

На правах рукописи

**Галиева
Александра Сергеевна**

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

3.1.7. Стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Оправин Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Иорданишвили Андрей Константинович – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии; профессор кафедры;

Михальченко Валерий Федорович – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра терапевтической стоматологии; профессор кафедры

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

Защита состоится _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации и официальном сайте www.sgmu.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Л.В. Музурова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Глобальный доклад о состоянии здоровья полости рта, 2022) воспалительными заболеваниями пародонта в тяжелой форме страдают приблизительно 19% взрослого населения мира, что соответствует более 1 млрд случаев. Болезни пародонта занимают 11-е место по значимости в мире (ВОЗ, 2022). Пародонтит принято рассматривать как мультифакторное заболевание, развивающееся под кумулятивным действием экзогенных (аномалий зубочелюстной системы, дефектов пломбирования и протезирования и др.) и эндогенных (гормональных нарушений, заболеваний внутренних органов и т.п.) факторов (Солонин Ю.Г. и соавт., 2015; Балмасова И.П. и соавт., 2022). В основе развития пародонтита лежит микробная биопленка, на 15–20% представленная микробным альянсом и на 75–80% – полисахаридным матриксом (Марданова А.М. и соавт., 2016).

Для местного и системного лечения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) практикующие врачи-стоматологи назначают антибиотики (бета-лактамы, макролиды, тетрациклины, метронидазол), в то время как в ряде исследований демонстрируется нерациональное назначение антимикробных препаратов (АМП) при лечении стоматологических заболеваний, что считается одной из важнейших причин возникновения и быстрых темпов роста антимикробной резистентности (АМР) (ВОЗ, 2015; Кабанова С.А., 2008; Орехова Л.Ю. и соавт., 2020; Царев В.Н. и соавт., 2023; Loyola-Rodriguez J.P. et al., 2014; Tanday S., 2016).

Рядом авторов изучены механизмы АМР и влияние факторов врожденного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта (Солонин Ю.Г., 2015; Roda R.P. et al., 2008; Munita J. M. et al. 2016; Tanday S., 2016). Исследование микробиологического статуса, включая установление частоты выявления приоритетных пародонтопатогенов и профиля цитокинов пародонтальных карманов у пациентов с различными нозологическими формами воспалительных заболеваний пародонта, является актуальным, ввиду того что это определяет дальнейшую тактику проведения корректной этиотропной терапии в условиях растущей АМР.

Степень разработанности темы исследования. Применение современных методов лабораторной диагностики в данном диссертационном исследовании позволило идентифицировать ранее не изученные микроорганизмы в составе микробиоты полости рта и проводить более детальное изучение этиопатогенетических механизмов возникновения ВЗП. Разработке и внедрению в медицинскую практику методов молекулярной диагностики в области анаэробной микробиологии, изучению механизмов формирования биоплёнки в полости рта посвящены труды отечественных ученых О.О. Янушевич (2005–2023 гг.), В.Н. Царёва (2000–2023 гг.), А.И. Грудянова (1983–2023 гг.), Л.А. Дмитриевой (2000–2018 гг.). Существенный вклад в изучение проблемы диагностики и лечения ВЗП внесли Л.Ю. Орехова (1990–2023 гг.), В.Г. Атрушкевич (2005–2023 гг.), Е.В. Ипполитов (2006–2023 гг.). Определенное влияние на решение проблемы совершенствования эффективных диагностических критериев, а также аргументацию подходов к лечению хронического генерализованного пародонтита (ХГП), учитывая микробный состав биопленки, оказали труды Е.В. Ипполитова (2009, 2011, 2016 гг.). В настоящее время в контексте распространения детерминант устойчивости пародонтопатогенов к АМП актуальной является разработка диагностического алгоритма и обоснование тактики лечения ХГП в свете микробиологического и иммунного факторов патогенеза.

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики и оптимизация тактики лечения воспалительных заболеваний пародонта с учетом микробиологического статуса полости рта и распространенности детерминант антимикробной резистентности приоритетных пародонтопатогенных бактерий.

Задачи исследования:

1. Определить частоту выявления приоритетных пародонтопатогенных бактерий 1-го и 2-го порядка у больных хроническим генерализованным пародонтитом.
2. Установить взаимосвязь пародонтопатогенных бактерий и их ассоциаций с уровнем показателей врожденного иммунитета.

3. Оценить особенности цитоморфологических изменений буккального эпителия и уровень секреции молекул межклеточной адгезии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

4. Разработать алгоритм диагностики и обосновать тактику лечения пародонтита на основе данных клинико-рентгенологических, молекулярных иммунологических и цитологических методов исследования.

Научная новизна. В представленном исследовании впервые дана комплексная оценка состояния тканей пародонта при ХГП у лиц, проживающих в Арктической зоне РФ, с учетом микробиологического и иммунного статусов. Установлена патогенетическая роль отдельных представителей пародонтопатогенной флоры в составе микробной биопленки в возникновении и развитии ХГП. Установлено, что растворимые молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1), адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM), эндотелиальная (sE-селектин) и лейкоцитарная (sL-селектин) являются вспомогательными лабораторными показателями для определения тяжести воспаления в тканях пародонта у больных хроническим пародонтитом. Особый интерес представляло изучение роли факторов патогенности *P. gingivalis* и *T. forsythia*, пародонтопатогенов, стимулирующих синтез провоспалительного интерлейкина-1 β (IL1 β) и маркера микробной транслокации (кластер дифференцировки 14 – sCD14), что, в свою очередь, отражает изменения в регенерации слизистой оболочки рта и в процессах иммунного реагирования в ответ на бактериальную инвазию, а также способствует стимуляции остеокластов, резорбирующих костную ткань альвеолы. Предложен способ лечения с высокой эффективностью применения комбинации бактериофага и пробиотического препарата при лечении ХГП, который связан с уменьшением численности пародонтопатогенов и снижением иммунного воспаления в тканях пародонта, без использования АМП.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработан и обоснован способ лечения воспалительных заболеваний пародонта, получен патент РФ на изобретение №2808191 от 24.11.2023 г. Установлена высокая клиническая эффективность способа лечения ХГП с использованием комбинации

бактериофага и пробиотика. Разработанный способ позволяет уменьшить численность пародонтопатогенов и снизить иммунное воспаление в тканях пародонта без использования АМП, добиться продолжительной ремиссии путем восстановления состава микробиоты десневой борозды. Способ рекомендован для применения в практике здравоохранения на пародонтологическом приеме. Разработаны и внедрены в лечебный процесс учреждений здравоохранения Архангельской области методические рекомендации для врачей «Способ лечения хронического пародонтита». Результаты исследования внедрены в учебный процесс на факультетах ФГБОУ ВО СГМУ: стоматологическом и медико-профилактического дела и медицинской биохимии.

Методология и методы исследования. Методология исследования построена на структурном анализе данных литературы, указывающем на высокую распространённость заболеваний пародонта, особенности клинического течения, а также методах диагностики и лечения пациентов с ХГП. Этапы выполнения диссертационной работы: определены объекты исследования и проведена комплексная диагностика с использованием современных и эффективных методов. Объектами исследования являлись пациенты, обратившиеся с целью лечения ВЗП. Применены стандартные и принятые в практическом здравоохранении основные и дополнительные методы исследования: сбор анамнеза и объективное обследование. Забор материала для изучения микробиологического, цитологического и иммунологического статусов с установлением частоты выявления приоритетных пародонтопатогенов и профиля цитокинов пародонтальных карманов (ПК) у больных ХГП проводился строго по медицинским показаниям при стоматологических вмешательствах.

Первая часть научно-исследовательской работы выполнена в дизайне поперечного исследования, вторая – как нерандомизированное контролируемое клиническое испытание с использованием актуальных методов: клинических, микробиологических, иммунологических, цитоморфологических и статистических. Протокол исследования был составлен в соответствии с Декларацией

Всемирной медицинской ассоциации в Хельсинки и утвержден Комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России от 31.03.2021 г.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Хронический генерализованный пародонтит характеризуется персистирующим воспалением, обусловленным факторами агрессии пародонтопатогенных бактерий, сопровождающимся активацией провоспалительных цитокинов и факторов системного воспаления, дестабилизацией буккального эпителия и эндотелиальной дисфункцией.

2. Рекомендованный алгоритм диагностических мероприятий при хроническом генерализованном пародонтите включает микробиологическое исследование с целью выявления приоритетных пародонтопатогенов, с определением генов антибиотикорезистентности, исследование факторов врожденного иммунитета и цитоморфологическое исследование буккального эпителия.

3. Результаты работы позволили обосновать способ лечения хронического пародонтита, исключая прием антибактериальных препаратов в условиях растущей АМР, с использованием бактериофагов и пробиотика.

Степень достоверности и апробация результатов. В ходе проведения научной работы строго соблюдались принципы доказательной медицины, научной и медицинской этики. Четкая постановка цели и формулирование задач позволили получить достоверные результаты. Были применены современные методы исследования на сертифицированном оборудовании в центральной научной лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО СГМУ. Анализ полученных данных проведен при помощи статистических программ, выводы апробированы.

Основные положения работы представлены на конференциях и форумах различного уровня: Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее» (04.02.2022 г., г. Курск); Итоговой научной сессии СГМУ «Идеи М.В. Ломоносова для развития современной науки» (18.11.2021 г.), «Медицина в Арктике: экологические, фундаментальные и прикладные аспекты» (16.11.2022 г., 15.11.2023 г.); Международной студенческой конференции университета

Земмельвейс (Будапешт, Венгрия; 19.02.2021 г.); IX и X Международных молодежных медицинских форумах «Медицина будущего – Арктике» (21.04.2022 г., 27.04.2023 г.); летней образовательной школе в рамках международного проекта «Стоматологические заболевания в Циркумполярном регионе: подходы к лечению в России и Норвегии» (03–06.06.2021 г.); XVI Всероссийской студенческой научно-практической конференции (НПК) с международным участием «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты» (13.04.2022 г., г. Самара); VII и VIII арктическом стоматологическом форуме (25–26.11.2021 г., 24–25.11.2022 г.); НПК «Актуальные проблемы стоматологии» (27.05.2022 г.); Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (7–9.12.2022, г. Санкт-Петербург).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 – в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований, 3 статьи – в изданиях, индексируемых международными базами данных (2 – SCOPUS и 1 – Web of Science). Получен патент на изобретение (№2808191 от 24.11.2023 г.).

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. «Стоматология» – по областям исследований: п. 1 – изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения поражений твердых тканей зубов (кариес и др.), их осложнений; п. 2 – Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта.

Личный вклад автора в выполнение исследования заключался в непосредственном участии на всех этапах научной работы: проведен патентно-информационный поиск с последующим анализом актуальной литературы, клиническое обследование участников исследования, забор биологической жидкости и соскобов-мазков для дальнейших лабораторных исследований, сформирована база данных, лечение по протоколу и контроль над выполнением рекомендаций, статистическая обработка полученных данных с их интерпретацией, формулировка выводов. Автором разработаны и внедрены

методические рекомендации, акты внедрения в практическую и учебную деятельность, написаны научные статьи и оформлена заявка на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 43 таблицы и 16 рисунков. Библиографический указатель включает 140 литературных источников, из них 89 отечественных и 51 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения сформулированной цели и решения поставленных задач было проведено комплексное клинико-рентгенологическое исследование (n = 217 человек) в ГАУЗ АО «Северодвинская стоматологическая поликлиника». Комплекс лабораторных исследований выполнен в ЦНИЛ ФГБОУ ВО СГМУ. В ходе проведения научной работы 54 человека были исключены на различных этапах. Полный комплекс предложенных лечебных мероприятий прошли 100 пациентов мужского и женского пола в возрасте 18–44 лет с диагнозом ХГП. Контрольная группа включала 63 человека с интактными тканями пародонта и аналогичными гендерными характеристиками.

Пациенты проходили комплекс обследований, состоящий из клинического осмотра и сбора анамнеза (ВОЗ, 2013); оценки дентального статуса: индекс интенсивности кариеса (кариес, пломба, удаленный зуб – КПУ), уровня интенсивности кариеса зубов (УИК), по П.А. Леус (1979); пародонтологического статуса по индексу гигиены полости рта (ОHI-S), индексу интенсивности воспалительных процессов в десне (папиллярно-маргинально-альвеолярный – РМА), коммунальному пародонтальному индексу (СPI), индексу кровоточивости (Muhlemann-Saxer), индексу Фукса и подвижности зубов по Энтину. Оценку состояния буккального эпителия проводили путем подсчета клеток с цитогенетическими аномалиями, показателями пролиферации и апоптоза, а также дегенеративно-дистрофическими изменениями. Индексная оценка включала: индексы кератинизации (ИК) и дифференцировки клеток (ИДК).

Взаимоотношение микрофлоры полости рта с эпителиальными клетками слизистой оболочки рта определяли по реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ). Определение условно-патогенных микроорганизмов полости рта и выявление носительства генов устойчивости к АМП проводилось методом ПЦР в режиме реального времени. Для оценки системы врожденного иммунитета у обследованных применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА).

С целью разработки персонализированного подхода к лечению ХГП больные были независимо распределены на группы: 1-я группа – традиционное лечение хронического пародонтита согласно утверждённым клиническим рекомендациям (Пародонтология, 2018); 2-я группа – предложенный метод лечения с последовательным применением бактериофага (гель «Фагодент») и пробиотика (жевательные таблетки) «Бактоблис».

Статистический анализ проведен с помощью программы STATA. Нормальность распределения изучали на основе критерия Шапиро – Уилка, по результатам применяли параметрические и непараметрические критерии. Качественные данные отражены в виде количества наблюдений (n) и доли (%). Количественные показатели – в виде медианы (Md) и квартилей [Q1; Q3]. Для определения различий между средними значениями применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистическая обработка качественных показателей в двух независимых группах применяли Хи-квадрат Пирсона. Выполнен логистический регрессионный и корреляционный анализ Спирмена. Количественное содержание пародонтопатогенов представлено в виде десятичного логарифма. Для оценки прогностической значимости модели – количества микроядер при прогнозировании пародонтита – применяли метод характеристических кривых (receiver operating characteristic – ROC). Рассчитывали критерии: площадь под кривой, чувствительность и специфичность при различных точках отсечения. При сравнении результатов в подгруппах по способу лечения для количественных признаков рассчитывали разницу (Δ). Уровень статистической значимости выбран $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первый этап научно-исследовательской работы включал сбор жалоб и анамнеза, определение дентального и пародонтального статусов, проведение

молекулярно-генетических, иммунологических и цитологических исследований.

Данные представлены в таблице.

Таблица

Результаты основных показателей в сравниваемых группах

Переменные	Группа с ХГП	Контроль	p-уровень
Распространенность кариеса, (%)	57	43	0,151
КПУ, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	14,0 (7,0; 21,0)	8,0 (5,0; 16,0)	0,009*
УИК, абс. ч. (%) низкий	16 (16)	21 (33,33)	0,017*
УИК, абс. ч. (%) высокий	41 (41)	17 (26,98)	0,965*
ОНИ-S, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	2,5 [2; 2,95]	1,8 [1,5; 2]	< 0,001
РМА, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	69 [61,5; 76]	0	< 0,001
Muhlemann-Saxer, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	2,05 [2; 3]	0	< 0,001
Индекс Фукса, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	0,75 [0,7; 0,8]	1	< 0,001
Встречаемость <i>P. gingivalis</i> , %	91	14,29	< 0,001*
<i>T. forsythia</i> , %	99	33,3	< 0,001*
<i>A. actinomycetemcomitans</i> , %	51	3,18	< 0,001*
<i>T. denticola</i> , %	94	23,2	< 0,001*
<i>P. intermedia</i> , %	90	6,35	< 0,001*
<i>C. albicans</i> , %	47	4,76	0,047*
Гены AMP: оха-51-like, %	0	9	0,014*
mecA, %	6,35	15	0,094*
tem, %	41,27	72	< 0,001*
shv, %	4,76	26	< 0,001*
<i>IL-1β</i> , Ме (Q ₁ ; Q ₃) пг/мл	30,07 [17,06; 50,8]	3,18 [2,35; 4,63]	< 0,001
<i>IL-6</i> , Ме (Q ₁ ; Q ₃) пг/мл	20,41 [15,09; 32,63]	1,94 [0,33; 3,52]	< 0,001
<i>TNF-α</i> , Ме (Q ₁ ; Q ₃) пг/мл	17,81 [13,55; 29,17]	1,74 [0; 3,14]	< 0,001
<i>sCD14</i> , Ме (Q ₁ ; Q ₃) нг/мл	20,3 [17,3; 22,5]	2,13 [1,89; 2,76]	< 0,001
ИДК удовлетворительный, %	16	49,21	< 0,001*
ИК удовлетворительный, %	9	53,97	0,064*
РАМ удовлетворительный, %	53	68,25	0,136*
S ядра, Ме (Q ₁ ; Q ₃) мкм ²	9,92 [9,01; 10,69]	9,15 [8,46; 9,73]	< 0,001
S цитоплазмы, Ме (Q ₁ ; Q ₃) мкм ²	48,45 [45,18; 51,95]	48,19 [45,19; 51,66]	0,701
ЯЦО, Ме (Q ₁ ; Q ₃) мкм ²	0,199 [0,184; 0,220]	0,188 [0,177; 0,202]	< 0,001
sICAM-1	6,9 [3,2; 9,8]	79,05 [69,35; 87,35]	< 0,001
sVCAM	4,2 [2,1; 6,9]	72,8 [58,45; 83,5]	< 0,001
sL-селектин	4,8 [3,6; 7,4]	12 [9,2; 14,2]	< 0,001
sE-селектин	2,3 [0,7; 3,7]	6,9 [5,4; 7,8]	< 0,001

Примечание: p-уровень рассчитывался с помощью критерия Манна – Уитни; p*– уровень рассчитывался с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

В группе пациентов с ХГП частота встречаемости пародонтопатогенов составила 96,4%. Наиболее часто регистрировали пародонтопатогены 1-го порядка: *P. gingivalis* и *T. forsythia*. Среди пародонтопатогенов 2-го порядка доминировали *T. denticola* и *P. intermedia* (таблица).

Количественный анализ содержания пародонтопатогенов в группе с хроническим пародонтитом показал явное преобладание *P. gingivalis* 3,7 [2,7; 4,15] lg КОЕ/мл и *T. forsythia* 3,15 [2,1; 4] lg КОЕ/мл. Наименьшее содержание зарегистрировано в отношении *A. actinomycetemcomitans* 0,9 [0; 2,1] lg КОЕ/мл и *C. albicans* 0 [0;1] lg КОЕ/мл, что соответствовало норме (до 2 lg КОЕ/мл [Лабинская А.С. и соавт., 2020]).

Результаты корреляционного анализа степени деструкции костной ткани и встречаемости пародонтопатогенов свидетельствовали о том, что при прогрессировании деструктивных изменений в тканях пародонта с наибольшей частотой встречались представители облигатных анаэробов (*P. gingivalis* ($r_s = 0,452$, $p = 0,042$) и *T. forsythia* ($r_s = 0,512$, $p = 0,016$)). Начальные деструктивные изменения в большей степени были связаны с *A. actinomycetemcomitans*. Возможно, *A. actinomycetemcomitans* принимает активное участие на начальных этапах развития хронического пародонтита, а *T. forsythia* и *P. gingivalis* обеспечивают последующее прогрессирование.

Факторы вирулентности пародонтопатогенов в разной степени участвуют в формировании иммунного ответа [Царев В.Н., Ипполитов Е.В., 2017], в связи с чем было проведено иммунологическое исследование. Уровень изучаемых медиаторов воспаления у пациентов с ХГП значительно превышает концентрации у лиц с интактным пародонтом (таблица). Анализ концентрации провоспалительных цитокинов в подгруппах по степени тяжести ХГП показал, что регистрируемые показатели в подгруппе со средней степенью тяжести в среднем вдвое выше, чем в подгруппе с легкой степенью.

Корреляционный анализ Спирмена, выполненный для оценки уровня взаимосвязей показателей врожденного иммунитета и исследуемых пародонтопатогенов, позволил установить прямо пропорциональную взаимосвязь между *IL-1 β* и *P. gingivalis* ($r_s = 0,514$; $p < 0,001$), *T.forsythia* ($r_s = 0,622$; $p < 0,001$) и *T. denticola* ($r_s = 0,470$; $p < 0,001$), а также между *IL-6* и *Agg. actinomycetemcomitans* ($r_s = 0,459$; $p < 0,001$), *P. gingivalis* ($r_s = 0,757$; $p < 0,001$), *T. forsythia* ($r_s = 0,798$; $p < 0,001$), *T. denticola* ($r_s = 0,714$; $p < 0,001$) и *P. intermedia* ($r_s = 0,711$; $p < 0,001$). Прямая взаимосвязь средней силы в отношении

CD14 и *TNF-α* была только с пародонтопатогеном 1-го порядка – *T. forsythia* (0,535 ($p < 0,001$) и 0,506 ($p < 0,001$) соответственно).

В ходе исследования установлена зависимость концентрации маркера микробной транслокации *sCD14* ($>$ или $<$ 17 нг/мл) и частоты регистрации пародонтопатогенов в группе больных ХГП. Так, при высоких концентрациях растворимого корецептора отмечалась более высокая частота встречаемости пародонтопатогенов 1-го и 2-го порядка. Высвобождающийся липополисахарид (ЛПС) ГРАМ (-) бактерий объединяется с липополисахаридсвязывающим белком (ЛСБ), усиливая его связь с CD14. Образованный комплекс (ЛПС-ЛСБ-CD14) инициирует реакцию воспаления, активируя провоспалительные цитокины и макрофаги, после чего CD14 слущивается, трансформируясь в растворимую форму (*sCD14*), обеспечивая системное воспаление [Ипполитов Е.В., 2016].

Регрессионный анализ показал, что вероятность иметь значения IL-1β в референсном интервале в 32 раза выше у пациентов с выявленным одним из пародонтопатогенов, чем с их ассоциацией. В отношении IL-6 результат был аналогичен: шанс иметь референсные значения был в 57,5 раза выше у пациентов с одним из пародонтопатогенов, чем с их ассоциацией.

Известно, что буккальный эпителий (БЭ) принимает непосредственное участие в механизмах врожденного иммунитета, в том числе за счет секреции сигнальных молекул, таких как цитокины (IL-6, -8 и др.), хемокины, эндотелин и др. [Пальцев М.А., 2012; Алехина А.В., 2020]. Микробная адгезия и действие факторов их вирулентности приводят к нарушению функционального статуса БЭ, что запускает образование патогенетических процессов, инициирующих и поддерживающих хронический персистирующий воспалительный процесс [Kornman K.S., 2008]. Результаты индексной оценки состояния БЭ в подгруппе с ХГП в основном были неудовлетворительными. Изменение ЯЦО может служить признаком воспалительных реакций и связанных с этим компенсаторных механизмов (таблица). Кроме того, в подгруппе с ХГП с большей частотой встречались цитологические нарушения: в 1,6 раза чаще – эпителиоциты с микроядрами ($p < 0,001$), в 2,8 раза – клетки с протрузиями ($p < 0,001$), в 2,14 раза

– двудерные клетки ($p < 0,001$), в 1,8 раза – клетки с кариорексисом ($p < 0,001$) и в 3,7 – с кариопикнозом ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ выявленных аномалий клеток эпителия щеки и пародонтопатогенов установил выраженную прямую корреляционную зависимость средней силы между наличием клеток с микроядрами и всеми пародонтопатогенами, кроме *A. actinomycetemcomitans*, а также с ассоциацией *P. gingivalis* и *T. forsythia*. Однако при оценке корреляций тех же критериев по подгруппам взаимосвязь была выявлена только в подгруппе с ХГП.

Микроядра образуются при нарушении клеточного деления или фрагментации ядра. К причинам возникновения аномалии можно отнести влияние факторов агрессии пародонтопатогенов, присутствующих при ВЗП [Базарный В.В., 2018]. В связи с этим была составлена прогностическая модель количества микроядер в прогнозировании ХГП с помощью ROC-кривых. В качестве порогового значения было выбрано количество микроядер, равное 3,5 (чувствительность 70,0%, специфичность 88,9%, площадь под кривой 0,835, $p < 0,001$).

В результате инвазии пародонтопатогенов, отличающихся высокими факторами агрессии, изменяется экспрессия молекул межклеточной адгезии sICAM-1, sVCAM, sE- и sL-селектинов в межклеточную жидкость, что приводит к нарушениям антикоагулянтных, антиагрегантных, фибринолитических и барьерных функций эндотелия. Установлено значительное повышение содержания растворимых форм молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM отделяемого пародонтальных карманов (ПК) в основной группе в 11,4 и в 17,3 раза соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$). Анализ активности экспрессии sL- и sE-селектинов у пациентов с ХГП также выявил повышение концентрации по сравнению с пациентами с интактным пародонтом в 2,5 и 3 раза соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$). Корреляционный анализ пародонтопатогенов и молекул адгезии свидетельствовал о сильной взаимосвязи с пародонтопатогенами 1-го порядка (*P. gingivalis* и *T. Forsythia*) и 2-го порядка (*P. intermedia* и *T. denticola*).

Результаты исследования в группе с ХГП указывают на высокую частоту (%) встречаемости генов устойчивости к β – лактамным АМП. Так, гены резистентности к

пенициллинам и цефалоспорином SHV и TEM выделены у 26 и 72% соответственно в группе с ХГП. В 1-й группе ген SHV обнаружен у 4,76% ($p < 0,001$), а ген TEM – у 41,27% ($p < 0,001$). Маркеры устойчивости к метициллину (MecA) обнаружены у лиц с ХГП в 15% случаев, а в группе контроля – в 6,35% ($p = 0,094$). Гены устойчивости к карбапенемам выявлены в группе с ХГП в 9% случаев (оха-51-like). У контрольной группы выявлены две комбинации генов: TEM + MecA и TEM + SHV в 3,17 и 1,58% случаев соответственно. В группе ХГП обнаружены восемь комбинаций генов, содержащих 2, 3 или 4 маркера устойчивости к АМП. Наиболее часто встречается комбинация TEM + SHV (14%), что указывает на высокую АМР к β – лактамным АМП.

На основании полученных молекулярных, иммунологических и цитологических данных о микробиологическом статусе полости рта и распространенности детерминант АМР приоритетных пародонтопатогенов был разработан алгоритм диагностики ХГП и предложен способ лечения.

У всех участников исследования вне зависимости от предложенного способа медикаментозного лечения был выполнен комплекс мероприятий: индикация зубных отложений с последующей профессиональной гигиеной рта, удаление минерализованных зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера, полировка поверхности корня, по показаниям – кюретаж. Всем пациентам было проведено индивидуальное гигиеническое обучение с контролируемой чисткой зубов и подбором средств гигиены. Затем назначено лечение в зависимости от выбранной тактики по подгруппам: 1-я – традиционное лечение, согласно клиническим рекомендациям (протоколы лечения) по диагнозу «пародонтит»; 2-я – предложенный способ лечения. Результаты клинического обследования показали эффективность альтернативного варианта лечения с помощью бактериофага и пробиотика, что нашло отражение в анализе жалоб и индексной оценке.

По результатам наших исследований, до начала лечения в количественном содержании изучаемых пародонтопатогенов в пародонтальном кармане в подгруппах по способу лечения не выявлено статистически значимой разницы, за исключением *P. gingivalis* (3,2 [2,7; 4] в 1-й подгруппе и 3,7 [2,9; 4,2] во 2-й, $p = 0,028$). На фоне проводимого лечения у больных обеих групп отмечалось снижение частоты

выявления пародонтопатогенов (рис. 1). При этом количество пародонтопатогенов 1-го порядка, а именно *P. gingivalis* 1,5 [1; 1,8] и *T. forsythia* 1,7 [0,7; 2,1] оставалось достаточно высоким. После проведенного лечения в 1-й подгруппе с наибольшей частотой выявлены ассоциации *P. gingivalis* + *P. intermedia* + *T. forsythia* – 53,3% случаев, *P. gingivalis* + *T. Forsythia* + *A. actinomycetemcomitans* – 53,3%. В 20% выявлена коагрегация *P. gingivalis* + *T. forsythia* и в 6,67% – *P. gingivalis* + *P. intermedia*. Содержание пародонтопатогенов во 2-й подгруппе значительно снизилось после применения бактериофага. Количественное содержание пародонтопатогенов 1-го порядка составило: *A. actinomycetemcomitans* 0,15 [0; 1], *P. gingivalis* – 1 [1; 1,3] и *T. forsythia* – 1,35 [1,1; 1,9]. Количество пародонтопатогенов 2-го порядка после 1-го этапа лечения составило: *T. denticola* 0,89 [0; 1] и *P. intermedia* 0,84 [0,82; 0,87]. Различия в снижении содержания пародонтопатогенной флоры после лечения согласно протоколам лечения и первого этапа с применением геля с бактериофагами были статистически значимы в отношении всех пародонтопатогенов, за исключением *P. intermedia* ($p = 0,783$) и *C. albicans* ($p = 0,824$).

Применение пробиотика на 2-м этапе позволило достичь существенного снижения количества пародонтальной флоры. Так, содержание *A. actinomycetemcomitans* составило 0 lg КОЕ/мл и *C. albicans* – 0 [0; 1], *P. gingivalis* – 0,7 [0,5; 1,0], *T. forsythia* 0,9 [0,5; 1,1], *T. denticola* – 0,55 [0; 1] и *P. intermedia* 0,69 [0,66; 0,82]. Сравнение результатов лечения в 1-й подгруппе выявили статистически значимую разницу ($p < 0,001$) для всех пародонтопатогенов, за исключением *A. actinomycetemcomitans* ($p = 0,078$), *T. forsythia* ($p = 0,188$) и *C. albicans* ($p = 0,152$).

Результаты ПЦР-диагностики через три месяца после окончания лечения констатировали низкое содержание пародонтопатогенов во 2-й подгруппе. Так, количество *A. actinomycetemcomitans* было 0 [0; 1], *P. gingivalis* 0,3 [0; 0,5], *T. forsythia* 0,4 [0; 0,75], *T. denticola* 0,25 [0; 0,37], *P. intermedia* 0,3 [0; 0,54] и *C. albicans* – 0 [0; 1]. В 1-й подгруппе количественный состав представлен следующим образом: *A. actinomycetemcomitans* было 0,7 [0,5; 1], *P. gingivalis* 2 [1,7; 2,4], *T. forsythia* 1,7 [1,3; 2,2], *T. denticola* 1,4 [1; 1,9], *P. intermedia* 1,7 [1,2; 2,4] и *C. albicans* – 0,65 [0; 1].

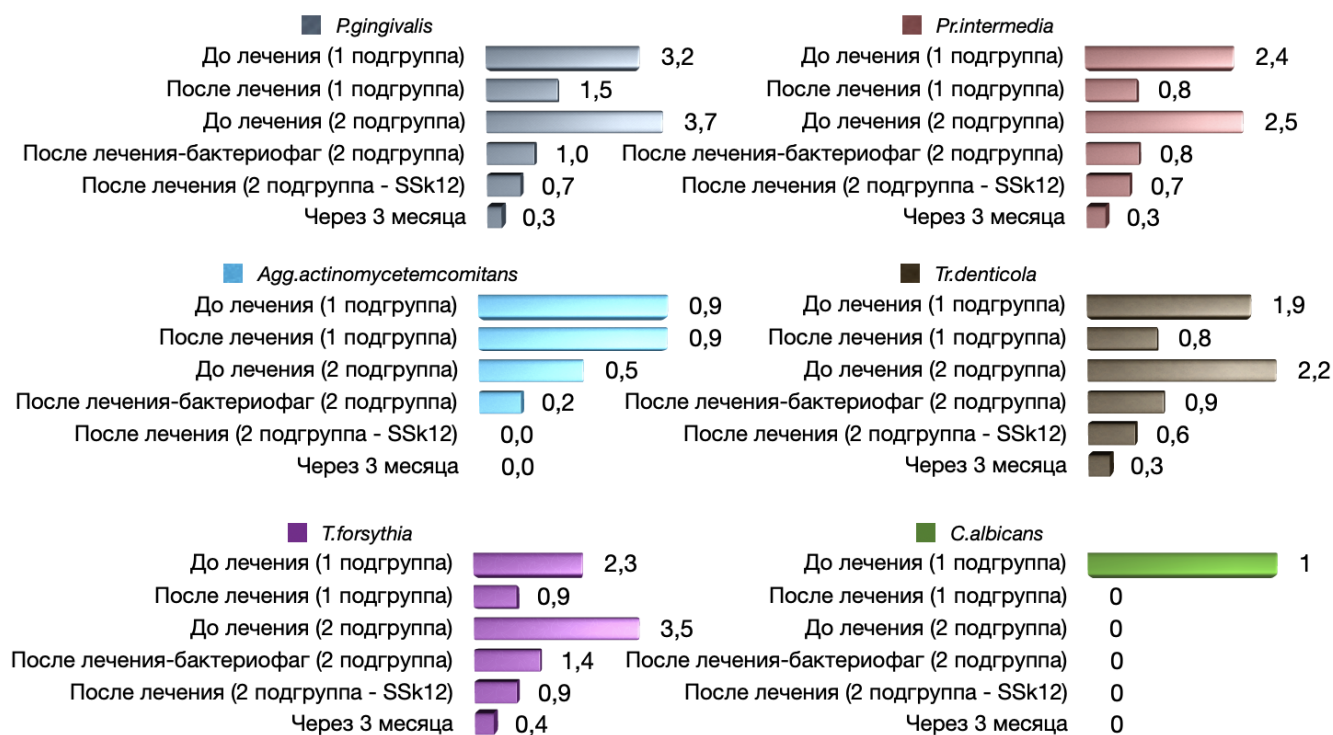


Рис. 1. Содержание пародонтопатогенов в группах на этапах лечения (lg КОЕ/мл)

Исследование уровня цитокинов до лечения не выявило статистически значимых различий в подгруппах. Например, содержание IL-1 β в исследуемых группах было 20,18 [15,12; 47,98] в 1-й подгруппе и 31,31 [17,32; 57,12] во 2-й ($p = 0,134$). Через 14 дней в 1-й подгруппе уровень снизился и составил 12,88 [10,54; 26,8]. Во 2-й подгруппе после применения геля с бактериофагами уровень IL-1 β стал 13,65 [9,76; 18,8], $p < 0,001$; а после завершения курса лечения – 5 [3,127; 8,91], $p < 0,001$. До проведенного лечения уровень IL-6 в 1-й группе был 16,54 [14,24; 30,17], а во 2-й 21,24 [16,12; 43,13], $p = 0,161$ (рис.2). После проведенного комплекса лечебных мероприятий IL-6 в 1-й группе стал 12,98 [9,8; 21,87]; во 2-й после применения «Фагодент» – 11,23 [7,43; 17,24], $p < 0,001$; а после использования пробиотика 5,26 [2,76; 7,43], $p < 0,001$. Определение содержания TNF- α в смывах ПК показало, что до лечения TNF- α в 1-й группе был 16,8 [13,61; 26,16], а во 2-й 19,59 [13,49; 31,16], $p = 0,643$. После лечения в 1-й группе количество TNF- α уменьшилось - 9,23 [7,71; 12,7], а во 2-й после применения бактериофага – 7,94 [6,72; 9,79], $p < 0,001$; по завершении курса лечения – 5,58 [2,68; 7,11], $p < 0,001$. Содержание растворимой формы CD14 в отделяемом ПК 1-й подгруппы было 19,15 [17,2; 22,3] и 20,3 [17,6; 23,2] во 2-й до проводимого лечения ($p=0,552$). После лечения получены результаты: в 1-й подгруппе

13,5 [12,1; 14,7], во 2-й после применения бактериофага 12,4 [9,5; 14,9] ($p = 0,135$) и 9,65 [7,8; 12,5] ($p < 0,001$) после «Бактоблис». Через 3 месяца после завершения лечения уровень изучаемых медиаторов воспаления составил IL-1 β в 1-й подгруппе – 16,01 [12,56; 27,34], а во 2-й 7,01 [5,7; 9,3]; IL-6 был 14,22 [11,35; 21,02] и 3,45 [2,4; 6,3]; TNF- α 14,59 [11,72; 18] и 5,41 [3,12; 7,9], sCD14 18,21 [16,27; 23,39] и 8,3 [6,71; 9,1] соответственно.

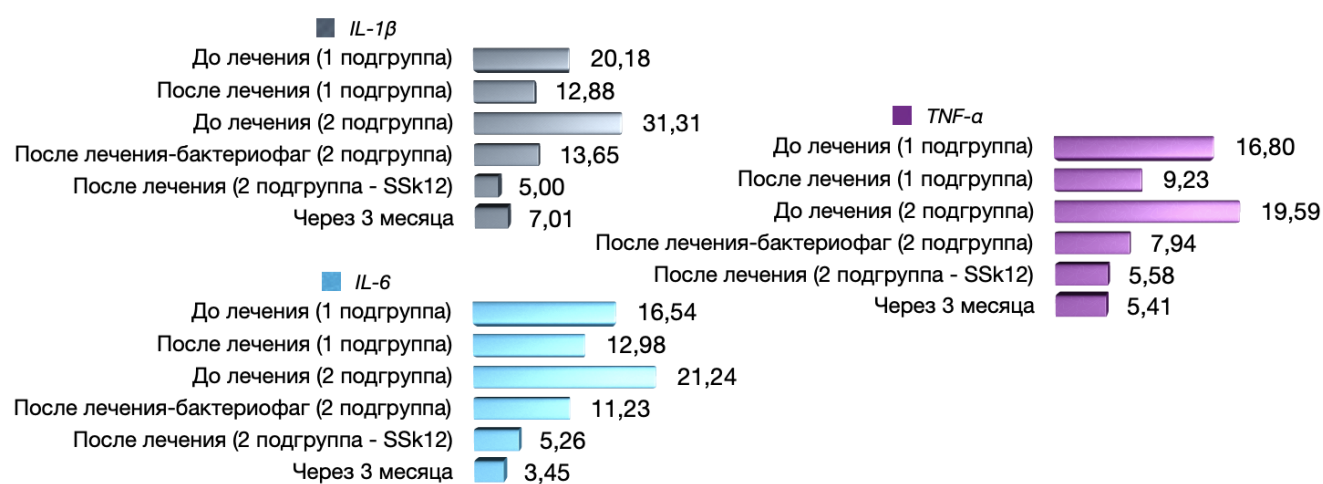


Рис. 2. Результаты уровней медиаторов воспаления в группах на этапах лечения

На фоне проводимого лечения было зафиксировано значимое снижение концентраций sICAM-1, sVCAM, sE- и sL-селектина в обеих подгруппах. Уровень sICAM-1 в 1-й подгруппе составил 34,15 [28,5; 39,7], во 2-й 25,3 [16,3; 30,2] ($p=0,073$) и 9,5 [6,5; 12,5] ($p < 0,001$) после пробиотической коррекции. Содержание sVCAM в 1-й подгруппе составило 24,45 [15,6; 31,8], во 2-й 15,3 [12,5; 19,3] ($p < 0,001$) после бактериофага, а после пробиотика 3,9 [2,1; 6,4] ($p < 0,001$). Концентрация sE- и sL-селектина снизилась в 1-й подгруппе: 4,8 [3,4; 6] и 7,1 [6,3; 7,8], во 2-й 2,9 [2,4; 3,2] и 3,6 [2,7; 4,7] ($p < 0,001$) после бактериофага, а после пробиотика 1,6 [1,3; 1,9] ($p < 0,001$) и 2,5 [1,6; 3,4] ($p < 0,001$).

Через три месяца содержание молекул суперсемейства иммуноглобулинов было: sVCAM в 1-й подгруппе 45,7 [32,6; 56,4], во 2-й 4,11 [2,8; 5,3]; sICAM-1 – 64,2 [49,1; 78,2] и 8,4 [6,3; 9,8]; в семействе селектинов – sE-селектин 5,7 [4,3; 7,1] и 1,4 [1,2; 2,1], sL-селектин 8,9 [7,4; 9,6] и 2,5 [1,3; 3,4] соответственно.

Изучение морфологической структуры клеток буккального эпителия до лечения в подгруппах не выявило статистической значимой разницы. Индекс дифференцировки

клеток (ИДК) был неудовлетворительным: 432 [413; 452] в 1-й подгруппе и 429 [400; 456] во 2-й ($p = 0,603$). После лечения в 1-й подгруппе средние значения индекса составили 438 [429; 456], во 2-й 448 [412; 458] ($p = 0,352$) после применения «Фагодент» (14 дней) и через 30 дней – 452 [421; 461] ($p = 0,007$). Реакция адсорбции микроорганизмов (РАМ) до лечения в 1-й подгруппе был 18,4 [4; 42] и 35 [12; 52] во 2-й ($p = 0,097$). В 1-й подгруппе РАМ стал 28 [8,1; 54], после бактериофага – 37 [26; 52], $p = 0,330$ и 37 [31; 50], $p = 0,726$ после пробиотика. Индекс кератинизации (ИК) до лечения также был неудовлетворительными в обеих подгруппах: 8 [3; 14] в 1-й подгруппе и 8 [2; 12] во 2-й, $p = 0,435$. После лечения в 1-й подгруппе ИК составил 14,5 [12; 16] и 15 [11; 17] после бактериофага ($p = 0,033$), после пробиотика 16 [15; 20], $p < 0,001$. Площадь ядра до лечения в 1-й подгруппе – 10,11 [9,04; 10,95] и 9,84 [8,98; 10,58] во 2-й, $p=0,317$. В результате проведенного лечения уменьшилась и составила 9,58 [8,83; 10,17] в 1-й подгруппе, 9,35 [8,21; 10,25] ($p=0,946$) через 14 дней после применения бактериофага и 8,93 [7,98; 10,01] на 30-й день после пробиотика ($p=0,005$). Площадь цитоплазмы до вмешательства в 1-й подгруппе была 47,89 [45,65; 51,92] и 48,57 [45,92; 51,24] во 2-й ($p = 0,718$). Результатом лечения стало увеличение площади цитоплазмы. Так, в 1-й подгруппе S цитоплазмы составила 46,73 [44,27; 49,14], а во 2-й – 48,27 [45,77; 52,12] через 14 дней и 49,53 [47,51; 54,36] через 30 дней, при $p = 0,115$ и $p < 0,001$ соответственно. Ядерно-цитоплазматическое соотношение до лечения было 0,205 [0,193; 0,221] в 1-й подгруппе и 0,196 [0,182; 0,220] во 2-й ($p=0,173$), в 1-й подгруппе стало 0,204 [0,190; 0,219], во 2-й после бактериофага – 0,193 [0,187; 0,197], $p = 0,043$ и 0,175 [0,168; 0,183], $p < 0,001$.

Встречаемость клеток с цитоморфологическими нарушениями до лечения в подгруппах не отличалась. Количество микроядер в подгруппах было следующим: 5,5 [2; 9] в 1-й подгруппе и 9 [3; 9] во 2-й ($p = 0,070$). После проведенного лечения по протоколу количество снизилось и составило 4,5 [2; 7], а после 14-го дня применения бактериофага – 6 [3; 8] ($p = 0,100$), а на 30-й день – 2 [0; 3] ($p = 0,001$). Количество клеток с протрузией до лечения в 1-й подгруппе было 1 [0; 5], а во 2-й – 0 [0; 5], $p = 0,298$. Через 14 дней в 1-й подгруппе количество снизилось – 0,5 [0; 2], а во 2-й 0 [0; 2] ($p = 0,357$), через 30 дней результат был 0 [0; 1], $p = 0,004$. Количество

двухъядерных клеток до лечения в 1-й подгруппе было 3 [0; 11], во 2-й 7 [0; 11], $p = 0,750$. Лечение позволило снизить встречаемость данного показателя. В 1-й подгруппе были получены следующие результаты: 2 [0; 6]; во 2-й – 3 [0; 6] ($p = 0,611$) на 1-м этапе лечения и 0,5 [0; 3] по окончании курса ($p = 0,049$).

Таким образом, проведение молекулярно-генетических исследований у больных ХГП позволяет оценить бактерицидный эффект проводимого лечения. Исследование нуклеиновой кислоты микроорганизмов, колонизирующих экосистему при пародонтите, показало, что у больных ХГП включение в состав терапии наряду с профессиональной гигиеной рта бактериофага и пробиотика оказывает значимое положительное влияние на состояние микробиоты полости рта и исключает применение АМП системного действия, позволяет добиться продолжительной ремиссии путем достижения эффекта колонизационной резистентности.

Алгоритм диагностики ВЗП должен включать определение маркерных пародонтопатогенов, обеспечивающих активацию местного воспалительного иммунного ответа, приводящего к деструкции буккального эпителия.

Возникновение и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта обусловлено ролью микроорганизмов «красного комплекса», таких как *P. gingivalis* и *T. forsythia*, которые обладают высокими инвазивными и токсическими свойствами.

Вероятно, sCD14 участвует в патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта, что обусловлено действием факторов агрессии пародонтопатогенных бактерий. Определение концентрации sCD14 может быть прогностическим критерием перехода гингивита в пародонтит, а также даст возможность определять тяжесть заболевания. Токсины и факторы агрессии *P. gingivalis* и *T. forsythia* и их ассоциации способствуют секреции провоспалительных цитокинов и маркера sCD14, что выражается в сдвигах репаративной регенерации слизистой оболочки рта, индукции резорбирующей активности остеокластов и в конечном итоге – потере пародонтального прикрепления и разрушении альвеолярной кости.

Воспаление пародонтальных тканей обусловлено нарушением эндозкологического равновесия: кумулятивным действием приоритетных пародонтопатогенов, инициирующих иммунный ответ, повреждающий тканевое микроокружение, в том числе клетки буккального эпителия. Цитологическое изучение клеток эпителия щеки может быть использовано как диагностический критерий оценки локального и системного реагирования организма при воспалительных заболеваниях пародонта, а также эффективности проведенного лечения.

Предложенный способ лечения результативен при лечении ХГП. Высокие терапевтические результаты последовательного применения бактериофага «Фагодент» и пробиотического препарата «Бактоблис» при лечении ХГП обусловлены снижением численности пародонтопатогенов и снижением иммунного воспаления в тканях пародонта, что позволяет добиться длительной ремиссии за счет эффекта колонизационной резистентности.

ВЫВОДЫ:

1. Ведущая роль в возникновении хронического пародонтита принадлежит пародонтопатогенам 1-го и 2-го порядка: *T. forsythia* (3,15 [2,1; 4] lg КОЕ/мл, $p < 0,001$), *T. denticola* (2,1 [1,9; 2,8] lg КОЕ/мл $p < 0,001$) и *P. gingivalis* (3,7 [2,7; 4,15] lg КОЕ/мл, $p < 0,001$).

2. Инвазивные, адгезивные и токсические свойства маркерных пародонтопатогенов и их ассоциаций лежат в основе повышения концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1β (30,07, $p < 0,001$), 6 (20,41, $p < 0,001$), фактора некроза опухоли α – 17,81, $p < 0,001$) и маркера микробной транслокации sCD14 (20,3 $p < 0,001$).

3. Выявление высокого уровня секреции молекул межклеточной адгезии (sICAM-1 – 79,05, $p < 0,001$; sVCAM – 72,8, $p < 0,001$; sE-селектина – 6,9, $p < 0,001$ и sL-селектина – 12,0, $p < 0,001$) свидетельствует о персистирующем воспалительном процессе, обусловленном ассоциациями пародонтопатогенов 1-го и 2-го порядка и экспрессией провоспалительных цитокинов.

4. Снижение реактивности эпителиоцитов, угнетение местного и системного иммунного ответа на микробную инвазию проявляется появлением нетипичных

эпителиальных клеток с микроядрами (86%, $p < 0,001$), протрузиями (68%, $p < 0,001$), нарушением процессов дифференцировки (84%, $p < 0,001$) и кератинизации (91%, $p < 0,064$).

5. Алгоритм диагностики хронического пародонтита включает результаты клинико-рентгенологических, молекулярных, иммунологических и цитологических исследований для обоснования тактики патогенетического лечения с последовательным применением бактериофага и пробиотика с исключением приема антимикробных препаратов системного действия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. В алгоритме диагностики воспалительных заболеваний пародонта необходимо учитывать дифференциально-диагностические критерии по показателям инвазивных, адгезивных и токсических свойств приоритетных пародонтопатогенов и их ассоциаций, лежащих в основе сдвигов регенеративной репарации слизистой рта и регуляции факторов врожденного иммунитета.

2. Комплекс лечебных мероприятий у пациентов с хроническим пародонтитом может включать комбинацию бактериофага «Фагодент» и пробиотического препарата «Бактоблис», которая направлена на восстановление базового состава микробиоты десневой борозды и снижение иммунного воспаления в тканях пародонта, что выражается в продолжительной ремиссии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования в области диагностики и лечения пациентов пародонтологического профиля необходимо сосредоточить на более глубоком и длительном изучении факторов врожденного иммунитета, а также особенностях межмикробного взаимодействия с целью совершенствования алгоритма диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Состояние микробиома полости рта и антибиотикорезистентность (литературный обзор) / А.С. Оправин, А.С. Галиева, Н.Г. Давыдова, Т.А. Бажукова, Н.В. Давидович // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2021. – № 78. – С. 22–29. – EDN TMPMSB.

2. Взаимосвязи маркерных пародонтопатогенов с уровнем секреции иммунного компонента sCD14 при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Давидович,

А.С. Галиева, А.С. Оправин, Т.Ю. Гагарина, О.Г. Мальгина, С.Н. Лейхтер, Е.Н. Башилова, Т.А. Бажукова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 8. – С. 471–475. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-8-471-475. – EDN FTCEPD.

3. Эндозкология полости рта и цитоморфологические особенности буккального эпителия у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта / А. С. Галиева, Н. В. Давидович, А. С. Оправин, Т.А. Бажукова, Л.Л. Шагров, Е.Н. Башилова, Т.Ю. Гагарина // Экология человека. – 2022. – № 7. – С. 471–480. – DOI 10.17816/humeco106242. – EDNLAZCAP.

4. Некоторые показатели иммунного реагирования при лечении хронического пародонтита / А.С. Галиева, Н.В. Давидович // Санкт-Петербургские научные чтения – 2022: сб. IX Междунар. молодежного мед. конгресса, Санкт-Петербург, 07–09 дек. 2022 г. – СПб.: Первый Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т. им. акад. И.П. Павлова, 2022. – С. 279. – EDN HWFHNA.

5. Пародонтопатогенные бактерии и гены резистентности при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Давидович, А.С. Галиева // Санкт-Петербургские научные чтения – 2022: сб. IX Междунар. молодежного мед. конгресса, Санкт-Петербург, 07–09 дек. 2022 г. – СПб.: Первый Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т. им. акад. И.П. Павлова, 2022. – С. 88. – EDN GIBILA.

6. Пародонтопатогенная микрофлора и гены антибиотикорезистентности у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом / А.С. Оправин, А.С. Галиева, Н.В. Давидович, Э.П. Спиричева, Е.А. Поливаная, Т.А. Бажукова // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 39–47. – DOI 10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47. – EDN SXAYPK.

7. Способ лечения хронического пародонтита: метод. рек. для врачей / А.С. Оправин, А.С. Галиева, Н.В. Давидович. – Архангельск: Северный гос. мед. ун-т, 2023. – 15 с. – (Стоматология). – EDN LUTMLC.

8. Роль воспалительных биомаркеров десневой жидкости, участвующих в модулировании механизмов иммунной защиты при хроническом пародонтите / А.С. Галиева, Н.В. Давидович, А.С. Оправин, О.А. Харьковская, Е.А. Поливаная, Т.А. Бажукова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 3. – С. 451–458. – DOI 10.17816/PAVLOVJ321217. – EDN MZRELK.

9. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Давидович, А.С. Галиева, Н.Н. Кукалевская, Е.Н. Башилова, Н.Г. Давыдова, А.С. Оправин, Т.А. Бажукова // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 3(83). – С. 84–88. – DOI 10.25789/YMJ.2023.83.21. – EDN JLHNCV.

10. Эндотелиальная дисфункция и пародонтопатогенная микрофлора: аспекты патогенетической коррекции бактериофагом / Н.В. Давидович, А.С. Галиева, Н.Н. Кукалевская, Е.Н. Башилова, А.С. Оправин, Н.В. Соловьева // Наука

молодых (*Eruditio Juvenium*). – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 465–473. – DOI 10.23888/HMJ2023114465-473. – EDN WKPLDU.

11. Результаты комплексной пародонтальной терапии с применением комбинации бактериофага и пробиотического препарата / А.С. Галиева, Н.В. Давидович, А.С. Оправин, Е.Н. Башилова, К.Р. Рюмин, Т.А. Бажукова// Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 92–101. – DOI 10.33925/1683-3759-2024-821. – EDN WWBNQM.

12. Патент № 2808191 С1 Российская Федерация, МПК А61К 6/00, А61К 35/76, А61Р 1/02. Способ лечения хронического пародонтита / А.С. Галиева, Н.В. Давидович, А.С. Оправин, Т.А. Бажукова, Н.Н. Кукалевская, Е.Н. Башилова, Н.Г. Давыдова, С.Н. Левицкий; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2023100456; заявл. 10.01.2023; опубл. 24.11.2023, Бюл. № 33. – EDN ILJNJM.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП	антимикробные препараты	ЦНИЛ	Центральная научно-исследовательская лаборатория
АМР	антимикробная резистентность	ЯЦО	Ядерно-цитоплазматическое отношение
ВЗП	воспалительные заболевания пародонта	СРІ	Community Periodontal Index
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	ІL	интерлейкин
ИДК	индекс дифференцировки клеток	Md	медиа
ИК	индекс кератинизации	ОНІ-S	Oral Hygiene Index-Simplified
ИФА	иммуноферментный анализ	Q	квартиль
КПУ	кариес, пломба, удаленный зуб	sCD14	кластер дифференцировки 14
ЛПС	липополисахарид	sICAM	молекула межклеточной адгезии 1 типа
ЛСБ	липополисахарид-связывающий белок	sVCAM	молекула адгезии сосудистого эндотелия
ПК	пародонтальный карман	sE-селектин	эндотелиальная молекула адгезии
ПЦР-РТ	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени	sL-селектин	лейкоцитарная молекула адгезии
РМА	Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс	МесА	ген резистентности к метициллину
РАМ	реакция адсорбции микроорганизмов	ROC	receiver operating characteristic
СГМУ	Северный государственный медицинский университет	SHV	ген резистентности к пенициллинам
УИК	уровень интенсивности кариеса	TEM	ген резистентности к цефалоспорином
ХГП	хронический генерализованный пародонтит	TNF- α	фактор некроза опухоли альфа

Научное издание

Галиева Александра Сергеевна

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано к печати 2024 г.
Формат 60×84 1/16. Гарнитура Таймс.
Объем 1 усл. п.л. Тираж 100 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО
«Северный государственный медицинский университет»,
163069, г. Архангельск, пр-т. Троицкий, 51