. Effect of the diode laser on bacteremia associated with dental ultrasonic scaling: a clinical and microbiological study / M. Assaf, S. Yilmaz, B. Kuru, S. D. Ipci // *Photomed. Laser Surg.* – 2007. – Aug., № 25 (4). – P. 250–256.

199. Effect of ultrasonic cleaning and air polishing on porcelain labial margin restorations / S. G. Vermilyea [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 1994. – Vol. 71. – P. 447–457.

200. Effects of cavitation activity on the root surface of teeth during ultrasonic scaling / A. D. Walmsley [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 306–312.

201. Effects of curettes and ultrasonics on root surfaces / G. N. Cross-Poline [et al.] // *Am. J. Dent.* – 1995. – P. 131–133.

202. Effects of metronidazole on periodontal treatment needs / W. J. Loesche, E. Schmidt, B. A. Smith, E. C. Morrison [et al.] // *J. Periodontol.* – 1991. – Vol. 62 (4). – P. 247–257.

203. Effects of repeated hand instrumentation on the marginal portion of a cast gold crown / H. Yagi, K. Ito, M. Eda, S. Murai // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol. 69. – P. 41–46.

204. Effects of ultrasonic scaling and periodontal curettage on surface roughness of porcelain / S. Y. Lee [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 1995. – Vol. 73. – P. 227–232.

205. Efficacy of preprocedural rinsing with an antiseptic in reducing viable bacteria in dental aerosols / D. H. Fine [et al.] // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63. – P. 821–824.

206. Eriksson K. Identification of cis- and trans- verbenol in human urine after occupational exposure to terpens / K. Eriksson, J. O. Levin // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 1990. – Vol. 62 (5). – P. 379–383.

207. Fontana, C. R. The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms / C. R. Fontana, A. D. Abernethy, S. Som // *J. Periodontal Res.* – 2009. – Dec.; N 43 (96). – P. 751–759.

208. Gershenzon, J. The function of terpene natural products in the natural world / J. Gershenzon, N. Dudareva // *Nat. Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 3 (7). – P. 408–416.

209. Gingival crevicular fluid and salivary matrix metalloproteinases of heavy smokers as indicators of periodontal health / Y. Ding, K. Liede, S. Leppa [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 732. – P. 453–455.

210. Greenstein, G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review / G. Greenstein // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2000. – P. 18.

211. Greenstein, G. Periodontal Response to Mechanical Non – Surgical Therapy: A Review / G. Greenstein // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63. – P. 118–130.

212. Hallmon, W. W. Local anti – infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review / W. W. Hallmon, T. D. Rees // *Ann. Periodontol.* – 2003. – Vol. 8 (1). – P. 99–114.

213. Harper, D. S. Effect of subgingival' irrigation with an antiseptic mouth rinse on periodontall pocket microflora / D. S. Harper, J. Gordon, J. Fine // *J. Dent. Res.* – 1991. – Vol. 70. – P. 474.

214. Heinrich, P. C. Interleukin-6 and the acute phase response / P. C. Heinrich, J. V. Castell, T. Andus // *Biochemical Journal*. – 2015. – Vol. 265. – P. 621–636.

215. Hipolaetin-8-glucoside, an anti-inflammatory flavonoid from *Sideritis mugronensis* / A. Villar, M. A. Gasco, M. J. Algoraz [et al.] // *Planta med.* – 1985. – N 1. – P. 70.

216. Immunopathogenesis of oral lichen planus / L. J. Welsh, N. W. Savage, T. Ishil, G. J. Seymour // *J. Oral Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 19. – P. 389–396.

217. In vivo early human dental plaque formation different supporting substances. A scanning electron microscopic and bacteriological study / B. E. Siegrist [et al.] // *Clin. Oral Implant. Res.* – 1991. – Vol. 2. – P. 38–46.

218. Irrigation with chlorhexidine to resolve naturally occurring gingivitis. A methodologic study / C. N. Brownstein, S. D. Briggs, K. L. Schweitzer, W. W. Briner // *J. Clin. Periodontol.* – 1990. – Sep; Vol. 17 (8). – P. 588–593.

219. Jimenes, M. S. The antiinflammatory activity of-pinene / M. S. Jimenes, M. A. Ocete, A. Zarzuelo // *Ethnopharmacol: Sources meth., objectifs: Acties 1-er colloq.* // *Eur. Eth-nopharmacol., Mens, 23–25 mars, 1990. Paris, 1991.* – P. 465.

220. Jones, C. M. Hydrogen peroxide, the effect on plaque and gingivitis when used in an oral irrigator / C. M. Jones, A. S. Blinkhom, E. White // *Clin. Prevent. Dent.* – 1990. – Vol. 12. – P. 15.

221. Kamma, J. J. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters / J. J. Kamma, V. G. Vasdekis, G. E. Romanos // *Photomed. Laser Surg.* – 2009. – Feb., N 27 (1). – P. 11–19.

222. Kaufman, S. H. Heat shock proteins and the immune response / S. H. Kaufman // *Immunol. Today.* – 2010. – Vol. 11. – P. 129–136.

223. Klinische und mikrobiologische Untersuchung zur Eignung verschiedener Nahrmaterialien in der Parodontal-chirurgie / J. Karutz, H. Breidigkeit, B. B. Gubel, R. J. Radlanski // *DtschZahnarzi Z.* – 2001. – N 56. – P. 653.

224. Krasnovsky, A. A. Rates of  $1\text{ O}_2$  production upon direct laser excitation of molecular oxygen by 1270 nm laser radiation air – saturated alcohols and micellar aqueous dispersions / A. A. Krasnovsky, Ya. V. Roumbal, A. A. Strizhakov // *Chem. Phys. Lett.* – 2008. – N 458. – P. 195–199.

225. Krikun, E. V. Diode laser in the inflammatory periodontal diseases complex treatment / E. V. Krikun, S. L. Blashkova, G. R. Khaliullina // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2018. – Vol. 45, N S19. – P. 256.

226. Laemmli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage / U. K. Laemmli // *Nature.* – Vol. 4. – 2010. – N 227. – P. 680–685.

227. Lambert, H. R. New age periodontics: what's coming down the pike / H. R. Lambert // *Dentistry Today.* – 2007. – Vol. 26 (70). – P. 72–73.

228. Maisch, T. A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: Antimicrobial photodynamic treatment / T. Maisch // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 9. – P. 974–983.

229. Mariotti, A. J. Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production / A. J. Mariotti, D. A. Rumpf // *Journal of periodontology.* – 1999. – Vol. 70, N 12. – P. 1443–1448.

230. Microbiological and clinical effects of a 1 % chlorhexidine-gel in untreated periodontal pockets from adult periodontitis patients / R. Piccolomini, G. Di Bonaventura, G. Catamo [et al.] // *New Microbiol.* – 1999. – Vol. 22, N 2. – P. 111–116.

231. Molecular recognition in (+)-alpha-pinene oxidation by cytochrome P450cam / S.G. Bell [et al.] // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125 (3). – P. 705–714.

232. Muller, H. P. *Parodontologie* / H. P. Muller. – New York: Stuttgart, 2004. – 256 p.

233. Mundy, G. R. Inflammatory mediators and the destruction of bone / G. R. Mundy // *J. Periodontal Res.* – 1992. – Vol. 26. – P. 213–217.

234. Nd: Yag laser irradiation of the tooth root surface inhibits demineralization and root surface softening caused by minocycline application / T. Watanabe, M. Fukuda, A. Mitani, C. C. Ting [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* – 2013. – Vol. 31. – P. 571–577.

235. Newman, M. G. Antibiotic and Antimicrobial Use in Dental Practice / M. G. Newman, A. J. van Winkelhoff // Chicago: Quintessence. – 2001.

236. Non – surgical periodontal treatment with a new ultrasonic device (Vector–ultrasonic system) or hand instruments / A. Sculean [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 428–433.

237. Ojima, M. Survival analysis for degree of compliance with supportive periodontal therapy / M. Ojima, T. Hanioka, S. Shizukuishi // *J. Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 1091–1095.

238. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor –  $\beta$ 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration / P. R. Arany, A. Cho, T. D. Hunt [et al.] // *Science Translational Medicine.* – 2014. – Vol. 6. – Issue 238. – P. 238–269.

239. Physical activity, inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid and periodontitis / P. M. Bartold, A. E. Sanders, G. D. Slade [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 388–395.

240. Plaque Removal in the Furcation Area Using Different Instruments – An in Vitro Study / P. Purucker et al. // *J. Dent. Res.* – 2002. – Vol. 81 (Special issue). – P. 293.

241. Position paper: sonic and ultrasonic scalers in periodontics. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology / C. L. Drisko [et al.] // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71. – P. 1792–1801.

242. Reduction of aerosols produced by ultrasonics scalers / S. K. Harrel [et al.] // *J. Periodontol.* – 1996. – Vol. 67. – P. 28–32.

243. Removal of epithelium in periodontal pockets following diode (980 nm) laser application in the animal model: an in vitro study / G. E. Romanos,

M. Henze, S. Banihashemi, H. R. Parsanejad // *Photomed. Laser Surg.* – 2004. – Jun., N 22 (3). – P. 177–183.

244. Robertson, W. D. Immunohistochemical study of oral keratosis including lichen planus / W. D. Robertson, D. Wray // *J. Oral Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 180–182.

245. Romeo, F. V. Antimicrobial effect of some essential oils / F. V. Romeo, S. De Luca, A. P. M. Piscopo // *J. Tssent. Oil Res.* – 2008. – Vol. 20, N 4. – P. 373–379.

246. Root substance removal by scaling and root planing / U. Zappa [et al.] // *J. Periodontol.* – 1991. – Vol. 62. – P. 750–754.

247. Root surface removal and resultant surface texture with diamond-coated ultrasonic inserts: an in vitro and SEM study / S. Vastardis [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 467–473.

248. Root surface removal with diamond – coated ultrasonic instruments: an in vitro and SEM study / J. E. Lavespere [et al.] // *J. Periodontol.* – 1996. – Vol. 67. – P. 1281–1287.

249. Rose, L. F. Periodontitis: Medicine, Surgery, and Implants / L. F. Rose, B. Mealaey, R. Genco. – C.V. Mosby, 2004. – 764 p.

250. Russel, M. A. Lichen planus after consumption of a Gold-containing liquor / M. A. Russel, L. E. King, M. D. Boyd // *The New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 334, N 9. – P. 603.

251. Sakanoto, W. Kininogen and kallikrein in saliva of periodontally diseased subjects / W. Sakanoto, N. Yukuda, O. Nishikaze // *J. Dent. Res.* – 2007. – Vol. 60, N 1. – P. 6–9.

252. Sculean A. Healing of intrabony defects following surgical treatment with or without an Er: YAG laser / A. Sculean, F. Schwarz, M. Berakdar // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. – Aug., N 31 (8). – P. 604–608.

253. Seibart, K. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain / K. Seibart, Y. Zhang, K. Leahy // *Proc. Nat. Acad. Science USA.* – 2014. – Vol. 91. – P. 12013–12017.

254. Shay, K. Oral infection in the Elderly – Part I Bacterial infection of the Mouth / K. Shay // *Clinicfl Geriatrics*. – 2006. – V. 14. – Vol. 6. – P. 36–45.

255. Subgingival polishing with a Teflon– coated sonic scaler insert in comparison to conventional instruments as assessed on extracted teeth / T. Kocher [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 243–249.

256. Surface alteration of composite resins after curette, ultrasonic and sonic instrumentation: an in vitro study / E. J. Bjornson [et al.] // *Quintessence Int.* – 1990. – Vol. 21. – P. 381–389.

257. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts / C. J. Smiley, S. L. Tracy, E. Abt, B. S. Michalowicz [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2015. – Vol. 146. – P. 508–524.

258. Teymouri, F. The effect of photodynamic therapy and diode laser as adjunctive periodontal therapy on the inflammatory mediators levels in gingival crevicular fluid and clinical periodontal status / F. Teymouri, S. Farhad, H. Golestaneh // *J. Dent.* – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 226–232.

259. The assessment of ultrasonic root surface debridement by determination of residual endotoxin levels / G. J. Smart [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 174–178.

260. The cellular reproduction in physiological and reparative liver regeneration / M. Folwaczny, A. Geisler, K. Stiller, G. Machnic [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2000. – Vol. 46, N 3. – P. 247–250.

261. The Effect of Retained Subgingival Calculus on Healing After Flap Sugery / K. Fugikawa [et al.] // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol. 59. – P. 170.

262. The Effectiveness of Subgingival Scaling and Root Planing / P. R. Sherman [et al.] // *J. Periodontol.* – 1990. – Vol. 61. – P. 3–8.

263. The influence of titanium abutments surface roughness on plaque accumulation and gingivitis. Short–term observations / M. Quirynen, C. M. L. Bollen, W. Papaioanou, J. van Eldere [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 1996. – Vol. 11. – P. 169–178.

264. The topography of the furcation entrance in Chinese molars. Furcation entrance dimensions / G. L. Hou [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 451–456.

265. Tholl, D. Terpene synthases and the regulation, diversity and biological roles of terpene metabolism / D. Tholl // *Curr. Opin. Plant Biol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 297–304.

266. Tooth substance loss resulting from mechanical, sonic and ultrasonic root instrumentation assessed by liquid scintillation / P. R. Schmidlin [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 1058–1066.

267. Use of diode laser 980 nm as adjunctive therapy in the treatment of chronic periodontitis. A randomized controlled clinical trial / U. Caruso, L. Natri, R. Piccolomini, S. d'Ercole // *New Microbiol.* – 2008. – Oct., N 31 (4). – P. 513–518.

268. Van Dyke, T. E. Risk factors for periodontitis / T. E. Van Dyke, S. Dave // *J. of the International Academy of Periodontology.* – 2005. – Vol. 7, N 1. – P. 3.

269. Wainwright, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) / M. Wainwright // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – N 42. – P. 13–28.

270. Walters, M. P. Pancreatin preparations used in the treatment of cystic fibrosis-lipase content and in vitro release / M. P. Walters, J. M. Littlewood // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Jun; N 10 (3). – P. 433–440.

271. Weinberg Mea the Dentist's Drug and Prescription Guide / Mea Weinberg, Stuart Froum. – John Wiley & Sons, 2012. – 103 p.

272. Working Parameters of a Magnetostrictive Ultrasonic Scaler Influencing Root Substance Removal in Vitro / T. F. Flemmig [et al.] // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol. 69. – P. 547–553.