

На правах рукописи

**Ксенидис
Валерий Акакиевич**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

14.00.21 – стоматология

14.00.51 – восстановительная медицина

диссертация
в форме научного доклада
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в Клинике «ЗАО Стоматология №2» г. Москвы

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор
Алимский Анатолий Васильевич

Академик РАЕ, доктор медицинских наук, профессор
Непомнящих Владимир Алексеевич

Ведущее учреждение:

Российская академия медико-социальной реабилитации,
г. Москва, пер. Васнецова, д.2

Защита состоится 24 ноября 2010 г. в 15.00 на заседании диссертационного совета Д.001.014.51 по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10а, РУДН, аудитория 41.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института регенеративной биомедицины РАЕН

Диссертация в форме научного доклада разослана 18 октября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Горбунов А.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Воспалительные процессы в тканях пародонта являются доминирующими в структуре хронических стоматологических заболеваний. По данным ВОЗ, у 100% взрослого населения и у 80% детей Земли, отмечаются различные признаки пародонтита (Алимский А.В., 2000; Борисова Е.Н., 2001). В пожилом возрасте болезни пародонта являются причиной потери зубов, изменения в височно-нижнечелюстном суставе, нарушения жевания, рече-образования (Воложин А.И., Логинова Н.К., 1994; Калпакянц О.Ю., Петросов Ю.А., Сеферян Н.Ю., 1996). При пародонтите наступает разрушение опорного аппарата зуба (пародонта - кости, десны, слизистой оболочки и связок). Современный уровень знаний патогенеза пародонтита определяет воспалительную концепцию как результат взаимодействия “микрорганизм-хозяин” (Ярошкина З.А., 1986; Канканын А.П., 1998; Грудянов А.И., 2001; Listgarten M.A., 1988; Svedsen J., 1990; Person R., 1990; [Tanner A.](#), 1992; Lie M.A., Van-der-Meijden G.A., Timmerman M.F., 1994; Mombelli A., 1996; Darby I., Curtis M., 2000; [Takahashi K.](#), 2001; [Maida C., Campus G., Piana A.](#), et al., 2003).

В ответ на бактериальную агрессию возникает стереотипная воспалительная реакция, которая создает предпосылки для формирования воспалительного инфильтрата, способного вызвать вторичную альтерацию тканей пародонта вследствие чрезмерного действия цитокинов (Быков В. Л., 1996; Иванюшко Т.П., 1999; Грудянов А.И., 2001; Дмитриева Л.А., 2001). Поэтому основной задачей лечения больных гингивитом и пародонтитом является удаление бактерий с поверхности твердых тканей зуба и из пародонтальных карманов при использовании консервативных или хирургических методов (Быков В.А., 2003; Banchereau J, Steinman R M, 1998; Christopher W., 2000).

Этиологическими факторами возникновения пародонтита также являются

хроническое воспаление (развивается при ослабленном иммунитете, при кариесе зуба, после травмы зуба), нарушения кровоснабжения тканей, аллергическая реакция на сильнодействующие медикаменты, неправильно поставленные или токсические пломбы, плохо подогнанные зубные протезы, системные заболевания (диабет), курение, алкоголизм и наркомания. Изменения сосудов при пародонте зависят от местного воспалительного процесса и от возрастных изменений организма (Прохончуков А.А. с соавт., 1981; Дунызина Т.М., 1984; Гусева И.Е., 1991; Логинова Н.К., 1994; Цепов Л.М., 1997, 2000; Григорьян, А.С., 1999; [Unsal B.T., Ozcan G., Mevsim G. et al., 1996](#); [Zambon J.J., 1996](#); [Slots J., 2000](#); [Eggert F.M., Flowerdew G., McLeod M.H., 1998](#); [Kimura S., Ooshima T., Takiguchi M., et al., 2002](#); [Brook I., Gen Dent, 2003](#)).

В настоящее время доказана взаимосвязь обменно-метаболических сдвигов, происходящих на фоне различных заболеваний пищеварительной и центральной нервной системы с развитием поражений тканей пародонта (Чечель А.П., 1971; Шугар Л.И. и соавт., 1980; Барер Г.М., Немецкая Т.И., 1996; Канканын А.П., Леонтьев В.К., 1998; Безрукова И.В., 2000).

Таким образом, по мнению большинства исследователей пародонтит является полиэтиологичным заболеванием, в основе развития которого лежит комплекс происходящих в полости рта патологических сдвигов, связанных с микробиологическими, иммунологическими изменениями на фоне имеющейся генетической предрасположенности (Орехова Л.Ю., 1998; Левин М.Я. и соавт., 1999; Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Ботушанов П.В., 2000; Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф., 2000; Луцкая И.К., 2000; Горбачева И.А. и соавт., 2000; Иванов В.С., 2001; [Firatly E. et al., 1996](#); [Eggert F.M., Flowerdew G., et al., 1998](#); [Kimura S. et al., 2002](#); [Brook I., Gen Dent., 2003](#); [Donati M. et al., 2005](#)).

При пародонтите происходят иммунологические сдвиги вследствие понижения неспецифической резистентности организма, угнетением клеточного и гуморального иммунитета, подавлением системы местного иммунитета с дисбалансом показателей цитокинов (Бабаджян Г.С., 1983; Варава Г.Н. и соавт.,

1984; Иванюшко Т.П. 1985; Кречина Е.К. и соавт., 1991; Серова О.В., Савина Е.Л., 1991; Горячев Н.А. 1992; Петрова Е.В., 1993; Елисеева Н.Б., 1994; Потапнев М.П., 1995; Кузнецов В.П. и соавт., 1996; Бажанов Н.Н., Тер-Асатуров Г.П., 1996; Бажанов Н.Н., 1997; Масычева В.И., Даниленко Е.Д., 1998; Орехова Л.Ю., 1998; Хайруллина Р.М., Хасанов Р.Ш., 1999; Левин М.Я., 1999; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999; Безрукова И.В., Грудянов А.И., 1987,1999,2000; Грудянов А.И., 1999,2000; Беляева О.В., 2002, Соболева Л.А. и соавт., 2003, 2004; Сенцова Т.Б., 2004; Nylander K. et al, 1993; Seymour G.J. et al, 1993; Getca T.P. et al, 1996; Vernal R., Chaparro A., 2004; Zong M, Yang P.S., 2005; Tsai I.S. et al, 2005; Lin S.J., et al, 2005; Folwaczny M. et al, 2005; Donati M. et al, 2005; Vernal R. et al, 2005; Belibasakis G.N. et al, 2005; Komatsu Y., Tai H., 2005).

Показатели, характеризующие данные звенья гомеостаза организма человека, могут послужить критериями контроля качества лечебно-реабилитационных мероприятий и прогнозирования течения пародонтита (Рыбаков А.И., 1990; Бажанов Н.Н. и соавт., 1996; Максимовская Л.Н. и соавт., 1998; Орехова Л.Ю., 1998; Левин М.Я. и соавт., 1999; Беляева О.В., Кеворков Н.Н., 2002). Для пародонтита характерно сочетание иммуносупрессии с воспалительными реакциями, протекающими на фоне дисбиоза полости рта (Рыбаков А.И., Исаев В.Н., 1996; Кузнецов В.П., Беляев Б.Л., Бабаянц А.А., 1996; Соболева Л.А., 2004; [Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M., et al., 2001](#); [Brook I., 2003](#)).

Таким образом, адекватная оценка состояния больного пародонтитом в современных условиях предполагает комплексное обследование, включающее в себя помимо традиционных клинических методов также микробиологические и иммунологические исследования, которые позволяют объективизировать состояние больного пародонтитом, прогнозировать течение болезни и анализировать эффективность лечебных мероприятий.

Пародонтит имеет острую и хроническую стадии (легкое, среднее и тяжелое течение). Прогрессирующее течение отмечается у 15-20% данной возрастной категории (Пахомов Г.Н. 1992; Заксон М.Л. и соавт., 1993; Грудянов А.И.,

1995; Борисова Е.Н., 2001; Виллерсхаузен-Ценхен Б., Глейснер К., 1998; Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф., 2000; Иванов В.С., 2008). Обменно-дистрофические изменения, сопровождающие пародонтит, воспалительный процесс (в том числе в тканях пародонта), способствуют активации тромбоцитов и провоцируют появление микротромбов, усиливая ишемию тканей (Page СР., 1988; Дейл М.М. и соавт., 1998; Анисимов В.Н., 2000), нарушают регионарную гемодинамику (Ибрагимов Т.И., 2001).

При диагностике пародонтита определяется глубина зазора между зубом и десной (десневая борозда). В норме глубина не более 2-3 мм; свыше 5 мм свидетельствует о пародонтите. Важна оценка гигиенического состояния полости рта (наличие налета, зубного камня). Ценным диагностическим методом является рентгенологическое исследование для оценки состояния костной ткани челюсти.

Лечение пародонтита комплексное и включает в себя нехирургические и хирургические методы (Ефанов О.И. и соавт., 1980; Абудуев Н.К., 1989; Алина Г.Б., 1995; Жажков Е.Н., 2000; Мороз Б.Т. и др., 2003; Tanner АСR, 2005).

Первые (профессиональная гигиена) применяют на ранних стадиях болезни и для профилактики - удаление зубного камня (механически или ультразвуком) и полировка поверхности зуба с последующей обработкой коронки и корня зуба специальными щетками с фторосодержащим защитным лаком. Применяется также открытый и закрытый кюретаж, для устранения десневых карманов применяется хирургическое лечение - лоскутный метод (снимается верхняя часть десны, корни зубов вычищаются, затем лоскут пришивается на место). Фармакотерапия пародонтита с учетом инфекционно-воспалительной этиологии включает антибактериальную терапию. Чаще всего по показаниям после определения чувствительности микрофлоры применяют антибиотики широкого спектра действия (линкомицин, тетрациклин). В настоящее время для повышения иммунитета находят местные и системные иммунокорректоры

(Имудон и др.). Для непосредственного воздействия на воспаление используют стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты в виде аппликаций на десну, и введения в зубодесневой карман. Одним из звеньев лечения пародонтита является устранение патологической подвижности зубов - установление временных шины до или после хирургического лечения пародонтита. Временные шины при необходимости заменяют затем на постоянный протез (Loesche W., 2007). К устранению местных факторов риска относят пломбирование кариозных полостей, замену некачественных протезов, исправление прикуса, неправильного положения зубов.

В последние годы в стоматологии стали успешно применяться различные средства природного происхождения, в том числе гомеопатические препараты и пептиды. Показана противовоспалительная эффективность антигомотоксического средства Траумель С при лечении слизистой оболочки полости рта, пародонта, флегмон, остеомиелита, для профилактики осложнений после имплантации и удаления зубов (Зорян Е.В. и др., 2003; Мороз Б.Т. и др., 2003). Траумель С обладает противовоспалительным, антимикробным, иммуномодулирующим действием на ткани пародонта (Радыш И.В. и соавт., 2009). Зорян Е.В., Зорян А.В. (2005) отметили высокую терапевтическую эффективность сочетанного применения антигомотоксических препаратов (Траумель С, Мукоза композитум, Остеохель С и Калькохель) и мази Траумель при местном применении. Доказано, что мазь Траумель по активности не уступает нестероидным противовоспалительным средствам (гелю "Флексен", 10% бутадионовой мази), улучшает гемомикроциркуляцию в тканях пародонта, нормализует состояние местного иммунитета полости рта при пародонтите. Применение антигомотоксических препаратов в комплексе лечения больных деструктивно-продуктивным остеомиелитом позволяет в большинстве случаев избежать использование традиционных химиотерапевтических и противовоспалительных препаратов, получить положительную динамику по данным клинических и лабораторных исследований. Сочетанное применение препаратов Траумель С,

Остеохель С, Калькохель и Эхинацеа композитум улучшает результаты лечения и удлиняет период ремиссии. У большинства пациентов по данным рентгенологических исследований наблюдалась положительная динамика состояния костной ткани (Зорян Е.В., Зорян А.В., 2005).

Для усиления противовоспалительного и специфического ревитализирующего влияния и улучшения трофики тканей Куликов А.В. (2010) впервые в отечественной стоматологии в комплексной терапии пародонтоза применил органопрепарат Найдент (Фирма ВитОрган, Германия), приготавливаемый по современным высоким технологическим стандартам по клеточной технологии профессора К.Е. Тойрера (Theurer K. E., Патент DE 1040748 от 20.05.57; Ролик И.С., 2003, 2004, 2007). Зубная крем-паста Neudent содержит в своей основе органопрепараты фетальных тканей пародонта, мезенхимы и амниотической жидкости, имеет выраженное регенеративное, противовоспалительное, дезинфицирующее действие. Пасты Neudent содержат входящие компоненты животного, растительного и минерального происхождения: *Crista dentalis fet.* 0,03 мг, *Diencerpha-lon* 0,01 мг, *Mucosa oral miscae* 0,02 мг, *Amnion* 0,005 мг, *Placenta tot.* 0,005 мг, *Funi-culus umbilicalis* 0,005 мг, *Liquor Amnii* 10,0 г, сухой дрожжевой экстракт 0,5 мг, витамин С 1 мг, настойка ратании 4 мг, масло зверобоя 0,5 мг, морская соль 1,5 мг, фторид натрия 1 мг. Паста Neudent стимулирует микроциркуляцию в тканях пародонта и может длительно использоваться в целях лечения и профилактики пародонтоза, кариеса, образования зубного камня, укрепления десен, повышения устойчивости слизистой рта к инфекциям, лечения кровоточивости, воспалительных процессов ротовой полости, пародонтоза, восстановления минерализации и повышения кариес-резистентности зубной эмали.

По данным Куликова А.В. (2010) сочетанное применение пасты Найдент, препаратов Траумель С, Спигелон при катаральном гингивите способствует ускоренной ранней ликвидации воспалительного процесса (на 3-4 день лечения), полное выздоровление наступает у 92,9% больных через неделю от начала

лечения, у 7,1% сохранялись локальные очаги воспаления. Включение пептидо-антигомотоксических средств в лечебный комплекс при пародонтите легкой степени способствовало устранению патологических явлений и стойкой ремиссии у 86,7% больных, у 17,3% наступало улучшение с наличием незначительных воспалительных изменений. При средне-тяжелой форме пародонтита применение в составе лечебного комплекса ПС способствовало устранению патологических явлений в пародонте у 75% больных. У 25% рубцевание карманов и ликвидация воспаления сохранялись. При тяжелой форме пародонтита применение пептидо-антигомотоксического комплекса способствовало устранению патологических явлений в пародонте у 71,4% больных. У 29,6% происходило частичное рубцевание карманов и ликвидация воспаления. По данным реопародонтографии, результатам проб Кулаженко, Роттера показано улучшение микроциркуляции у больных с гингивитами и периодонтитами.

В последние годы накапливаются материалы об иммунопатологических механизмах формирования заболеваний пародонта. Многие исследователи единогласны во мнении, что иммунопатологические процессы играют ведущую роль в возникновении и развитии генерализованных форм заболеваний пародонта (Мирсаева Ф.З., 1997; Бажанов Н.Н., Иванюшко Т.П., 1998; Шмагель К.В., 2003; Gusolley I.C., Burmeister I.D., 1987; Syndulko, 1991). Рядом авторов (Нечай Е.Ю., 1990; Бажанов Н.Н., Тер-Асатуров Г.П., 1996; Орехова Л.Ю., 1997; Уилтон Дж. М.А., Ленер Т., 1983) выявлены изменения общего и местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта.

Изучение гуморальных уровней антител к основным патогенным микробам при пародонтите (Zafirooulos G. et al., 1991) показывает, что патогенное значение имеет не один вид бактерий, а их различные комбинации. Высокие титры иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) при пародонтите обнаруживаются в десневой жидкости, нередко в более высоких концентрациях, чем в сыворотке крови (Genco R., Zambon J., Murray P., 1985). Это вероятно связано с их местным синтезом. Сравнение уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови и

десневой жидкости при пародонтите обнаруживает высокую вариабельность этого соотношения - у разных лиц, а также у одних и тех же в зависимости от участка пародонта (Tew J., Marshall D., Moore W. et al., 1991). В отличие от здоровых у больных с пародонтитом высокие концентрации иммуноглобулинов (А, G, М) обнаруживаются также в слюне (Sandholm L., Gronblad E., 1984). Изучение содержания некоторых факторов защиты в слюне (лизоцим, лактоферрин, IgA, IgG, IgM, пероксидаза и др.) показывает, что высокие концентрации в ней иммуноглобулинов определяются только при пародонтите (Saxen L., Topouvo J., Vilja P., 1990). При пародонтите иммуноглобулины, достигающие региона поражения, имеют как системное, так и местное происхождение. Hall E., Martin S. et al, 1994; Kinane D. et al, 1999, установили, что IgG, IgM и IgA могут иметь также тканевое происхождение. При этом IgG1-положительные плазматические клетки обнаружены в грануляциях и десне, IgA-положительные плазмоциты в большинстве случаев локализовались в десне, а IgM-положительные клетки - в более глубоких тканях. Нормальная десна по уровню содержания IgG не отличается от сыворотки крови, а при патологии в грануляционной ткани обнаруживается высокое содержание IgG, более 70% которого синтезировано местно (Mason J., et al, 1984; Spindler S. et al, 1986).

Нарушение иммунного гомеостаза, наблюдаемое при пародонтите, проявляется в количественных и качественных изменениях состояния Т- и В-лимфоцитов, а также усилением синтеза аутоантител, что провоцирует и поддерживает воспаление. При пародонтите вследствие повышенной проницаемости сосудов, увеличивается поток сулькулярной жидкости, усиливается миграция полиморфноядерных лейкоцитов, которые являются важнейшим элементом неспецифической защитной системы крови. Они фагоцитируют бактерии, продукты распада тканей и разрушают их своими лизосомными ферментами (такими, как протеазы, пептидазы, оксидазы, дезоксирибонуклеазы и липазы). Из клеточных мембран активизированных полиморфноядерных лейкоцитов выде-

ляется арахидоновая кислота - ненасыщенная жирная кислота, которая служит предшественником лейкотриенов, тромбоксанов и простагландинов. Эта группа веществ играет важную роль в запуске воспаления, регуляции просвета и проницаемости кровеносных сосудов. Неспецифическая защитная реакция влияет не на все антигенные субстанции (напомним, что наиболее выраженными антигенными свойствами обладают мукопептиды клеточной оболочки грамположительных и липосахариды грамотрицательных бактерий зубной бляшки). Поэтому часто дополнительно активируется специфическая система иммунной защиты, которую разделяют на гуморальную и клеточную системы. За гуморальный иммунный ответ ответственны В-лимфоциты. Некоторые из них при первом контакте с антигеном трансформируются в плазматические клетки и начинают вырабатывать специфические для данного антигена иммуноглобулины (Ig). С тканями пародонта связаны преимущественно три класса иммуноглобулинов: IgG, IgM, SIgA. IgG активируют систему комплемента и связываются с некоторыми антигенами поверхности клеток, делая тем самым эти клетки более доступными для фагоцитоза (опсонизация). IgM способен нейтрализовать инородные частицы, вызывать агглютинацию и лизис клеток. SIgA замедляет прикрепление бактерий к эпителию полости рта и предотвращает проникновение микроорганизмов в ткани.

В результате реакции иммуноглобулинов классов IgG и IgM с антигеном образуются комплексы «антиген-антитело», которые могут активировать систему комплемента. Ее активация иммунным комплексом вызывает каскад взаимодействия протеинов. Промежуточные или окончательные продукты этого взаимодействия могут повышать проницаемость сосудов (фактор C1), вызывать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов (C3a, C5a), способствовать опсонизации и фагоцитозу бактерий (C3b, C5b) и др. За клеточный иммунный ответ ответственны Т-лимфоциты. После активации антигеном они пролиферируют и превращаются в Т-эффекторы или в долгоживущие Т-клетки памяти. Т-эффекторы по свойствам поверхности разделяются на две субпопуляции - Т4- и

Т8-клетки. К Т-эффекторам, представляющим в основном Т4-тип, относятся: Т-лимфокиновые клетки, выделяющие лимфокины (гормоноподобные вещества, способные активизировать проколлагеназу, деятельность остеокластов, усиливать хемотаксис полиморфонуклеаров и моноцитов, повышать проницаемость сосудов); Т-хелперы/индикаторы, секретирующие интерлейкин-2 (лимфокин, способствующий дифференциации дополнительных Т-клеток); Т-хелперы, высвобождающие так называемые факторы роста В-клеток (эти факторы способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в антителопродуцирующие плазматические клетки). Лимфоциты, относящиеся преимущественно к ТВ-типу - это Т-киллеры, уничтожающие клетки, несущие антиген, и Т-супрессоры, тормозящие активность В- и Т-лимфоцитов и предупреждающиеся тем самым чрезмерные иммунные реакции.

Патогенные микроорганизмы зубной бляшки и пародонтального кармана вызывают сенсibilизацию тканей пародонта. Это усиливает альтерацию тканей и может привести к образованию тканевых аутоантигенов. На них иммунная система реагирует по-разному. В одних случаях развивается защитный, не нарушающий гомеостаз, иммунный ответ, сохраняющийся до тех пор, пока не ухудшится функциональное состояние Т- и В-лимфоцитов. В других случаях, по мере истощения Т-супрессоров в результате хронического воздействия аутоантигенов, начинается активация иммунного ответа на антигены, что и обуславливает клиническую выраженность симптомов и «самодвижущийся» характер пародонтита (Боровский Е.В. и др., 1998). Ключевыми факторами, влияющими на развитие патологического процесса при пародонтите, являются цитокины, определение которых в динамике заболевания позволяет оценить глубину патологических сдвигов и прогнозировать течение патологического процесса (Потапнев М.П., 1995; Кузнецов В.П., Беляев Б.Л., Бабаянц А.А., 1996; Бажанов Н.Н., Тер-Асатуров Г.П., 1996; Бажанов Н.Н., 1997; Масычева В.И., Даниленко Е.Д., 1998; Орехова Л.Ю., 1998; Хайруллина Р.М., Хасанов Р.Ш., 1999). На течение воспаления в тканях пародонта существенно влияют

медиаторы воспалительной реакции: гистамин, серотонин, лимфокины (описаны выше), простагландины, лейкотриены, брадикинин, интерлейкины. Действие гистамина проявляется через несколько секунд после действия флогогенного агента, вследствие вазоконстрикции очень быстро развивается вазодилатация и появляется начальная волна возрастания проницаемости микрососудов. Действие гистамина кратковременно. Другим биогенным амином участвующим в развитии ранних проявлений воспаления, является серотонин. В очаге воспаления, в небольших концентрациях он вызывает расширение артериол, сокращение стенок венул и венозный застой. Большую роль при воспалении играют производные арахидоновой кислоты - простагландины и лейкотриены. При пародонтите повышена активность простагландина E₂, который стимулирует активность остеокластов, вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости микрососудов. Лейкотриены повышают проницаемость кровеносных сосудов и вызывают приток и активацию лейкоцитов. Брадикинин образуется в плазме в результате расщепления кининогена калликреином. Он повышает проницаемость сосудов, обуславливает появление отечности, гиперемии, боли. Интерлейкин-1 стимулирует активность остеокластов, интерлейкин-2 вызывает митотическую активность Т- лимфоцитов.

Комплексное лечение пародонтита включает в себя применение местных и общих лечебных мероприятий с использованием консервативных, хирургических, физиотерапевтических и ортопедических методов. Основными задачами местного лечения являются:

- 1 - ликвидация местных пародонтопатогенных факторов;
- 2 - противовоспалительная терапия;
- 3 - устранение разрушающего действия функции зубов на пародонт.

Общая терапия предусматривает комплекс мер по проведению противовоспалительных, гипосенсибилизирующих, общеукрепляющих и иммунокорректирующих мероприятий. Поиск способов улучшения эффективности комплексного лечения заболеваний пародонта является одним из актуальных

направлений в пародонтологии.

Для повышения эффективности комплексной терапии нами впервые в отечественной клинической практике в комплексной терапии пародонтитов использовано сочетание апробированного (Зорян Е.В., Зорян А.В., 2005) антигомотоксического препарата «Траумель С» (Хель, Германия) и пептидного средства (цитамина, органопрепарата) **НайТабс «Поли»** (ВитОрган, Германия). НайТабс «Поли» приготавливается по клеточной технологии Theurer К.Е. (Тойер К., 2007). Фармакологически активная субстанция препарата: органо- и тканеспецифические клеточные биорегуляторы (пептиды и др.) из слизистых желудка *Mucosa ventriculi* D6, тонкой *Mucosa intestinalis tenuis* D6 и толстой кишки *Mucosa intestinalis crassi* D6, печени *Hepar* D6, поджелудочной железы *Pancreas* D6 специально выращиваемых животных в Новой Зеландии. Механизм действия: осуществляет накопление биорегуляторов в клетках ЖКТ с активацией в них клеточных и внутриклеточных регенераторных процессов и развитием ревитализирующих эффектов (согласно принципу органо-тканевого подобия Парацельса и открытию проф. Г. Блобеля, удостоенного Нобелевской премии за 1999 г.); регулирует и восстанавливает процессы регенерации и метаболизма органов ЖКТ (желудка, тонкой и толстой кишки, печени, поджелудочной железы), позитивно влияет на функции пищеварения, ферментообразование, эвакуацию и секрецию желудка, тонкой и толстой кишки, печени, поджелудочной железы. Фармакологические свойства НайТабс «Поли»: оказывает гастротропное, гепатотропное, панкреатотропное, ветрогонное, моторное на кишечное содержимое, холеретическое, антилитогенное, противоязвенное, противовоспалительное и антидегенеративное на органы ЖКТ. Противоязвенные эффекты обусловлены понижением секреции желёз желудка и оказанием прямого защитного действия на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки. Геропротектор по отношению к пищеварительной системе. Активирует синтез гастроинтестинальных гормонов (секретина, гастрина, холецистокинина-панкреозимина, гастро-ингибирующего пептида - VIP, бомбезина, мотили-

на, соматостатина, энкефалинов, нейротензина, панкреатического полипептида и др.).

НайТабс «Поли» способствует более быстрому расщеплению и всасыванию пищи, предупреждает скопление газов и улучшает их отхождение, смягчает спазмы кишечника (ветрогонные эффекты). При этом не является ферментным и гормональным препаратом и средством ферментативной и заместительной гормональной терапии. (Ролик И.С., 2003-2010).

Цель исследования: изучить клиническую эффективность сочетанного применения антигомотоксического препарата «Траумель С» и органопрепарата НайТабс «Поли» в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Задачи исследования:

1. Исследовать клиническую эффективность сочетанного применения препаратов НайТабс Поли и Траумель у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.
2. Изучение характера нарушений местного иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием пептидо-гомеопатической терапии.
3. Определение состояния гуморального и клеточного иммунитета в норме и у больных хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием сочетанной пептидной и гомеопатической терапии.
4. Определить динамику параметров цитокинового профиля у больных пародонтитом легкой и средней степеней тяжести, в комплексном лечении которых использовали препараты НайТабс Поли и Траумель.

5. Оценить состояние микроциркуляции пародонта больных до и после комплексного лечения с использованием пептидной и гомеопатической терапии.

Научная новизна

Впервые изучены особенности клинической картины ХГП средней степени тяжести под влиянием предложенных пептидных (НайТабс Поли) и гомеопатических (Траумель) средств природного происхождения.

Впервые констатировано местное и общее иммуотропное влияние средств природного происхождения НайТабс Поли и Траумель у больных ХГП средней степеней тяжести; показано диагностическое и прогностическое значение показателей иммуноглобулинов в отношении рецидивов заболевания.

Впервые осуществлена иммунологическая, клиническая, ультразвуковая доплерографическая оценка результатов использования средств природного происхождения НайТабс Поли и Траумеля в лечении больных ХГП средней степеней тяжести и доказаны его высокая терапевтическая эффективность, а также патогенетическая направленность лечебных воздействий.

Проведен сравнительный анализ комплексного лечения ХГП общепринятыми методами и с включением в схему лечения предложенных пептидных и гомеопатических средств.

Разработана и научно обоснована рациональная схема применения пептидной и гомеопатической терапии пародонтитов.

Коррекция сдвигов в показателях про- и противовоспалительных цитокинов жидкости десневых каналов у больных пародонтитом под влиянием комплексной терапии с включением пептидных и гомеопатических средств свидетельствует о противовоспалительных возможностях препаратов, а параметры цитокинового статуса могут быть использованы в качестве критериев тяжести болезни и прогноза развития рецидива.

Личное участие автора в получении научных результатов.

Диссертация представляет собой самостоятельный труд автора. Все включенные в исследование пациенты наблюдались лично автором. Формирование групп больных, клинические наблюдения, проведение и оценка результатов исследований, математическая обработка материала выполнены также лично автором. Сроки выполнения и объем представленных материалов являются достоверными, полнота и глубина представленных данных в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации диссертационной работы.

Практическая значимость

Выявленные нарушения в местном (десневой жидкости) и общем (периферической крови) иммунном статусе больных ХГП средней степени тяжести, что необходимо учитывать при назначении комплекса терапевтических мероприятий данному контингенту пациентов.

В лечении больных ХГП средней степени тяжести целесообразно применять выбранные средства природного происхождения НайТабс Поли и Траумель, что благоприятно отражается на клинической картине, позволяет снизить частоту рецидивов заболевания и способствует нормализации местного и общего иммунитета.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных со средней степенью тяжести ХГП на фоне комплексного лечения с использованием препаратов НайТабс Поли и Траумель, отмечается более благоприятное протекание воспалительного процесса, сокращение сроков лечения.

2. Коррекция патологических сдвигов в иммунологических показателях у больных ХГП пародонтитом под влиянием комплексной терапии с включением средств природного происхождения НайТабс Поли и Траумель свидетельствует об иммуностропных, противовоспалительных возможностях препаратов, а параметры местного иммунного статуса можно использовать в качестве критериев тяжести болезни и прогноза развития рецидива.

3. Комплексная терапия средних форм тяжести ХГП с применением препаратов НайТабс Поли и Траумель способствуют улучшению микроциркуляции, повышению эффективности противовоспалительного влияния, нормализации пародонтальных карманов и иммунологических показателей десневой жидкости и периферической крови.

Апробация материалов диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международных научных конференциях: «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины», VI научная международная конференция, Таиланд, 20-28 февраля 2010 г.; «Развитие научного потенциала высшей школы», ОАЭ (Дубай), 4-11 марта 2010 г.; совместных клинических конференциях 150 ЦВГ КВ РФ и Центрального военного института усовершенствования врачей МО РФ (2007, 2008).

Внедрение результатов работы в практику.

Метод лечения патологии пародонта с применением пептидо-антигомотоксической терапии нашел применение в медицинской клинике «ЗАО Стоματοлогия №2» г. Москвы, стационаре и поликлинике 150 Центрального военного госпиталя, клиниках «Чудо-доктор» и «Парацельс», МУЗ «Городская поликлиника» г. Краснознаменска Московской области.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ксенидис В.А. Современные методы патогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта. // «Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований», 2010.-№ 8.- С.86.
2. Ксенидис В.А., Митрофанова Е.С. Современная пептидотерапия пародонитов. // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы практического здравоохранения» 24-25 сентября 2010 г. – Тамбов.- С.112-115.

3. Ксенидис В.А., Митрофанова Е.С. Изучение характера нарушений местного иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием пептидо-гомеопатической терапии. (в печати в журнале «Ревитализация»).

4. Ксенидис В.А., Митрофанова Е.С., Васильченко И.Г. Ультразвуковое доплерографическое исследование состояние микроциркуляции пародонта больных хроническим генерализованным пародонтитом при проведении комплексной пептидной и гомеопатической терапии. (в печати в журнале «Ревитализация»).

Объем и структура работы

Диссертация в форме научного доклада изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения и обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных результатов работы, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа проиллюстрирована 6 таблицами, 7 рисунками. Указатель литературы включает 283 наименований отечественных и иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Глава 2. Материал и методы исследования.

Методы клинического обследования. Диагноз ХГП ставился на основании общепринятых диагностических критериев, согласно классификации, принятой правлением Всесоюзного общества стоматологов (1983). Изучали анамнез жизни, наследственную предрасположенность к пародонтиту, непереносимость лекарственных препаратов, выясняли наличие соматических заболеваний. Учитывали давность заболевания зубо-челюстной системы, характер течения, проводимое лечение и его эффективность. Обращали внимание на аномалии зубного ряда, прикус, наличие патологии твердых тканей зубов, состояние преддверия

полости рта, правильность прикрепления уздечек губ и языка, рельеф десневого края, состояние слизистой оболочки десны и зубов.

Для изучения распространенности и интенсивности поражения тканей пародонта использовали пародонтальный индекс (PI), разработанный А. Russell в 1956 году.

Степень распространения воспаления и его тяжести в определенной мере зависят от количества налета и зубного камня. Упрощенный показатель гигиены по Грину-Вермилиону ОНI-S (Oral Hygiene Index - Simplified) предусматривает изучение зубного налета в области шести рядом стоящих зубов или по 1-2 зуба из других групп (моляры, премоляры, резцы) нижней и верхней челюстей с вестибулярной и оральной поверхностями (ВОЗ).

Для изучения степени воспаления десны и глубины пародонтальных карманов нами использовался индекс Рамфорда (Ramfjord S.P., 1959, 1967)- отражает два типа симптомов заболевания пародонта - обратимый и необратимый. В основе индекса лежат два показателя - воспаление десны различной степени тяжести и глубина пародонтальных карманов. При определении глубины кармана, помимо расстояния от вершины десневого сосочка до дна кармана, учитывали величину обнажения поверхности корня за счет ретракции десны, которую измеряли расстоянием от эмалево-цементной границы до вершины десневого сосочка.

Для оценки пародонтологического статуса определяли индекс кровоточивости десневого края по Saxer и Muhlemann (ИК). Индекс РМА оценивали после окрашивания десны раствором Шиллера-Писарева, определяли патологическую подвижность зубов (по А.И.Евдокимову, 1975), глубину пародонтального кармана (по Лампусовой, 1980), индекс зубного налета (ЗН), индекс зубно-го камня (ЗК), упрощенный индекс гигиены (ИГ) Грина Вермиллиона (Green, Vermilion, 1964). Проба Кулаженко основана на определении проницаемости кровеносных сосудов и устойчивости капилляров десны к дозированному вакууму. При воспалительном процессе в тканях пародонта время образования ге-

матом уменьшается в 5-12 раз.

Степень деструктивных процессов в костной ткани определяли на основании клинических данных и рентгенографии альвеолярного отростка. Наряду с клинико-рентгенологическим обследованием проводили целенаправленные иммунологические исследования периферической крови и десневой жидкости.

Материалом для исследования служило содержимое пародонтальных карманов больных ХГП и десневая жидкость пациентов с интактным пародонтом. Забор десневой жидкости осуществляли с помощью полосок фильтровальной бумаги стандартного размера (шириной 1-4 мм и длиной 10-15 мм), которую вводили на всю глубину десневой борозды или пародонтального кармана на 3-5 минут.

Исследование общего и местного иммунитета включало следующие тесты: определение уровня Т- и В- лимфоцитов в крови; определение классов и количества иммуноглобулинов в крови и десневой жидкости (IgA, IgG, IgM, г/л); определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, г/л) в сыворотке крови; определение фагоцитарной активности нейтрофилов крови, у.е. Исследования проводились по инструкции, приложенной к иммунодиффузионным планшетам фирмы «Реафарм». В основе метода лежит одномерная радиальная иммунодиффузия по Манчини. В результате диффузии антигена в слое агарового геля с антисывороткой образуются кольца преципитации, диаметр которых отражает концентрацию соответствующего иммуноглобулина в образце. Материалом для исследования служила кровь из локтевой вены и десневая жидкость из десневой борозды (пародонтальных карманов).

Изучение показателей цитокинового профиля осуществлено у 90 больных пародонтитом легкой и средней степеней тяжести в динамике болезни (при обращении, на 30-й день лечения). Концентрацию интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли α (TNF- α) в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) определяли с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). В качестве группы контроля

проведено исследование параметров цитокинового статуса у 15 практически здоровых лиц.

Ультразвуковое исследование тканей пародонта выполнял кандидат медицинских наук Васильченко И.Г. на аппарате «Саквойя 512» (Акусон, США) в режиме цветового доплеровского картирования.

Общая характеристика больных.

Клинико-иммунологические исследования проводились на базе медицинской клиники «ЗАО Стоматология №2», г. Москвы в период с 2007 по 2010 гг. Обследованию подвергнуто 273 пациентов с ХГП и 82 здоровых лиц. Подробная характеристика групп пациентов отражена в главах, отражающих характер проведенных исследований.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное. Перед началом лечения оценивались тяжесть и стадия заболевания; при согласии пациента на участие в работе врач определял по критериям включения и исключения соответствие больного для исследования. Критерии исключения: отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, беременность, период лактации, индивидуальная непереносимость препарата, онкологическое заболевание, тяжелое состояние, декомпенсированные общесоматические заболевания, хронический алкоголизм. Существенных различий по возрасту, полу, частоте встречаемости сопутствующей патологии и длительности анамнеза по основному заболеванию между группами не было.

Обострение ХГП обычно было связано с резким ухудшением общего состояния больного (инфекционные болезни, сердечная недостаточность и т.д.). При обострении возникали резкая пульсирующая боль, повышение температуры, недомогание и слабость. Отмечалось яркое покраснение и вздутие десны, из зубодесневого кармана выделяется гной.

При постановке диагноза ХГП *средней степени тяжести* опирались на классификацию, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматоло-

логов (1983) и ориентировались на результаты клинического обследования, данные ортопантомографии, внутриворотных рентгеновских снимков. Учитывались также индексные параметры и результаты проб: индекс гигиены полости рта (Greene J., Vermillion J., 1969), проба Шиллера-Писарева (1963), определение патологической подвижности зубов (Fleszar, 1980), индекс кровоточивости по Мюллерману (1971), индекс нуждаемости в лечении CPITN (ВОЗ, 1982), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА - С. Parma, 1960), пародонтальный индекс (ПИ - по Russel, 1956), проба Кулаженко (определение стойкости капилляров десны, 1960). Помимо клинических симптомов, связанных с проявлениями пародонтита, у лиц с сопутствующим хроническим тонзиллитом анализировалась (по данным катamnестического наблюдения в течение 12 месяцев) частота обострений патологии; также регистрировались случаи острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в период сезонного подъема заболеваемости.

Забор десневой жидкости из десневой борозды и содержимого пародонтальных карманов проводили по методике, разработанной Чукаевой Н.А., (1990). Определение количества иммуноглобулинов в десневой жидкости проводили иммунотурбиметрическим методом с использованием препаратов Имму-Латест (Ляхема, Брно) и фотометра «Microlab-200» фирмы Merck (ФРГ) при d 340 нм.

Лечение больных ХГП проводилось согласно рекомендуемым стандартам в зависимости от тяжести болезни. Различий по использованным методам общепринятой терапии между 1-й и 2-й группами не было.

Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере IBM Pentium-4 по компьютерной статистической программе STATISTICA, version 6. StatSoft, Inc. (2001) методами вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента и представлены как средние величины ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. Оценка клинической эффективности сочетанного применения препаратов НайТабс Поли и Траумель у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести были разделены на две группы: I-я, основная, – с применением в пептидных и гомеопатических средств 112 (78,8%) больных, II-я, сравнения – общепринятое лечение 30 (21,2%) пациентов. Группу контроля составили здоровые лица с интактным пародонтом (26 человек).

При сопоставлении клинических симптомов пародонтита, индексных показателей и результатов проб у больных пародонтитом средней степеней тяжести установлено, что в целом выявленные у наших пациентов изменения согласуются с результатами других исследователей (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф., 2000; Луцкая И.К., 2001; Иванов В.С., 2001). Существенных отличий по всем оцениваемым параметрам между 1-й и 2-й группами не были выявлены.

Особенности терапии были следующие. Зубные отложения удаляли после обработки шеек зубов и слизистой десны антисептическим раствором. После снятия зубных отложений проводили шлифовку шейки и корня зуба.

Затем приступали к проведению местной противовоспалительной терапии, которая включала в себя использование, по показаниям, антисептиков, антибиотиков, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, ферментов, вяжущих средств и т.д. Всем пациентам в качестве местного противовоспалительного и антисептического лечебного средства использовались традиционные препараты: раствор перекиси водорода, 0,02% раствор фурацилина, 0,2% раствор хлоргексидина, настойка календулы, ромазулан и др. в виде аппликаций, полосканий. Важно подчеркнуть, что пациенты со средней степенью тяжести ХГП в соответствии с имеющимися клиническими признаками за-

болевания нуждались в комплексном лечении; одним из ключевых его компонентов являлось хирургическое вмешательство, которое предварялось терапевтическим этапом. Мы стремились при лечении пациента с ХГП к купированию воспалительных процессов в тканях пародонта, предотвращению или максимальному сокращению сроков предоперационной подготовки, профилактика послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.

В лечении пациентов с ХГП проводили адекватные мероприятия терапевтического характера, направленные на основные проявления болезни. Применение препаратов НайТабс Поли и Траумель в комплексной терапии ХГП (1-я группа) способствовало динамичному исчезновению жалоб и основных клинических проявлений пародонтита. У больных с ХГП средней степени на 3-4 день отмечалось уменьшение кровоточивости и гиперемии, исчезновение жжения, зуда, неприятных ощущений в области десен.

К 7-8 дню больных с улучшением состояния было 80 (71,4%), остальные - без существенных изменений. К 10 суткам явления воспаления, зубодесневые карманы и отделяемое из них отсутствовали у 82 (75%) больных. Сохранялись локальные очаги воспаления в остальных случаях, у которых имелась тенденция к устранению и склерозированию пародонтальных карманов, экссудация из них была незначительной. В подгруппе сравнения улучшение наступало только через неделю и заключалось в отсутствии жалоб на кровоточивость, жжение. Уменьшились воспалительные явления в области десен, слизистая оболочка стала менее пастозной, при пальпации не кровоточила.

У больных основной группы гнойное отделяемое из пародонтальных карманов значительно сократилось. К 10-12 суткам больных с улучшением состояния было 52 (46,4%), без изменений – 30 (26,8%). На 13-14 день воспалительный процесс и зубодесневые карманы отсутствовали у 75 (60%) больных. У остальных сохранялись локальные очаги воспаления и пародонтальные карманы с незначительным отделяемым. К 30-31-му дню от момента наблюдения отдельные симптомы пародонтита сохранялись в 1-й группе - в 8,9% (10 боль-

ных), во 2-й - в 16,7% (5 больных). Как это принято в пародонтологии, наиболее объективно о позитивном влиянии разработанного пептидного и гомеопатического лечения на течение ХГП свидетельствовали индексные показатели (таблица 1).

Таблица 1

Основные клинические показатели у больных пародонтитом в динамике ХГП в зависимости от метода терапии

(M±m)

Индексы	1-я основная группа			Группа сравнения		
	до лечения	14 день	30 день	до лечения	14 день	30 день
Индекс гигиены	52,8±1,01	40,2±1,0*	31,2±0,7*	52,9±1,4	43,7±0,76	36,4±0,56
Индекс Мюллемана	2,48±0,10	1,2±0,12*	0,3±0,1*	2,52±0,1	1,68±0,11	0,68±0,13
СРITN	2,6±0,07	1,8±0,07*	1,4±0,05*	2,69±0,06	2,2±0,06	1,70±0,05
ПМА	52,8±1,04	40,1±1,0*	30,1±0,7*	52,97±1,0	44,7±0,86	35,3±0,60
Пародонтальный индекс	3,67±0,09	1,6±0,09*	0,1±0,05*	3,6±0,08	1,9±0,12	0,56±0,10
Проба Кулаженко	0,16±0,02	0,58±0,03 *	0,70±0,03*	0,16±0,02	0,35±0,03	0,58±0,03

* - статистически достоверно (p<0,05)

Практически по всем определяемым тестам (индекс гигиены, индекс Мюллемана, СРITN, ПМА, пародонтальный индекс, проба Кулаженко) при средней степени тяжести ХГП на 2-й неделе лечения и через месяц от начала наблюдения у больных 1-й основной группы показатели были существенно ближе к норме, чем у 2-й группы сравнения.

При исследовании ИГ и ПМА в динамике обращает на себя внимание, что у больных основной группы ХГП нормализация полости рта и десен происходит более выражено и в более ранние сроки, чем в группе сравнения (Рис 1).

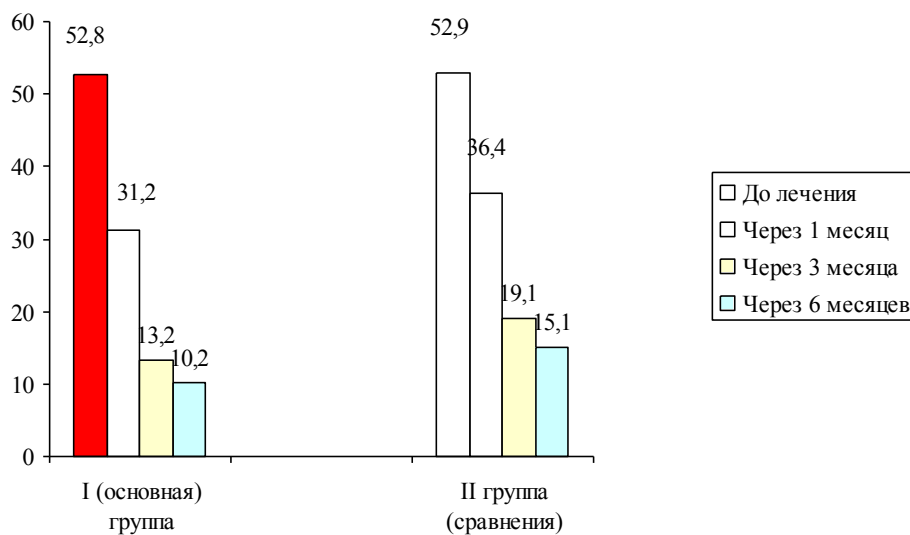


Рис.1. Динамика изменения индекса гигиены Грин Вермиллиона (Green, Vermilion, 1964)(ИГ).

Менее значимые различия по эффективности предложенной нами терапии и стандартным лечением получены по результатам пробы Роттера (Рис.2).

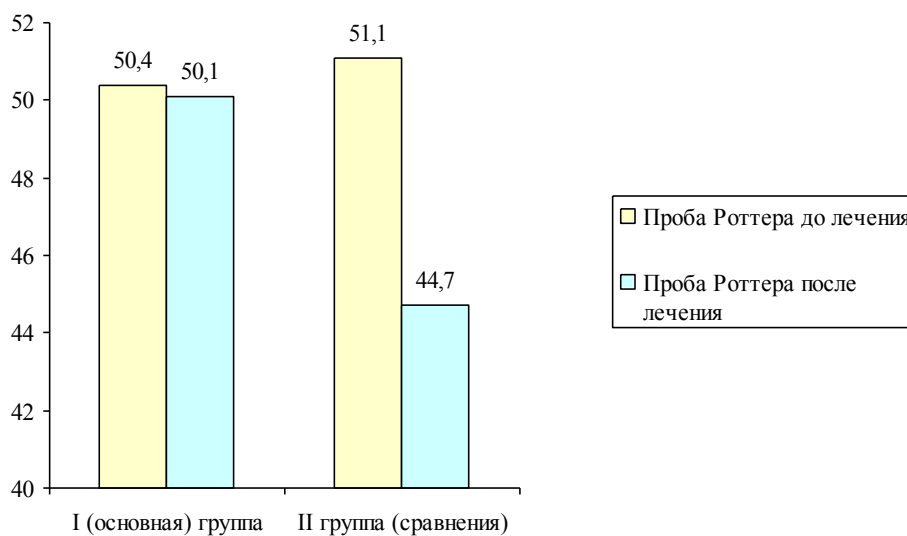


Рис.2. Результативность терапии ХГП по результатам пробы Роттера.

Приводим дополнительные сведения о состоянии пародонта у исследуемых больных. В силу того, что исходные данные у пациентов исследуемых групп практически идентичны, сочли возможным ограничиться характеристикой пациентов основной группы.

Таблица 2.

Показатели, характеризующие состояние пародонта у больных ХГП у больных основной группы

Показатели состояния пародонта		Средняя степень тяжести
Кровоточивость дёсен (%)		100,0
Гноетечение (%)		53,6
Подвижность зубов по степеням	Первая степень	57,1
	Вторая степень	36,6
	Третья степень	6,3
Отложения зубного камня (%)		69,6
PI, отн.ед.		3,53±0,25
GI (ОHI-S), отн.ед.		2,16±0,13
IR, отн.ед.		4,39±0,23

Анализ течения послеоперационного периода позволил констатировать, что у больных 1-й группы исчезновение болевых ощущений и коллатерального отека тканей наступало на $3,3 \pm 0,2$ сутки, в то время как во 2-й группе – на $4,9 \pm 0,4$ сутки ($p < 0,05$), гиперемии десневого края соответственно - на $5,2 \pm 0,2$ и $7,3 \pm 0,4$ сутки ($p < 0,05$). Заживление в области оперативного вмешательства наступало у больных 1-й группы через $8,1 \pm 0,6$ суток, в то время как у больных 2-й группы - через $10,9 \pm 0,5$ суток ($p < 0,05$). Рост грануляционной ткани, расхождение швов, воспаление тканей пародонта в послеоперационном периоде выявлены у 6 больных (24 %) во 2-й группе и ни одного пациента в 1-й группе.

Клинической особенностью течения патологического процесса при ХГП является склонность к рецидивам. В катамнезе через 6 месяцев и 12 месяцев наблюдения рецидивы зарегистрированы у больных с ХГП средней тяжести в 1-й группе в 8,9% случаев.

Во 2-й группе - в 20 % случаев у 5 больных через 6 месяцев отмечено возобновление клинической симптоматики; через год от начала наблюдения при активной диспансеризации рецидив заболевания констатирован уже в 30,3% случаев.

Острые и обострения хронических инфекционных заболеваний часто являются триггерными факторами в обострении пародонтита (Ботушанов П.В., 2000; Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Иванов В.С., 2001; Yasui T., 2001; Preshaw P.M., Seymour A.D., 2004). При анализе клинической эффективности использования пептидо-гомеопатической терапии у больных ХГП оценивали частоту рецидивов сопутствующих хронического тонзиллита, аденоидита, герпеса лабиалис, которые сопровождали течение основного заболевания у 40 больных (35,7%) в 1-й группе и у 7 человек (23,3%) - во 2-й. Длительный период наблюдения позволил также проанализировать частоту ОРЗ у больных ХГП в период сезонного подъема заболеваемости (осень-зима). Установлено, что в 1-й группе в течение года наблюдения обострение хронической патологии лимфоглоточного кольца наступило у 4 больных (3,6%), в то время как во 2-й - у 4 (13,3%). Важно также отметить, что у больных в 1-й группе рецидивов герпетической инфекции в течение года не зафиксировано, в то время как во 2-й группе у 2 пациентов появлялись характерные высыпания везикулезных элементов на губах.

У больных основной группы глубина патологических зубодесневых карманов через год после начала комплексного лечения уменьшилась в 2,2 раза от первоначальных значений, что значительно лучше аналогичных показателей у пациентов контрольной группы.

У больных с ХГП исходные рентгенологические данные характеризовались снижением высоты межальвеолярных перегородок до 1/2 длины корня зубов. При этом были выражены явления остеопороза: повышенная прозрачность костной ткани, смазанный трабекулярный рисунок, усиленная крупная петлистость, переход пораженного участка в нормальную

костную ткань без резких границ.

Относительно динамики ортопародонтограммы у больных ХГП следует отметить следующее. У пациентов основной группы в результате комплексного лечения к 3 месяцам прозрачность костной ткани уменьшилась, четко проявился переход пораженных участков в нормальную костную ткань, повышенная петлистость стала менее выражена, также незначительно уменьшилась глубина патологического костного кармана. У пациентов группы сравнения такие рентгенологические изменения наблюдались только к 6 месяцам после начала комплексного лечения. Выявленная положительная динамика рентгенологической картины свидетельствует о правильности выбранной тактики комплексного лечения ХГП с использованием пептидных и гомеопатических препаратов.

Результаты оценки клинической эффективности предложенной пептидо-гомеопатической терапии в комплексе лечебных мероприятий у больных ХГП средней степеней тяжести позволяют констатировать, что данная фармакотерапия позволяет существенно ускорить процесс выздоровления пациентов, сократить время предоперационной подготовки, снизить частоту рецидивов пародонтита, редуцировать количество ОРЗ, обострений сопутствующих заболеваний лимфоидных образований рото-, носоглотки, герпетической инфекции и тем самым повысить качество лечебного процесса.

Глава 4. Изучение нарушения местного иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием сочетанной пептидной и гомеопатической терапии.

Клинико-иммунологические исследования были проведены у 47 пациентов (мужчин - 21, женщин – 26) с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени в возрасте от 42 до 56 лет с длительностью заболевания 10-15 лет без сопутствующей патологии (основная группа). Эту группу боль-

ных лечили пептидными и гомеопатическими препаратами. Группу контроля (здоровые) составили лица с интактным пародонтом (26 человек).

Пациенты с ХГП средней степени тяжести были разделены на две группы:

I-я, основная – с применением в пептидных и гомеопатических средств (25 больных).

II-я, сравнения – общепринятое лечение (22 пациента).

Диагноз заболевания пародонта ставили на основании клинических и рентгенологических показателей. Исследование местного иммунитета включало определение относительного количества нейтрофилов и лимфоцитов (Н, Л.) в процентах, а также количества иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) в г/л в материале десневой жидкости. Определение местного иммунитета проводили до лечения, на 14-й и 30-й дни наблюдения.

Результаты. Клинические особенности течения ХГП у пациентов средней степени тяжести коррелировали с данными Куликова А.В. (2010). В данной работе акцентировали внимание на динамику иммунологических показателей.

При анализе местной иммунограммы больных пародонтитом средней тяжести (Рис.3) отметили изменения в неспецифическом клеточном иммунитете. Количество нейтрофилов увеличилось до $68,02 \pm 3,2$ ($p < 0,05$), во II-й группе повысилось до $46,08 \pm 2,9$ ($p < 0,05$).

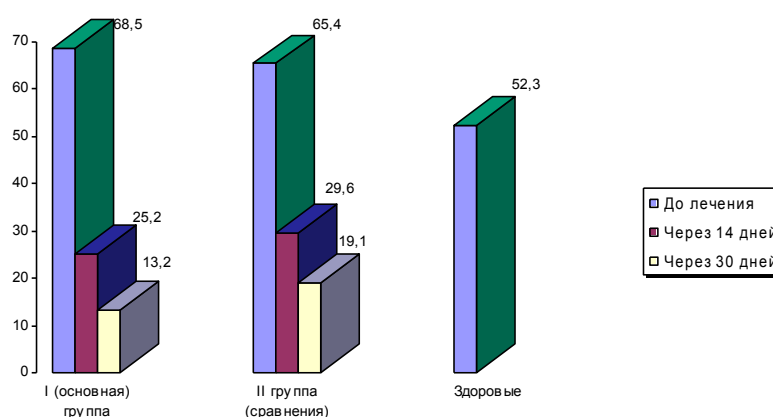


Рис.3. Изменение нейтрофилов в десневой жидкости.

Содержание лимфоцитов увеличено (Рис.4) и составило соответственно $6,25 \pm 0,42\%$ и $6,19 \pm 0,47\%$. У лиц со здоровыми деснами количество нейтрофилов составляет $52,3\% \pm 2,8$, а лимфоцитов - $1,94 \pm 0,10\%$.

Число нейтрофилов и лимфоцитов в I-й группе достоверно ниже ($p < 0,05$), чем во II-й группе больных. В динамике (к 30 дню) происходила нормализация этих показателей.

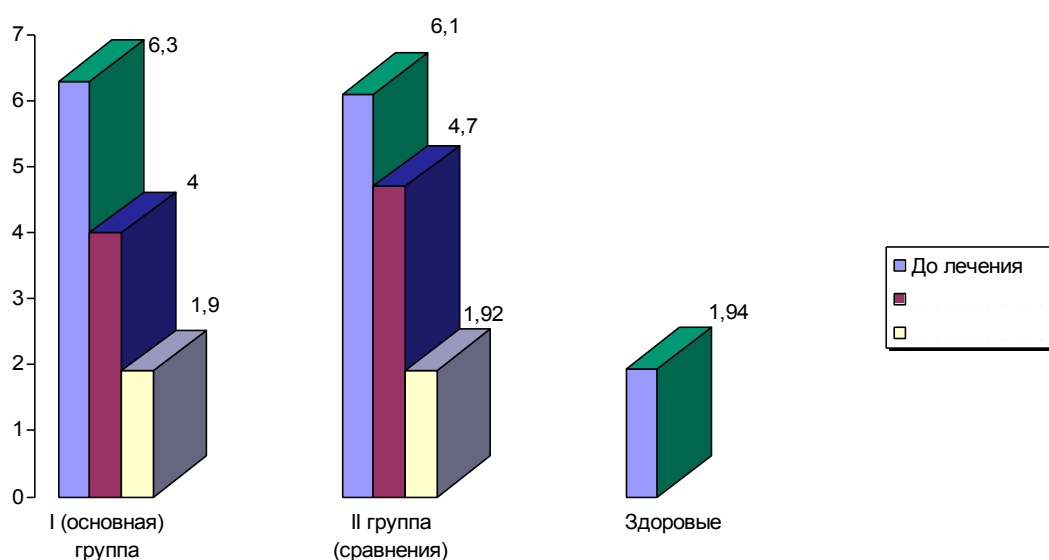


Рис. 4. Динамика содержания лимфоцитов в десневой жидкости.

Уровень IgG является показателем наличия очага воспаления в тканях пародонта и у лиц с интактным пародонтом практически отсутствует (Рис. 5).

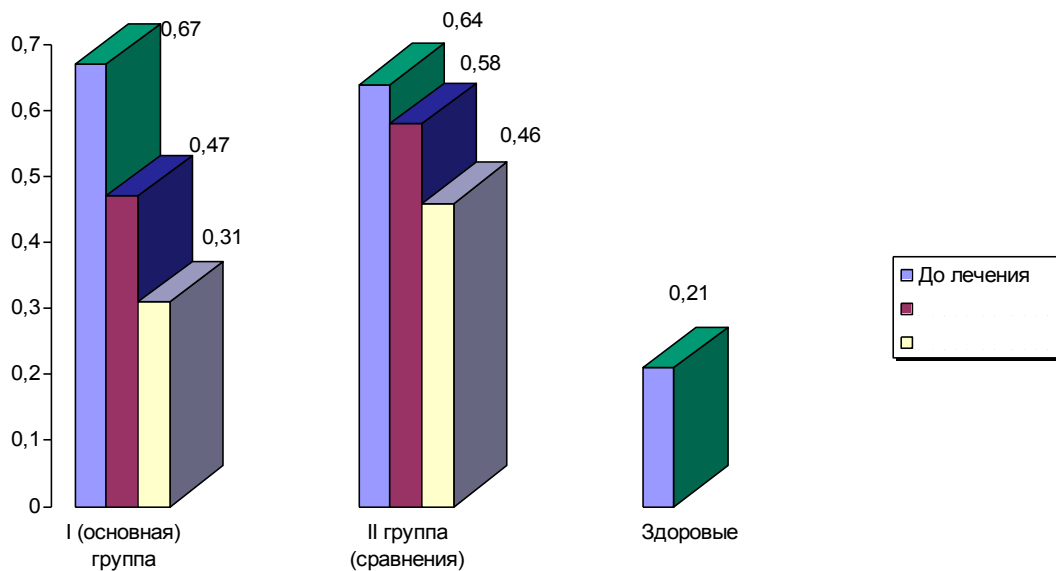


Рис.5. Динамика содержания IgG в десневой жидкости.

Так, у здоровых лиц содержание IgG в десневой жидкости составило в среднем $0,21 \pm 0,10$ г/л. При этом колебания параметров были в пределах от 0,07 до 0,3. Анализируя значения показателей гуморального иммунитета в десневой жидкости на 14-й и 30-й дни наблюдениями установлено снижение концентрации IgG в обеих группах больных, Однако показатели I-й группы были достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей II-й группы и к 30-му дню наблюдения содержание IgG в I-й группе достигло верхней границы нормы (0,31 г/л), что составило $0,31 \pm 0,05$ г/л (Рис.5).

У больных ХГП средней степени тяжести отмечалось увеличение содержания в десневой жидкости IgG в 3 раза по сравнению с контролем, что составило у больных I-й группы $0,67 \pm 0,03$ г/л. У больных II-й группы – $0,64 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,05$) также наблюдалось резкое увеличение количества Ig G (Рис.5).

Уровень IgM в десневой жидкости пародонтальных карманов в I-й группе на 30 день наблюдения достиг физиологического контрольного показателя: $0,008 \pm 0,005$ г/л ($0,01 \pm 0,006$ г/л – в норме) ($p < 0,05$). Концентрация IgM во II-й группе оставалась высокой на протяжении всего исследования (Рис. 6).

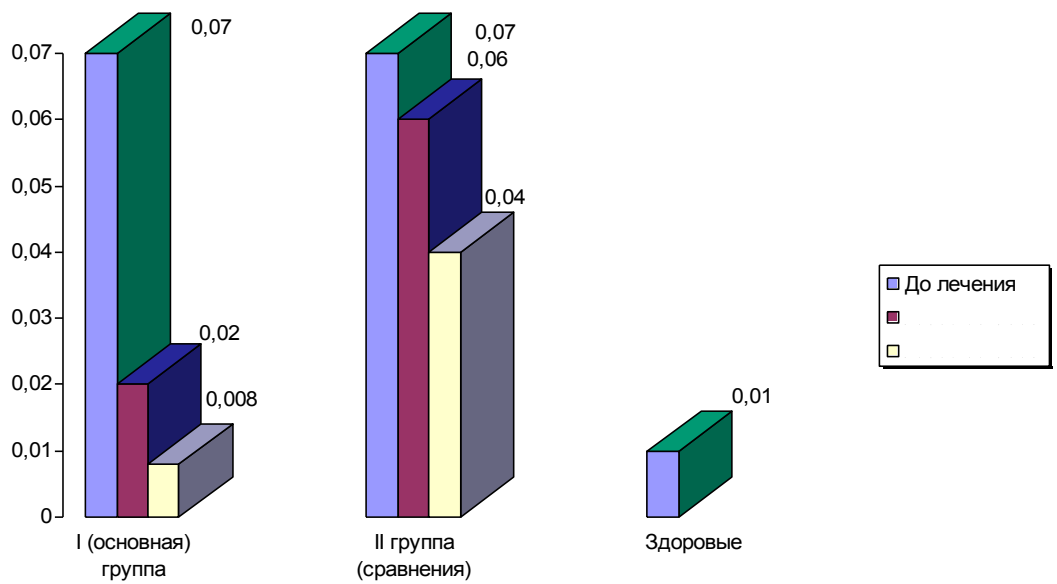


Рис.6. Динамика содержания IgM в десневой жидкости.

Содержание IgA в десневой жидкости больных I-й группы достигло физиологического контрольного уровня на 14-й день наблюдения: $0,24 \pm 0,06$ г/л ($0,28 \pm 0,03$ г/л у здоровых лиц ($p < 0,05$)). Уровень IgA во II-й группе больных оставался низким на протяжении всего периода наблюдения (Рис. 7).

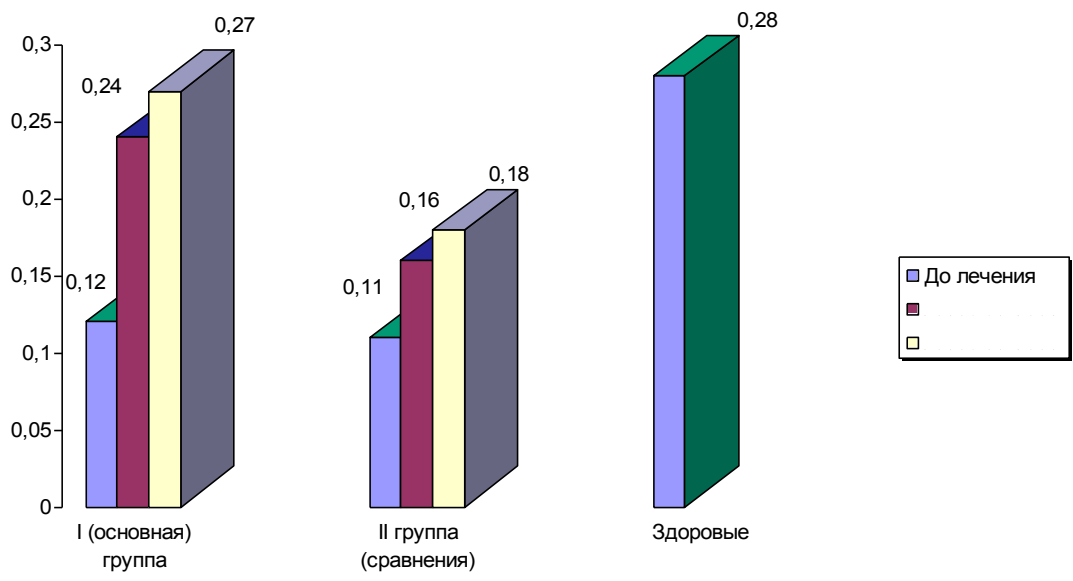


Рис. 7. Динамика содержания IgA в десневой жидкости.

Нормализация гуморального иммунитета в группе больных, в лечение которых были включены пептидо-гомеопатические средств, начиналась уже к 10-14 дню, достигая контрольных показателей к 14-му (IgA) и 30 дню (IgM).

IgG достигал верхней границы значения контроль дню во II-й группе больных, леченных традиционными средствами, также к 30-му дню. Напряженность гуморального звена иммунитета наблюдалась на протяжении всего исследования: ни по одному показателю (IgG, IgM, IgA) физиологических значений не достигнуто.

Таким образом, полученные данные убеждают, что при любом виде терапии ХГП необходимо учитывать состояние местных факторов защиты полости рта. В патогенезе развития ХГП лежит нарушение местных иммунных механизмов. Эффективность фармакотерапии ХГП согласно проведенным иммунологическим исследованиям существенно повышается при использовании изучаемых нами пептидных и гомеопатических средств.

Глава 5. Динамика изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных ХГП средней степени тяжести.

Клинико-иммунологические исследования были проведены у тех же пациентов, которым проведены исследования местного иммунитета. Это 47 пациентов (мужчин - 21, женщин – 26) с ХГП средней степени в возрасте от 42 до 56 лет с длительностью заболевания 10-15 лет без сопутствующей патологии (основная группа).

Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести были разделены на две группы:

I-я, основная – с применением пептидных и гомеопатических средств (25 больных).

II-я, сравнения – общепринятое лечение (22 пациента).

Группу контроля (здоровые) составили лица с интактным пародонтом (26 человек).

Исследование общего иммунитета включало следующие тесты: определение уровня Т- и В- лимфоцитов в крови; определение классов и количества иммуноглобулинов в крови (IgA, IgG, IgM, г/л); определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, г/л) в сыворотке крови; - определение фагоцитарной активности нейтрофилов крови, у.е.

При анализе иммунограммы больных ХГП средней степени регистрируются значительные иммунные сдвиги по сравнению с контрольными показателями (таб. 3). Содержание Т-лимфоцитов достоверно снижено и составляет $63,35 \pm 2,14$ % ($79,25 \pm 3,10$ % - контроль) ($p < 0,05$). Недостаточность Т- системы иммунитета проявляется хроническим затяжным течением, воспалительно-деструктивным процессом в пародонте (Жяконис И.М., 1983; Овруцкий Г.Д., 1990; Воложин А.И., 1993). Анализ состояния гуморального иммунитета выявил у больных ХГП статистически достоверное увеличение количества В-лимфоцитов по сравнению с показателем контрольной группы, что составило $36,37 \pm 1,32$ % ($21,4 \pm 2,12$ % - контроль) ($p < 0,05$) у пациентов основной группы. Аналогичные данные у больных группы сравнения.

Таблица 3

Состояние общего иммунитета у обследуемых групп.

Группы обследованных	Периферическая кровь						
	Клеточный			Гуморальный			
	Т, %	В, %	ФАН, %	Ig G, г/л	Ig M, г/л	Ig A, г/л	ЦИК, г/л
1-я основная	$62,2 \pm 3,4$	$36,3 \pm 1,32$	$3,54 \pm 0,31$	$18,7 \pm 1,3$	$3,12 \pm 0,45$	$1,92 \pm 0,12$	$0,07 \pm 0,02$
2-я сравнения	$64,3 \pm 3,1$	$37,2 \pm 2,34$	$3,64 \pm 0,32$	$17,9 \pm 1,3$	$3,6 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,23$	$0,06 \pm 0,02$
Контрольная группа	$79,4 \pm 3,1$	$21,4 \pm 2,12$	$1,14 \pm 0,32$	$10,3 \pm 1,3$	$2,4 \pm 0,12$	$2,9 \pm 0,42$	$0,01 \pm 0,002$

Концентрация Ig классов G, M в сыворотке крови групп пациентов ХГП достоверно выше в основной группе, чем в контрольной группе. Особенно высоким было содержание IgG: $18,7 \pm 1,3$ г/л ($10,32 \pm 1,3$ г/л - контроль) ($p \neq 0,05$). Количество IgM составило $3,11 \pm 0,21$ г/л при $2,34 \pm 0,56$ г/л в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрация IgA, напротив, снижена и составила $1,92 \pm 0,12$ г/л ($2,91 \pm 0,42$ г/л – контроль) ($p < 0,05$).

Одним из показателей наличия гуморальных аутоиммунных сдвигов является повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Так, если в контроле уровень ЦИК составлял $0,01 \pm 0,002$ г/л, то у больных ХГП содержание ЦИК в крови было достоверно выше – в основной группе составило $0,07 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,05$).

Высокий уровень ЦИК у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени свидетельствует о том, что организм осуществляет иммунный ответ на антигены тканей пораженной десны и /или на антигены микроорганизмов, в том числе зубной бляшки, постоянно поступающие в десневую жидкость и кровь. Выявление в крови ЦИК расценивается как вероятная возможность развития и прогрессирования в организме иммунопатологического процесса. Нами была проанализирована фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) как фактора элиминации иммунных комплексов. У больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени ФАН превысила контрольные цифры в 3 раза и составила $3,57 \pm 0,56$ у.е. при $1,15 \pm 0,36$ у.е. в контроле ($p < 0,05$).

Таким образом, имеются основания считать, что в организме больных ХГП происходит процесс активации нейтрофилов, связанный с перегрузкой их ЦИК. Высокий уровень ФАН показывает, что нейтрофилы, входящие в состав моноцитарно-фагоцитарной системы, активизированы и осуществляют фагоцитоз, являющийся для организма благоприятным фактором.

Повышение уровня ЦИК в периферической венозной крови и снижение концентрации IgA в десневой жидкости можно расценивать как возможный ин-

дикатор степени прогрессирования иммунопатологического процесса в организме, в целом, и в полости рта, в частности. Низкий уровень IgA, по всей вероятности, можно объяснить расщеплением молекулы Ig под действием различных продуктов деградации тканевых субстратов, которые накапливаются в десневой жидкости, а также наличием различных видов бактерий, использующих белки в качестве питательных веществ. Такие предположения высказывали и другие исследователи (Елисеева Н.Б., 1994; Орехова Л.Ю., 1997).

Таким образом, на основании иммунологического обследования больных ХГП средней степени, установлены выраженные изменения в показателях общего и местного иммунитета, заключающиеся в снижении количества Т-лимфоцитов, увеличении уровня В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарной активности нейтрофилов в крови, а также в увеличении содержания IgG и IgM, в снижении уровня IgA в периферической венозной крови и десневой жидкости. При обследовании в динамике наблюдалось улучшение иммунологических показателей, более выраженное у пациентов основной группы, чем в группе сравнения. У всех обследованных групп больных ХГП сохранялись повышенные показатели клеточного иммунитета (Т, В, ФАН), что, вероятно, является особенностью этого заболевания (таблица 4).

Таблица 4

Состояние общего иммунитета у больных ХГП на 30-й день лечения.

Группы обследованных	Периферическая кровь						
	Клеточный			Гуморальный			
	Т, %	В, %	ФАН, %	Ig G, г/л	Ig M, г/л	Ig A, г/л	ЦИК, г/л
1-я основная	66,2± 3,7	29,2± 1,45	1,67± 0,42	13,2± 1,1	2,67± 0,43	2,01± 0,19	0,04± 0,02
2-я сравнения	65,1± 3,2	32,7± 2,32	2,45± 0,32	15,8± 1,9	3,1± 0,12	2,2± 0,23	0,05± 0,02
Контрольная группа	78,1± 3,1	20,± 2,12	1,2± 0,33	11,0± 1,4	2,3± 0,12	2,4± 0,42	0,01± 0,002

В заключении следует отметить, что по данным исследования некоторых иммунологических показателей периферической крови у больных ХГП под влиянием разработанной пептидной и гомеопатической терапии происходят положительные сдвиги, что показывает иммуностропное влияние выбранных препаратов.

Глава 5. Исследование цитокинового профиля у больных пародонтитом легкой и средней степеней тяжести под влиянием комплексной пептидо-гомеопатической терапии.

Все больные подразделялись на две основные группы по 30 пациентов (назначали пептидные и гомеопатические препараты): в 1-й группе - с легкой и 2-й - со средней степенью тяжести пародонтита. Во 2-й группе сравнения включили 15 человек с легкой и 15 - со средней тяжестью пародонтита. Этим больным терапия проводилась общепринятыми методами. Существенных различий по возрасту, полу, частоте встречаемости сопутствующей патологии и длительности анамнеза по основному заболеванию между группами не было.

Изучение показателей цитокинового профиля осуществлено у 90 больных пародонтитом легкой и средней степеней тяжести в динамике болезни (при обращении, на 30-й день лечения).

При анализе содержания IL-1 β в ЖКК установлено, что до начала лечения при генерализованном хроническом пародонтите легкой степени тяжести оно было увеличено в 2,1 раза; при средней степени тяжести заболевания - в 2,5 раза; с четкой корреляцией с тяжестью патологии и достоверными ($p < 0,05$) отличиями от группы здоровых лиц. При первичном обследовании между 1-й и 2-й группами существенных различий по показателям IL-1 β не было (таблица 5). По окончании курса пептидными и гомеопатическими средствами (30 день) уровень IL-1 β составил в 1-й группе – $1,38 \pm 0,04$ мг/мл при легкой степени тяжести

		Основная группа		Группа сравнения		Здоровые
		до лечения	30-й день	до лечения	30-й день	
и IL-1 β , мг/мл	Легкая степень	2,32 \pm 0,04*	1,32 \pm 0,03*	2,32 \pm 0,07*	1,65 \pm 0,08*	1,13 \pm 0,06
	Средняя степень	2,85 \pm 0,11*	1,58 \pm 0,05*	2,81 \pm 0,09*	1,87 \pm 0,09*	
IL-4, мг/мл	Легкая степень	1,63 \pm 0,06*	1,2 \pm 0,04 *	1,60 \pm 0,08*	1,42 \pm 0,05*	Таблица 5 1,2 \pm 0,05
	Средняя степень	1,75 \pm 0,06*	1,4 \pm 0,05*	1,76 \pm 0,06*	1,62 \pm 0,06*	
TNF- α , мг/мл	Легкая степень	2,9 \pm 0,13*	1,6 \pm 0,07* (M \pm m)	3,03 \pm 0,14*	1,86 \pm 0,11*	1,27 \pm 0,07
	Средняя степень	3,71 \pm 0,17*	1,82 \pm 0,09*	3,73 \pm 0,19*	2,09 \pm 0,12*	

и IL-1 β , мг/мл и IL-4, мг/мл и TNF- α , мг/мл. Показатели цитокинового профиля в динамике заболевания у больных ХГП в зависимости от метода терапии. Достоверными ($p < 0,05$) отличиями между группами (таблица 5).

Оценка показателя TNF- α в ЖКК при первичном обращении выявила значительное (в 2,4 раза) его увеличение в сравнении с группой контроля даже при легкой степени тяжести ХГП. Исходная концентрация TNF- α была в 2,9 раза выше при средней степени тяжести ($p < 0,05$). Существенных отличий между 1-й и 2-й группами при этом не выявлено (таблица 5). На 30 день от начала лечения при легкой степени тяжести ХГП зафиксированы следующие показатели TNF- α : в 1-й группе - 1,60 \pm 0,07 мг/мл, во 2-й - 1,86 \pm 0,11, при средней степени - 1,82 \pm 0,09 и 2,09 \pm 0,12 соответственно с существенными различиями между 1-й и 2-й группами.

По окончании лечения у больных ХГП провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β) оставались повышенными даже во всех группах.

Уровень IL-4 в ЖК у больных ХГП был достоверно повышенным в сравнении с группой контроля: при легких формах - в 1,3 раза, при средней степени тяжести - в 1,5 раза без существенных различий между 1-й и 2-й группами.

На фоне лечения пептидными и гомеопатическими средствами показатели IL-4 уменьшались. При легкой степени тяжести понизились до $1,26 \pm 0,04$ мг/мл (различия с контролем не достоверны); при средней степени - до $1,42 \pm 0,05$. В группе сравнения с традиционной терапией показатель IL-4 снижались только до $1,42 \pm 0,05$ и $1,62 \pm 0,06$ соответственно с существенными различиями между 1-й и 2-й группами по данному параметру.

Таким образом, у больных прогрессирование ХГП характеризуется дисбалансом цитокинов в десневой жидкости со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов и незначительным увеличением концентрации противовоспалительного цитокина IL-4.

На фоне комплексной терапии больных ХГП с использованием средств природного происхождения НайТАбс Поли и Траумеля отмечается динамичное восстановление параметров цитокинового профиля в сравнении с традиционными средствами лечения.

Глава 6. Динамика изменения микроциркуляции пародонта у больных ХГП при проведении комплексной терапии с использованием пептидной и гомеопатической терапии.

УЗДГ тканей пародонта у 24 пациентов первой группы и 15 больных группы сравнения. У 30 человек в возрасте от 21 до 25 лет с интактными зубными рядами и без соматической патологии были проведены доплерографические исследования (группа контроля). По результатам УЗДГ установлено, что до начала лечения ХГП средней степени тяжести у пациентов контрольной группы ли-

нейная скорость (V) была снижена на 22,9 % и равнялась в среднем $0,61 \pm 0,021$ см/сек, а восстановление гемодинамических показателей после функционально-дозированной нагрузки через 1,5 минуты составляло в среднем 71 %. У пациентов основной группы показатели гемодинамики были практически такими же, как и у пациентов контрольной группы: линейная скорость была снижена на 25 % и равнялась в среднем $0,60 \pm 0,011$ см/сек, а восстановление гемодинамических показателей после функционально-дозированной нагрузки через 1,5 минуты составляло в среднем 72 % (табл. 6).

Таблица 6

Динамика изменения линейной скорости кровотока в тканях пародонта в результате комплексного лечения пародонтита

Группы	Линейная скорость (V) в см/сек				
	Длительность наблюдения				
	До лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Здоровые	$0,78 + 0,08$				
Сравнения	$0,61 \pm 0,021$	$0,67 \pm 0,012$	$0,68 \pm 0,021$	$0,70 \pm 0,022^*$	$0,71 \pm 0,018^*$
Основная	$0,60 \pm 0,011$	$0,70 \pm 0,011$	$0,72 \pm 0,019^*$	$0,71 \pm 0,023^*$	$0,73 \pm 0,015^*$

Примечание: * - достоверно при $p \leq 0,05$

Практически такие же данные были получены и при изучении объемной скорости (Q) у пациентов обеих групп до начала комплексного лечения пародонтита. У пациентов группы сравнения объемная скорость снижалась на 61 % и равнялась $0,0036 \pm 0,0003$ мл/сек, а у пациентов основной группы - уменьшалась до 56,8 % и была равна $0,0037 \pm 0,0002$ мл/сек.

Группы	Объемная скорость (Qam) в мл/сек				
	Длительность наблюдения				
	До лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Здоровые	0,0058 ± 0,0005	0,0041 ± 0,0003	0,0047 ± 0,0002	0,0045 ± 0,0001*	0,0048 ± 0,0003*
Контрольная группа	0,0036 ± 0,0003	0,0041 ± 0,0003	0,0047 ± 0,0002	0,0045 ± 0,0001*	0,0048 ± 0,0003*
Основная группа	0,67 ± 0,012 см/сек.	0,70 ± 0,011 см/сек.	0,71 ± 0,018 см/сек.	0,73 ± 0,015 см/сек.	0,75 ± 0,015 см/сек.

Таблица 7

Динамика изменения объемной скорости кровотока в тканях пародонта в результате комплексного лечения пародонтита

Примечание: * - достоверно при $p \leq 0,05$.

Через 12 месяцев после начала комплексного лечения ХГП у пациентов группы сравнения показатели линейного кровотока повысились на 14 % и составили $0,71 \pm 0,018$ см/сек., а у пациентов основной группы - на 17,8 % и составили $0,73 \pm 0,015$ см/сек.

Такая же тенденция наблюдалась и при изучении результатов исследования объемной скорости кровотока в тканях пародонта у пациентов обеих групп. У пациентов контрольной группы объемная скорость кровотока в тканях пародонта через 3 месяца после начала комплексного лечения пародонтита

повысилась на 12,2% и составила $0,0041 \pm 0,0001$ мл/сек, а через 6 месяцев на 23,4 % и составила $0,0047 \pm 0,0002$ мл/сек. Через 9 месяцев данный показатель остался практически на уровне результатов исследования, которые были достигнуты через 6 месяцев после начала лечения, а спустя 12 месяцев после начала комплексного лечения ХГП объемная скорость кровотока в тканях повысилась, по сравнению с исходными показателями, на 25 % (табл. 7).

У пациентов основной группы объемная скорость кровотока в тканях пародонта через 1 месяц после начала комплексного лечения пародонтита повысилась на 21,3 % и составила $0,0047 \pm 0,0002$ мл/сек, а через 6 месяцев на 30,2 % и равнялась $0,0053 \pm 0,0001$ мл/сек. Через 9 месяцев после начала лечения также наблюдалась тенденция к увеличению объемной скорости кровотока. Через 12 месяцев после начала комплексного лечения пародонтита объемная скорость кровотока в тканях пародонта повысилась, по сравнению с исходными показателями, на 32,7 %.

Данные УЗДГ свидетельствуют, что показатели гемодинамики в тканях пародонта зависят от тяжести воспалительного процесса и достоверно улучшаются в результате проведенного комплексного лечения. Отсюда следует вывод, что своевременное и адекватное комплексное лечение ХГП с применением пептидных и гомеопатических средств помогает не только приостановить патологический процесс, но и в значительно более короткие сроки восстановить гемодинамику в тканях пародонта. Улучшение показателей объемного кровотока в тканях пародонта у пациентов основной группы, по сравнению с показателями пациентов группы сравнения мы связываем с комплексным лечением, включающим применение антигомтоксического препарата Траумель, обладающим вазоактивным действием. Подводя итоги вышеизложенного можно констатировать, что предложенное пептидное и гомеопатическое лечение устраняет патологическую подвижность зубов, оптимально перераспределяет жевательную нагрузку, а также улучшает гемодинамические показатели пародонта. Вместе с тем следует отметить, что полной нормализации показателей гемодинамики, по

данным ультразвуковой доплерографии, не происходит, вероятно, из-за стойких морфологических изменений в тканях пародонта.

Выводы.

1. Включение пептидных (НайТабс Поли) и гомеопатических (Траумель С) средств при проведении комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести патологических явлений и стойкой ремиссии к 30-му дню от момента наблюдения у 91,1% больных, только у 8,9% сохранялись отдельные симптомы пародонтита.

В группе сравнения с общепринятым лечением результаты были положительными у 83,3% пациентов.

2. При иммунологическом исследовании десневой жидкости выяснено, что у больных ХГП исходно повышенные показатели лимфоцитов, нейтрофилов, IgG, характеризующие наличие воспаления, а также уровень IgM достоверно нормализуются к 30 дню лечения у больных под влиянием пептидной и гомеопатической терапии. Концентрация IgG, IgM в группе сравнения оставались повышенными, а уровень IgA оставался низким на протяжении всего периода наблюдения.

3. На основании иммунологического обследования больных ХГП средней степени, установлены выраженные изменения в показателях общего и местного иммунитета, заключающиеся в снижении количества Т-лимфоцитов, увеличении уровня В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарной активности нейтрофилов в крови, а также в увеличении содержания IgG и IgM, в снижении уровня IgA в периферической венозной крови и десневой жидкости. При обследовании в динамике наблюдалось улучшение иммунологических показателей, более выраженное у пациентов основной группы, чем в группе сравнения.

4. Комплексная пептидная и гомеопатическая терапия хронического генерализованного пародонтита приводит к ускоренной нормализации показателей провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительного цитокина (IL-4) в десневой жидкости, что подчеркивает иммуномодулирующее и противовоспалительное влияние разработанной терапии.

5. По результатам ультразвуковой доплерографии выявлено, что при хроническом генерализованном пародонтите имеет место снижение показателей скорости кровотока. Через 1 месяц комплексной терапии у пациентов основной группы с пептидным и гомеопатическим лечением наблюдается увеличение линейной скорости кровотока в тканях пародонта в 1,2 раза ($0,68 \pm 0,014$ см/сек), а в группе сравнения с общепринятым лечением положительной динамики не наблюдается. Эти различия сохранялись в течение 12 месяцев наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс терапевтических мероприятий у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степеней тяжести целесообразно включать 37-дневный курс пептидной терапии (НайТабс Поли) – по 1 таблетке под язык утром и вечером в сочетании с 25-дневным применением гомеопатического препарата Траумель С. (Сроки назначения этих средств природного происхождения зависят от упаковки препаратов – 75 таблеток НайтАБС Поли и 50 таблеток Траумель С). Данная схема совместного назначения пептидных и гомеопатических препаратов оказывает местное и общее иммуностропное влияние, в более ранние сроки уменьшает выраженность воспалительных процессов в пародонте, ускоряет выздоровление пациента.

2. Исследования иммунологических показателей жидкости десневых каналов и периферической крови, ультразвуковое доплерографическое обследование у больных пародонтитом позволяют объективизировать тяжесть патологии и прогнозировать развитие и рецидивы заболевания.

Список литературы

1. Акулович А.В., Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Докучаева В.А. Ультразвуковая доплерография как метод контроля на этапах лечения заболеваний пародонта. // Матер. научно - практ. конф. «Методы исследования микроциркуляции в клинике», СПб, 2001.- С.167-18.
2. Алексеева О.А. Роль коррекции общего и местного иммунного статуса и биохимических показателей ротовой жидкости в комплексной терапии пародонтита при сахарном диабете. // Дис. ... канд. мед. наук. - Рязань: МГМСУ, 2001.-186 с.
3. Алимский А.В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста. // Стоматология для всех.- 2000. - № 2. - С. 46-49.
4. Алмагамбетова Н.А., Беловалова И.М., Перелгина А.А, Старосельцева Л.К. Резистентность к пероральной сахаропонижающей терапии у больных с инсулиннезависимым типом сахарного диабета. // Клиническая эндокринология.-1991.-№3.-Т.37.- С.38-39.
5. Альтшуллер М. Ю. Метаболический синдром особенности инсулиновой секреции и механизмы формирования атеротромбогенного потенциала. // Автореф. дис. ..канд. мед. наук.-2002.-45 с.
6. Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. // Проблемы эндокринологии.- 2002.- № 3,- Т. 48,- С. 31-36.
7. Бажанов Н.Н. Иммунные механизмы патогенеза пародонтита. // Наука - практике. - М., 1998. - 103 с.
8. Бажанов Н.Н., Тер-Асатуров, Г. П., Кассин, В.Ю. Использование иммунологических показателей для оценки тяжести течения пародонтита и эффективности лечения. // Стоматология. 1996.- № 1.- С. 15 - 17.
9. Байгурина С.Ж., Калиева А.М. Опыт применения сангвиритрина при лечении больных пародонтитом. Болезни пародонта. // Алма-Ата.- 1985 – С. 109-110.
10. Банченко Г, В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов. // М.: Медицина, 1979.- 190 с.
11. Баранникова, И. А., Заславский, С. А., Свирин, В. В. Индексная оценка состояния пародонта в процессе комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом. // Стоматология. 1990. № 4. С. 17 – 20.
12. Беликов, П. П. Показатели микроциркуляторного гомеостаза при заболеваниях пародонта. // Стоматология. 1987. № 3. - С. 22 – 24.
13. Борисова Е.Н. Индивидуальные факторы, способствующие развитию заболеваний пародонта у лиц пожилого и преклонного возраста. // Стоматология для всех. - 1999.- № 4. – С. 36-37.
14. Борисова Е.Н. Социальные и клинические аспекты заболеваний пародонта у людей пожилого возраста. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. № 2. - С. 31-36.
15. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. // М.: Медицинская книга, 2001. – 304 с.
16. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. // Русский медицинский журнал.- 2001.-№2.- Т. 9.- С. 56-60.
17. Булгакова А.И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита. // Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М. 1999. - 22 с.
18. Булгакова А. И. и соавт. Влияние пубактериофага поливалентного и интерферона на лечение хронического генерализованного пародонтита. // Иммунол., аллергол., инфектол. - 2000. №2. - С. 2-4.
19. Булкина Н.В. Хронический пародонтит при заболеваниях органов пищеварения: клинико-инструментальные, морфологические и иммуногистохимические критерии воз-

- никновения и прогнозирования течения. // Автореферат дис....докт. мед. наук., Волгоград. 2005.- 48 с.
20. Быков В.А. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта. // Стоматология. - 2003. - № 3. - С. 12-17.
 21. Быков В. Л. Гистология и эмбриология полости рта человека. // СПб.: Спец. лит., - 1996. – 248 с.
 22. Варшавский, А. И. Состояние микроциркуляторного русла при пародонтозе. // Стоматология. 1977. № 5. С. 71 – 75.
 23. Воложин А.И., Логинова Н.К. Патология пародонта. // М.: Изд-во ММСИ, 1994.-165 с.
 24. Вишняк Г. Н. Патогенез и клиника пародонта при патологии полового созревания. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- К., 1974 - 30 с.
 25. Вишняк Г.Н. Роль функциональных нарушений эндокринной системы в патогенезе экспериментального пародонтоза. // Стоматология, 1999, № , С.10-12.
 26. Вотьяков С.Л. и соавт. Мультиэлементный масс-спектрометрический микроанализ в исследованиях биоминеральных образований. // Литосфера, 2007.№1.- С.123-137.
 27. Гилева О.С. и соавт. Клинико-экспериментальное обоснование и перспективы применения новой зубной пасты на основе комбинации стабилизированного фторида олова и гексаметафосфата натрия в профилактической стоматологии (Обзор литературы). // Институт стоматологии, №1, 2009.- С.88-90.
 28. Горбачева И.А., Кирсанов А.И. Подходы к лечению генерализованного пародонтита как симптоматического проявления патологии внутренних органов. // Уч. записки СПбГМУ им. Павлова, т. VII, №2, 2000, С.18-27.
 29. Грохольский А.П., Кодола Н.А., Центило Т.Д. Назубные отложения: их влияние на зубы, околозубные ткани и организм. // Здоров'я, 2000.-156. с.
 30. Грудянов А.И., Фролова О.А. Заболевания пародонта и меры их профилактики. // Лечащий врач. - 2001. - №4. - С.3-5.
 31. Грудянов А.В. Пародонтология (Избранные лекции). // ОАО Стоматология. - 1997.- 32 с.
 32. Данилевский Н.Ф., Магид Е.А., Мухин Н.А., Миликевич В.Ю. Заболевания пародонта. // М.: Медицина, 1993. – 320 с.
 33. Даниленко А.Н. Нуждаемость населения пожилого и старческого возраста в стоматологической помощи. // Сб. научных трудов. - Кемерово. - 1997. - С. 40-41.
 34. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. // М., 2001. - 125 с.
 35. Дубова М.А., Салова А.В., Хиора Ж.П. Расширение возможностей эстетической реставрации зубов. Наноконпозиты. //Учебное пособие.- Санкт-Петербург, 2005. - 144 с.
 36. Заксон М.Л., Овруцкий Г.Д., Пясецкий М.И., Солнцев А.М. Практическая геронто-стоматология и гериатрия. // Киев: Здоровья. - 1993. - 272 с
 37. Косенко К.Н., Терешина Т.П. Профилактическая гигиена полости рта. //М., 2003.-98 с.
 38. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Саратов- 2007.- 23 с.
 39. Заноздра Н.С., Крищук А.А. Фармакотерапия гипертонической болезни. // К.: Здоровье, 1983.- 111с.
 40. Зорян Е. В., Имудон в лечении гнойно-воспалительных процессов полости рта. // Детский доктор, 2000, №2, С.42-45.
 41. Зорян Е.В., Зорян А.В. Опыт и перспектива использования антигомотоксической терапии в стоматологии. // Гомотоксикология 2005. Тезисы симпозиума .- М., Арнебия, 2005.- С.21-22.

42. Иванов В.С. Заболевания пародонта. // М.: МИА. - 1998.- 296 с.
43. Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В., Рогова М.А. Роль цитокинов в развитии хронического воспаления в тканях пародонта. // Труды V съезда Стоматологической Ассоциации России. - М., 1999. - С. 131-132.
44. Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии. Под ред. Арефьевой Н.А. // Уфа: 1997.-120 с.
45. Жяконис Й.М. Иммунологические аспекты гингивита и пародонтита. // Автореф. дис. ... д.м.н. – М., 1986. - 32 с.
46. Зиновьев А.С., Кононов А.В. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации. // Архив патологии - 1997. - № 3. - С. 18–23.
47. Каламкарров Х.А. Ортопедическое лечение патологической стираемости твердых тканей зубов. Учебное пособие. // М., Медиц. информационное агентство, 2004. - 176 с.
48. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. Новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении. // Ереван: Тигран Мец, 1998.- 360 с.
49. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция незэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза. // Бюл. эксперимент. биол. и мед. 2000; 11: 483-487.
50. Козлов, В. А. и др. Ультразвуковая доплерография сосудов макро-и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи. Учеб.-метод. пособие. //: Санкт-Петербург, 1999. - 22 с.
51. Кордис М.С. Применение пролонгированных лекарственных форм хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. // Автореф. дисс. к.м.н.. - Львов., 1986. - 21 с.
52. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. //М.-1999-129 с.
53. Куликов А.В. Эффективность сочетанного применения пептидных и гомеопатических средств в комплексном лечении заболеваний пародонта. // Дисс. ... к.м.н.. – Москва, 2010. - 48 с.
54. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта. // М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА. – 2000. – 162 с.
55. Кучумова Е.Д., Ткаченко Т.Б. Ультразвуковая флоуметрия сосудов пародонта. // Ученые записки. – 2000. – Т.7. – №2. – С. 33_36.
56. Левицкий А.П., Мизина И.К. Зубной налет. // К.: Здоровье, 2002. -80 с.
57. Лемецкая Т. И., Мотна М. Н. Состояние тканей пародонта у больных с ожирением. // Основные стоматологические заболевания. // 1981.- С. 41-43.
58. Лепилин А.В., Прилепская М.В., Райгородский Ю.М., Елисеев Ю.Ю. Клинико-иммунологическая эффективность применения вакуум-лазерной терапии при заболеваниях пародонта. // Стоматология. - 2007. - №3. - С. 28-30.
59. Логинова Н.К., Кречина Е.К. Микроциркуляция в тканях пародонта: I. Динамика функциональной гиперемии. //Стоматология. - 1998. - №1.- С.25-29.
60. Ломиашвили Л.М., Аюпова Л.Г., Махорин С.В. Художественная реставрация - это наука или искусство? // Маэстро стоматологии, 2002.- № 5.- С.84-90
61. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В., Минаев В.И., Рытиков Ф.М., Корсунский А.А. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 2000. - № 2. - С. 63-66.
62. Малая Л.Т. Лечение болезней сердца и сосудов. // Харьков: Вища шк., 1982. - 447 с.
63. Москвин В.С., Горбани Н.А. Лазерно-вакуумный массаж. // Тверь: Триада, 2006. – С. 15–33, 41–66.
64. Мороз Б.Т., Кубась В.Г. Антибактериальная активность антигомотоксического противовоспалительного препарата Траумель С. // Гомотоксикология 2004. Тезисы симпозиума.- М., Арнебия, 2004.-С.17-18.

65. Нгуен НД и др. Общие стоматологические инфекции в первичной медицинской помощи. // Американский семейный врач. 2008.- 77-79.
66. Нейзберг Д.М. Комплексный подход в прогнозировании течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Автореф. ...к.м.н., Санкт-Петербург-2004.- 24 с.
67. Николаев А. И., Цепов Л. М. Практическая терапевтическая стоматология. // М.: Медпресс-информ, 2003.- 506 с.
68. Общая терапия. Комплексные гомеопатические препараты фирмы «Биологише Хайльмиттель Хеель Гибх». Справочник 2009 (пер с нем. // М., «Арнебия», 2009.- 224 с.
69. Органопрепараты в педиатрии. // Руководство. Под редакцией Ролика И.С., М.: Регбиомед, 2007.- 224.с.
70. Островская Л.Ю. Применение аскорбиновой кислоты в лечении больных с сочетанной патологией тканей пародонта и язвенной болезнью. // Саратов: СГМУ, 1999.- 29 с.
71. Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г., Шашлов С.В. Патогенетические аспекты хронического воспаления. //Архив патологии. – 1998. – № 1. – С. 34–38.
72. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные для применения в здравоохранении и ветеринарии. // М.- 2005.-348 с.
73. Пептидотерапия: клиническое применение. Руководство. Изд. 2-е переработанное. /Под ред. И.С. Ролика. Москва: РегБиоМед. 2010.- 392 с.
74. Петров Р.В. и др. Оценка иммунного статуса человека. // М., 1984. - 36 с.
75. Пинелис И.С. Дифференциальные подходы к лечению некоторых заболеваний челюстно-лицевой области, сопровождающихся тромбогеморрагическим синдромом. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.:ММСИ, 1988.- 44 с.
76. Роговая Е.П. Лечение хронического катарального гингивита этонием, иммобилизованным на силиард-геле. // Акт. вопросы клинич. стом. Сб. научн. тр . - Ставрополь. 1997. - С. 19-20.
77. Романов А.Е., Царев В.Н., Руднева Е.В. Антибактериальная терапия в комплексном лечении пародонтита. // Стоматология.-1996. - №1.- С.23-25.
78. Серебряная Н.Б., Пасхина М.Н., Ковалевский А.М. Иммунологические последствия оперативного лечения генерализованного пародонтита. // Цитокины и воспаление. 2009. - №4. С. 10-14.
79. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике. // Уфа, 1997.-22 с.
80. Современные аспекты клинической пародонтологии. / Под ред. Л.А. Дмитриевой. // М.: МЕДпресс. – 2001. – 128 с.
81. Стоматологическая заболеваемость населения России» /Под ред. Э. М. Кузьминой. // М.: Информэлектро, 1999. - 228 с.
82. Титоренко В.А. Антимикробное действие излучения гелий-неонового лазера на микрофлору пародонтальных карманов, сенсibilизированную метиленовой синью. // Автореф. ... дис. к.м.н., Саратов, 2002. - 22 с.
83. Трезубов В.Н., Марусов И.В., Мишнев Л.М., Соловьева А.М. Справочник врача-стоматолога по лекарственным препаратам. // СПб, ФОЛИАНТ. - 2002. - 398 с.
84. Уайлдер Р.С. и др. Гингивит и пародонтит у взрослых: Классификация и лечение зубов. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. По состоянию на 10.09.2008 г.
85. Филатова Н.А. Использование препаратов группы макролидов в комплексном лечении заболеваний пародонта. // Дис.... канд. мед. наук. - М., 1997 - 158 с.

86. Фрейдлин И.О. Цитокины в клинике. // *Соврем. проблемы аллергологии, клинич. иммунологии и иммунофармакологии. Сб. трудов РААКИ.* - М., 1998. - С. 104-119.
87. Хапилина Т.Э., Ибрагимов Т.И., Ишмухаметова Е.М. Применение ультразвуковой доплерографии при изучении гемодинамики пародонта. // *Сб. «Актуальные вопросы стоматологии».* // Волгоград, 2000.- Т.56. - Вып.1. - С.165-168.
88. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю. Иммунная терапия воспалительных заболеваний пародонта: иллюзии или реальность? // *Пародонтология.* - Спб., 1999. - № 2 (12).- С. 3-9.
89. Щелкунов К.С. Влияние несъемной ортодонтической аппаратуры на развитие воспалительных заболеваний пародонта и их коррекция. // *Автореф. дисс. ... канд.мед наук.* - Новосибирск, 2007. -23 с.
90. Юркевич А. В. Структурно-пролиферативные процессы в слизистой оболочке десны при инсулиннезависимом сахарном диабете. // *Дис. ... канд. мед. наук.- 1999.- 158 с.*
91. Abdel-Razzak M., Abo-Azma N., el-Zefzaf E., Ghoneim S. Immunopathology of T-lymphocyte subsets in juvenile and rapidly progressive periodontitis. // *Egypt Dent J* 1994; 40:1: 581-588.
92. Addy M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review.// *J. Clin. Periodontol.* - 1986. - Vol. 13, № 10.- p. 957 - 965.
93. Addy M. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal diseases. // *J. Oral Rehabil.* - 1996.- v.23.-№4.- p.- 219-231.
94. Agarwal S., Suzuki J., Piesco, N., Aichelmann-Reidy M. Neutrophil function in juvenile periodontitis: induction of adherence. // *Oral Microbiol Immunol* 1994;9:5:262-271.
95. Albandar J., Kingman A., Lamster I. Crevicular fluid level of beta-glucuronidase in relation to clinical periodontal parameters and putative periodontal pathogens in early-onset periodontitis. // *J Clin Periodontol* 1998;25:8:630 -639.
96. Albandar J., Kingman A., Lamster I. Crevicular fluid level of beta-glucuronidase in relation to clinical periodontal parameters and putative periodontal pathogens in early-onset periodontitis. // *J Clin Periodontol* 1998;25:8:630 - 639.
97. Akalin F., Bulut S., Yavuzylimaz E. Beta 2-Microglobulin levels in serum and saliva of patients with juvenile periodontitis. // *J Nihon Univ Sch Dent* 1993;35:4:230-234.
98. Amerongen AVN, Ligtenberg AJM, Veerman ECI. Implications for Diagnostics in the Biochemistry and Physiology of Saliva. // *Ann NY Acad Sci* 2007;1098 (1): 1-6
99. Anil S., Hari S., Remani P., Vijayakumar T., Ankathil R. Cell-mediated and humoral immune responses in patients with localized juvenile periodontitis. // *Bull Kanagawa Dent Coll* 1990; 18:1:3 - 6.
100. Anil S., Remani P., Ankathil R., Vijayakumar T. Circulating immune complex in localised juvenile periodontitis. // *Singapore Dent J* 1990; 15:1:17-19.
101. Arai H., Chihara T., Takahashi K., Nagai A. et al. Host defensive functions in a family manifesting early-onset periodontitis. // *J Periodontol* 1996;67:4:433-442.
102. Ashkenazi M., White R., Dennison D. Neutrophil modulation by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. I. Chemotaxis, surface receptor expression and F-actin polymerization. // *J Periodontal Res* 1992;27;4 (Pt 1):264-273.
103. Asman B. Peripheral PMN cells in juvenile periodontitis. Increased release of elastase and of oxygen radicals after stimulation with opsonized bacteria. // *J Clin Periodontol* 1988;15:6: 360-364.
104. Asman B., Bergstrom K. Expression of Fc-gamma-RIII and fibronectin in peripheral polymorphonuclear neutrophils with increased response to Fc stimulation in patients with juvenile periodontitis. // *Arch Oral Biol* 1992;37:12:991-995.
105. Astemborski J. et al. Clinical and laboratory characterization of early onset periodontitis. // *J Periodontol* 1989; 60:10:557-563.

106. Banchereau J, Steinman R M Dendritic cells and the control of immunity. // *Nature* 1998; 392, 245-252.
107. Baker P., Wilson M. Opsonic IgG antibody against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. // *Oral Microbiol Immunol* 1989;4:2:98-105.
108. Banchereau J, Steinman R M Dendritic cells and the control of immunity. // *Nature* 1998; 392, 245-252.
109. Barbour S., Ishihara Y., Fakher M. et al. Monocyte differentiation in localized juvenile periodontitis is skewed toward the dendritic cell phenotype. // *Infect Immunol* 2002; 70:6: 2780-2786.
110. Bartova J. et al. Th1 and Th2 cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings. // *Medicat Inflamm* 2000; 9:2:115-120.
111. Bellamy P., Khera N., Day T., Barker M., Mussett A. Effect of blend-a-med EXPERT GUM PROTECTION with stabilized Stannous Fluoride and Sodium Hexametaphosphate on plaque removal via digital plaque imaging vs. Sensodyne ProNamel (NaF/KNO₃).
112. Berglundh T., Wellfelt B., Liljenberg B., Lindhe J. Some local and systemic immunological features of prepubertal periodontitis. // *J Clin Periodontol* 2001;28:2:113-120.
113. Berglundh T., Liljenberg B., Tarkowski A., Lindhe J. The presence of local and circulating autoreactive B cells in patients with advanced periodontitis. // *J Clin Periodontol* 2002;29:4:281-286.
114. Biasi D. et al. Neutrophil migration, oxidative metabolism and adhesion in early onset periodontitis. // *J Clin Periodontol* 1999; 26:9:563-568.
115. Bieswanger B.B. et al. The Comparative Efficacy of Stabilized Stannous Fluoride Dentifrice, Peroxide/Baking Soda Dentifrice, and Essential Oil Mouthrinse for the Prevention of Gingivitis. // *J Clin Dent.* 1997; 8: 46-53.
116. Blase D., Bercy P., de Bruyere M. IILA: a review of actual knowledge and perspectives in periodontology. // *J Parodontol* 1989;8:1:7-29.
117. Brachmann P. et al. The phagocytic activity of the blood neutrophilic granulocytes in patients with marginal periodontitis. // *Zahn Mund Kieferhel Zentralb* 1990;78:6:483-487.
118. Budtz-Jorgensen E. et al. Cell-mediated immunity in juvenile periodontitis and levamisole treatment. // *Scand J Dent Res* 1978;86:2:124-129.
119. Buduneli N., Bicakci N., Keskinoglu A. Flow-cytometric analysis of lymphocyte subsets and mCD14 expression in patients with various periodontitis categories. // *J Clin Periodontol* 2001;28:5:419-424.
120. Bussher H.J., White D.J., Ateman-Smit J., van der Mei H.C. Stannous Fluoride Effects on Plaque Vitality. // *J Dent Res.* 2007; 86 (Spec Iss): Abstract 1134.
121. Bussher H.J., White D.J., Geertsema-Doornbusch G.I., Ateman-Smit J., Van der Mei H. Stannous Fluoride Reduces EPS Production by Oral Biofilm Bacteria. // *J Dent Res* 2008; 87 (Spec Iss B): Abstract 2099.
122. Califano J., Schenkein H., Tew J. Immunodominant antigens of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotype b in early-onset periodontitis patients. // *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7:2:65-70.
123. Califano J. et al. Antibody reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin in early-onset periodontitis patients. // *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12:1:20-26.
124. Cao C. Determination of serum antibody against *Bacteroides gingivalis* from rapidly progressive periodontitis and juvenile periodontitis patients. // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1991;26:1:15-17,61.
125. Celenligil H., Kansu E., Eratalay K. Juvenile and rapidly progressive periodontitis. Peripheral blood lymphocyte subpopulations. // *J Clin Periodontol* 1990;17:4:207-210.
126. Cieslak TJ, Frost G, Klentrou P. Effects of physical activity, body fat, and salivary cortisol on mucosal immunity in children. // *J Appl Physiol* 2003; 95: 2315–2320

127. Chinwalla J., Tosi M., Bissada N. Severity of localized juvenile periodontitis as related to polymorphonuclear chemotaxis and specific microbial isolates. // *Periodontal Clin Invest* 1998;20:1:6-11.29.
128. Christopher W. Cutler, Ravi Jotwani Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis. // *Periodontology* 2000. 2004 : 35, 135-157.
129. Choi J., Ha M., Kim J., Kim S. Immunoglobulin allotypes and immunoglobulin G subclass responses to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in early-onset periodontitis. // *Infect Immunol* 1996;64:10:4226-4230.
130. Christopher W. Cutler, Ravi Jotwani Antigenpresentation and the role of dendritic cells in periodontitis. // *Periodontology* 2000. 2004: 35, 135-137.
131. Cleaning your teeth and gums (oral hygiene). American Dental Association. http://www.ada.org/public/topics/cleaning_faq.asp. Accessed Oct. 23, 2008.
132. Cogen R. et al. Host factors in juvenile periodontitis. // *J Dent Res* 1986;65:3:394-399.
133. Cole M., Fitzsimmons S., Sheridan M., Xu Y. Humoral immunity to commensal oral bacteria: quantitation, specificity and avidity of serum IgG and IgM antibodies reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in children. // *Microbiol Immunol* 1995; 39:8:591-598.
134. Daniel M., Van-Dyke T. Alterations in phagocyte function and periodontal infection. // *J Periodontol* 1996; 67:10 (Suppl):1070-1075.
135. DeNardin E., DeLuca C, Levine M., Genco R. Antibodies directed to the chemotactic factor receptor detect differences between chemotactically normal and defective neutrophils from LJP patients. // *J Periodontol* 1990;61:10:609-617.
136. Dongari-Bagtzoglou A., Ebersole J. Gingival fibroblast cytokine profiles in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. // *J Periodontol* 1996; 67:9:871-878.
137. Dvorak A. M, Ultrastructure of Human Mast Cells. // *International Archives of Allergy and Immunology* 2002, Vol. 127, No. 2.-p.167-170.
138. Ebersole J., Taubman M., Smith D., Genco R., Frey D. Human immune responses to oral microorganisms. Part I. // *Clin Exp Immunol* 1982; 47:1:43-52.
139. Ebersole J., Taubman M., Smith D., Hammond B., Frey D. Human immune responses to oral microorganisms. Part II. // *J Clin Immunol* 1983;3:4:321-331.
140. Ebersole J., Taubman M., Smith D. Gingival crevicular fluid antibody to oral microorganisms. II. Distribution and specificity of local antibody responses. // *J Periodontal Res* 1985; 20:4:349-356.
141. Ebersole J., Hall E., Steffen M. Antigenic diversity in the periodontopathogen, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. // *Immunol Invest* 1996;25:3:203-214.
142. Eick S., Pfister W., Sigusch B., Straube E. Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by cervicular granulocytes is depressed in progressive periodontitis. // *Infection* 2000; 28:5:301-304.
143. Golub L.M. et al. Adjunctive treatment with sub-antimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis.// *J. Clin. Periodontol.* - 2001, Feb. - 28(2). - p. 146-155.
144. Farida R., Wilson M., Ivanyi L. Serum IgG antibodies to lipopolysaccharides in various forms of periodontal disease in man. // *Arch Oral Biol* 1986; 31:11:711-715.
145. Farrell S., Barker M.L., Biesbrock A.R., Booker D.L., Gerlach R.W., Milleman K.R., Putt M.S. Comparative 12-Hour Antibacterial Effectiveness of a 0,454% Stannous Fluoride Dentifrice. // *J Dent Res* 2008; 87 (Spec Iss A): Abstract 0994.

146. Firatli E. et al. Association between IIIA antigens and early onset periodontitis. // *J Clin Periodontol* 1996; 23:6:563-566.
147. Flemmig T. Immunological aspects of periodontal diseases. Prospects for diagnosis and therapy. // *Parodontology* 1990;1:3:203-222.
148. Flemmig T., Miyasaki K. Neutrophil lysosomal nonoxidative microbial proteins in early-onset periodontitis. // *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9:5:272-277.
149. Gaiet J. et al. Neutrophil dysfunctions, IL-8, and soluble L-selectin plasma levels in rapidly progressive versus adult and localized juvenile periodontitis: variations according to disease severity and microbial flora. // *J Immunol* 1999;163:9:5013-5019.
150. Gebhard I., Newman J., Matthews J., Hurt W., Stone M. Immunopathology of periodontal disease. Part II. // *J Periodontol* 1982;53:4:239-244.
151. Genco R., Slots J. Host responses in periodontal diseases. // *J Dent Res* 1984; 63:3:441-451.47.
152. Genco R., Zambon J., Murray P. Serum and gingival fluid antibodies as adjuncts in the diagnosis of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontal disease. // *J Periodontol* 1985;56:11 (Suppl): 41-50.
153. Gerlach R.W., Bartizek R.D., Fiedler S.K., Britt M., Biersbrock A.R. Comparative Clinical Effectiveness of Stannous Fluoride Dentifrice in Treating Gingivitis. // *J Dent Res* 2007; 86 (Spec Iss): Abstract 1191.
154. Gmur R., Bachni P. Serum immunoglobulin G responses to various *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes in a young ethnographically heterogeneous periodontitis patient group. // *Oral Microbiol Immunol* 1997;12:1:1-10.49.
155. Gomez R., da-Costa J., Lorentz T., Carrocho A., Nogueira-Machado J. Chemoluminescence generation and MTT dye reduction by polymorphonuclear leukocytes from periodontal disease patients. // *J Periodontal Res* 1994;29:2:109-112.
156. Gu K., Bainbridge B., Darveau R., Page R. Antigenic components of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide recognised by sera from patients with localized juvenile periodontitis. // *Oral Microbiol Immunol* 1998;13:3:150-157.
157. Gunsolley J. et al. Serum antibodies to periodontal bacteria. // *J Periodontol* 1990; 61:7:412-429.
158. Gjermo P.-E. Epidemiology of periodontal diseases in Europe. // *Periodontology and Oral Implantology*. - 1998. - Vol. 17, N 2. - Abst.1.
159. Gildea L.A. et al. Antiinflammatory Action of Stannous Fluoride. // *J Dent Res* 2007; 86 (Spec Iss): Abstract 1156.
160. Greenstein G., Lamster J. Efficacy of subantimicrobial dosing with doxycycline. Point /counterpoint. // *J. Am. Dent. Assoc.* - 2001, Apr. - 132(4). - P. 457-466.
161. Griffiths GS et al. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. // *J Clin Periodontol* 1992; 19 (7): 464-70.
162. Hall E., Falkler W., Suzuki J. Production of immunoglobulins in gingival tissue explant cultures from juvenile periodontitis patients. // *J Periodontol* 1990; 61:10:603-608.
163. Hall E., Martin S., Suzuki J., Falkler W. The gingival immune response to periodontal pathogens in juvenile periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1994;9:6:327-334.
164. He T. et al. Meta-Analysis of Gingivitis Effects with 0,454% Stannous Fluoride Dentifrice. // *J Dent Res* 2007; 86 (Spec Iss): Abstract 1192.
165. Ishihara Y. et al. Regulation of immunoglobulin G2 production by prostaglandin E(2) and platelet-activating factor. // *Infect Immunol* 2000; 68:3:1563-1568.
166. Izumi Y., Nitta H., Ishikawa I., Bachni P. Association between HLA system and periodontal diseases. // *J Parodontol* 1990;9:2:145-152.

167. Joachim F., Barber P., Newman H., Osborn J. The plasma cell at the advancing front of the lesion in chronic periodontitis. // *J Periodontol* 1990;25:1:49-59.
168. Johnson R. et al. Immunopathology of periodontal disease. Part I. *J Periodontol* 1980;51:12:705-712.
169. Kasturi W.R. et al. Effects of Nine Weeks' Use of a New Stabilized Stannous Fluoride Dentifrice on Intrinsic Plaque Virulence Expressed as Acidogenicity and Regrowth: A Modified PGRM Study. // *J Clin Dent*. 1995; 6: 71-9.
170. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva: a review. // *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13 (2): 197–212.
171. Kinane D. et al. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. // *Clin Exp Immunol* 1999;115:3:534-541.
172. Kjeldsen M. et al. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. // *J Periodontol* 1995; 66:2:139-144.
173. Kinane D., Lappin D., Koulouri O., Buckley A. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. // *Clin Exp Immunol* 1999; 115:3:534-541.
174. Klukowska M. et al. Antiplaque Efficacy of Stannous Fluoride Dentifrice in Power Brush Users. // *J Dent Res*. 2007; 86 (Spec Iss): Abstract 1740.
175. Kjeldsen M., Holmstrup P., Lindemann R., Bendtzen K. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. // *J Periodontol*. 1995; 66:2: 139-144.
176. Kurihara H. et al. Calcium -dependent protein kinase C activity of neutrophils in localized juvenile periodontitis. // *Infect Immunol* 1993; 61:8:3137-3142.
177. Kuru B., Yilmaz S., Efeogu E. Diagnostic studies on juvenile, rapidly progressive and adult periodontitis before and after periodontal therapy (II). // *J Marmara Univ Dent Fac* 1992; 1:3:191-197.
178. Lanzalaco A.C., Bacca L.A., Macksood D. Inhibition of Plaque Activity after Using a Chlorhexidine Rinse and SnF₂ Dentifrice. // Research presented at the ADA/FDI World Dental Congress, 1996.
179. Leino L., Hurttia H., Peltonen E. Diacylglycerol in peripheral blood neutrophils from patients with localized juvenile periodontitis. // *J Periodontol* 1994;29:5:334-338.
180. Leino L., Hurttia H. A potential role of an intracellular signaling defect in neutrophil functional abnormalities and promotion of tissue damage in patients with localized juvenile periodontitis. // *J Clin Chem Lab Med* 1999;373:215-222.
181. Ling T. et al. Titer and subclass distribution of serum IgG antibody reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. // *J Clin Immunol* 1993; 13:2:101-112.
182. Listgarten M., Lai C., Evian C. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. // *J Clin Periodontol* 1981; 8:3:155-164.
183. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. // *J Periodontol* 1967; 38: 610–616.
184. Loesche W. Dental caries and periodontitis: Contrasting two infections that have medical implications. // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2007; 21:471.
185. Lopez N. Clinical, laboratory, and immunological studies of a family with a high prevalence of generalized prepubertal and juvenile periodontitis. // *J Periodontol* 1992; 63:5: 457-468.
186. Lu H. et al. Serum immunoglobulin G subclass concentrations in periodontally healthy and diseased individuals. // *Infect Immunol* 1994; 62:5:1677-1682.

187. Manhart S. et al. Gingival cell IL-2 and IL-4 in early-onset periodontitis. // *J Periodontol* 1994;65:9:807-813.
188. Mason J., Thompson J., Yukna R. Local immunoglobulin synthesis in juvenile periodontitis: initial findings. // *J Dent Res* 1984;63:10:1211-1213.
189. Mattout C. et al. Function of polynuclear neutrophils in patients with juvenile periodontitis and rapidly progressing periodontitis. // *J Parodontol* 1990; 9:2:189-193.
190. Meng H., Zheng L. Immunoglobulin bearing cells and complement 3 in periodontal diseases. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1994; 74:8:486-488, 519.
191. Michalowiecz B. Genetic and inheritance considerations in periodontal disease. // *Curr Opin Periodontol* 1993; 1:7.
192. Michel J., Gonzales J., Wunderlich D. et al. Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. // *J Clin Periodontol* 2001; 28:5:483-488.
193. Mouynet P. et al. Ex vivo studies of polymorphonuclear neutrophils from patients with early-onset forms of periodontitis. Part I. // *J Clin Periodontol* 1994;21:3:177-183.
194. Mallatt M. et al. A controlled 6-month clinical trial to study the effects of a Stannous Fluoride dentifrice on gingivitis. // *J Clin Periodontol*. 2007 Sep; 34 (9): 762-7.
195. Manchini GM, Garbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. // *Immunochemistry* 1965; 2 (6): 234-235.
196. Mandel Y.D. et al. Calculus revisited. // *A review J. clin. Periodontol.*, 2003, 13, № 4, p. 249-257.
197. Mankodi S. et al. Anti-gingivitis Efficacy of a Stabilized 0,454% Stannous Fluoride/ Sodium Hexametaphosphate Dentifrice: A Controlled 6-Month Clinical Trial. // *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 75-80.
198. Mayrand D., Grenier D. (1998). Bacterial interactions in periodontal diseases. // *Bull. Inst. Pasteur*. 96. 125-133.
199. Mihlemann M.R., Schroeder H.E. Dynamics of supragingival calculus formation.// *Advanc. oral. Biol.* - 2001. - Vol. 1. - p. 175.
200. Miller CS, et al. Salivary biomarkers of existing periodontal disease. A cross-sectional study. // *J Am Dent Assoc* 2006; 137 (3): 322-329.
201. McClanahan S.F. et al. A Comparison of Stabilized Stannous Fluoride Dentifrice and a Triclozan/Copolymer Dentifrice for Efficacy in the Reduction of Gingivitis and Gingival Bleeding: Six-Month Clinical Results. // *J Clin Dent*. 1997; 8:39-45.
202. Nakagawa M. et al. Immunological, genetic, and microbiological study of family members manifesting early-onset periodontitis. // *J Periodontol* 1996;67:3:254-263.
203. Nakagawa R. et al. Anti-leukotoxin antibodies against *Actinobacillus actinomycescomitans* in serum and saliva samples from patients with localized juvenile periodontitis. // *Pesq Odontol Brasil* 2001;15:1,5-11.
204. Neville et al. Periodontal diseases. In: *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd ed. St. Louis, //Mo.: Saunders Elsevier; 2009:154.
205. Nguyen HD, et al. Common dental infections in the primary care setting. // *American Family Physician*. 2008;77:797.
206. Nishimura F. et al. A family study of a mother and daughter with increased susceptibility to early-onset periodontitis: microbiological, immunological, host defensive, and genetic analyses. // *J Periodontol* 1990; 61:12:755-762.
207. Novak M., Novak K. Early-onset periodontitis. // *Curr Opin Periodont*. 1996;3:45-58.
208. Ohta R., Kokeguchi S., Fukui K., Kato K. Leukotoxic activity in *Actinobacillus (Haemo-philus) actinomycescomitans* isolated from periodontal disease patients. // *Microbiol Immunol* 1987; 31:4:313-325.

209. Ozcan G. Use of membranes containing 20% chlorhexidine and 40% doxycycline for treatment of chronic periodontal pockets. // J. Nippon. Univ. Sch. Dent. - 1994. - Sept. - Vol. 36, №3.-p. 191-198.
210. Ozmeric N. et al. The correlation of gingival cervicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. // J Periodontol 1998; 69:11:1299-1304.82.
211. Ou J., et al. Ecognition of antigenic epitopes in lipopolysaccharide and protein from Actinobacillus actinomycetemcomitans by serum antibodies in untreated rapidly progressive periodontitis patients. // Oral Microbiol Immunol 1997;12:1:11-19.
212. Page R. et al. Clinical and laboratory studies of a family with a high prevalence of juvenile periodontitis. // J Periodontol 1985; 56:10:602-610.
213. Page R. The humoral response in patients with periodontitis: effects of treatment and prospects for a vaccine. // Compendium 1994; Suppl 18: S666-671; quiz S714-717.
214. Papas A.S. et al. Year RCT of Two Dentifrices for Prevention of Periodontitis. // J Periodontol. 2007 Aug; 78(8): 1505-1514.
215. Peng T. Serum antibodies to native and denatured type I and III collagen in patients with periodontal disease. Proc Natl Sci Coun Repub China 1988;12:1:21-26.
216. Piovano S. (1999). Bacteriology of most frequent oral anaerobic infections. // Anaerobe. 5:221-227.
217. Pouliot M., et al. Lipoxin A(4) analogues inhibit leukocyte recruitment to Porphyromonas gingivalis: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. // Biochemistry 2000;39:16:4761-4768.
218. Ramji N. et al. Long-lasting Antibacterial Action of a Novel Stannous Fluoride Dentifrice. // Compend Contin Educ Dent. 2005; 26 (Suppl 1): 19-28.
219. Rateitschak K.H. Безуспешность при лечении заболеваний пародонта. // Квинт-эссенция. - 1994. - № 5/6. - С. 5-14.
220. Ranney R. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. // J Periodontal Res 1991;26:3 Pt 2:243-254.
221. Reddi K. et al. Surface-associated material from the bacterium Actinobacillus actinomycetemcomitans contains a peptide which, in contrast to lipopolysaccharide, directly stimulates fibroblast interleukin-6 gene transcription. // Eur J Biochem 1996;236:3:871-876.
222. Repo H., Saxen L., Jaattela M. et al. Phagocyte function in juvenile periodontitis. Infect Immunol 1990; 58:4:1085-1092.
223. Sagel P.A., White D.J. Dentifrice Effects on Plaque Regrowth: Digital Plaque Image Analysis. // J Dent Res. 1997; 76. Abstract 2075.
224. Salvi G. et al. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. // J Periodontal Res 1998; 33:4:212-225.
225. Sandholm L., Gronblad E. Salivary immunoglobulins in patients with juvenile periodontitis and their healthy siblings. // J Periodontol 1984; 55:1:9-12.
226. Sandholm L., Saxen L. Local immunoglobulin synthesis in juvenile and adult periodontitis. // J Clin Periodontol 1984; 11:7:459-466.
227. Sandholm L. The cellular host response in juvenile periodontitis. A review. // J Periodontol 1985; 56:6:359-366.
228. Sandholm L., Tolo K. Serum antibody levels to 4 periodontal pathogens remain unaltered after mechanical therapy of juvenile periodontitis. // J Clin Periodontol 1986; 13:7: 646-650.
229. Sandholm L., Tolo K., Olsen I. Salivary IgG, a parameter of periodontal disease activity? High responders to Actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 in juvenile and adult periodontitis. // J Clin Periodontol 1987;14:5:289-294.
230. Saxen L. Juvenile periodontitis. // J.Clin Periodontol 1980; 7:1:1-19.96.

231. Saxen L., Tonovuo J., Vilja P. Salivary defense mechanisms in juvenile periodontitis. // *Acta Odontol Scand* 1990;48:6:399-407.
232. Schenck K. et al. Serum levels of antibodies against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in various forms of human periodontitis. *Acta Odontol Scand* 1989; 47:5:271-277.
233. Seymour R.A., Heasman P.A. Pharmacological control of periodontal disease. II. Antimicrobial agents. // *J. Dent.* - 1995 - №6. - P. 267-277.
234. Socransky S.S., Haffajee A.D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. // *Periodontol.* 2000. - 2002. - Vol.28. - 12-55.
235. Schytte-Blix I., Helgeland K., Hvattum E., Lyberg T. Lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* stimulates production of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in human whole blood. // *J Periodontal Res* 1999; 34:1:34-40.
236. Seymour G. et al. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. // *J Periodontal Res* 1993;28:6: Pt 2:478-486.
237. Shapira L., Smidt A., Van-Dyke T. et al. Sequential manifestation of different forms of early-onset periodontitis. A case report. // *J Periodontol* 1994; 65:6:631-635.
238. Shibata K. et al. Defective calcium influx factor activity in neutrophils from patients with localized juvenile periodontitis. // *J Periodontol* 2000; 71:5: 797-802.
239. Sigusch B. et al. In vitro phagocytosis by cervicular phagocytes in various forms of periodontitis. // *J Periodontol* 1992; 63:6:496-501.
240. Sigusch B. et al. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T-lymphocytes. // *J Periodontol* 1998; 69:10:1098-1104.
241. Sigusch B. et al. Altered chemotactic behavior of cervicular PMNs in different forms of periodontitis. // *J Clin Periodontol* 2001; 28:2:162-167.
242. Sims T., Moncla B., Darveau R., Page R. Antigens of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* recognized by patients with juvenile periodontitis and periodontally normal subjects. // *Infect Immunol* 1991; 59:3:913-924.
243. Sixou J., Robert J., Bonnaure-Mallet M. Loss of deciduous teeth and germs of permanent incisors in a 4-year-old child. An atypic prepubertal periodontitis? A clinical, microbiological, immunological and ultrastructural study. // *J Clin Periodontol* 1997; 24:11: 836-843.
244. Soderstrom T., Wikstrom M. Decreased lactoferrin content in granulocytes from subjects with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontal diseases. // *J Periodontol* 1990; 9:2:195-199.
245. Spindler S., Thompson J., Yukna R., Costales A. Juvenile periodontitis. I. Demonstration of local immunoglobulin synthesis. // *J Periodontol* 1986; 57:5:300-304.
246. Stoufi E. et al. Phenotypic analyses of mononuclear cells recovered from healthy and diseased human periodontal tissues. *J Clin Immunol* 1987; 7:3:235-245.
247. Suzuki J., Park S., Falkler W. Immunologic profile of juvenile periodontitis. I. Lymphocyte blastogenesis and the autologous mixed lymphocyte response. // *J Periodontol* 1984; 55:8:453-460
248. Suzuki J. et al. Effect of periodontal therapy on spontaneous lymphocyte response and neutrophil chemotaxis in localized and generalized juvenile periodontitis patients. // *J Clin Periodontol* 1985; 12:2:124-134.
249. Takahashi K., Takigawa M., Hara H. et al. Clinical and laboratory studies on a patient with early onset periodontitis and her family members. A case report. // *J Periodontol* 1995; 66:5:403-412.
250. Takahashi K. et al. Assessment of in vitro interleukin-2-producing capacity of peripheral blood lymphocytes from patients with periodontitis. // *J Clin Periodontol* 1997; 24:1:44-50.

251. Takahashi K. et al. Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. //J Periodontol 2001;72:4:425-437.
252. Tanner ACR, et al. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. //Journal of Periodontology. 2005; 76(4):573.
253. Tew J. et al. Serum antibody reactive with predominant organisms in the subgingival flora of young adults with generalized severe periodontitis. //Infect Immunol 1985; 48:2 303-311.
254. The use and handling of toothbrushes. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/OralHealth/infectioncontrol/factsheets/toothbrushes.htm>. Accessed Oct. 17, 2008.
255. Tinoco E., Lyngstadaas S., Preus H., Gjermo P. Attachment loss and serum antibody levels against autologous and reference strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in untreated localized juvenile periodontitis patients. //J Clin Periodontol 1997;24:12:937-944.
256. Tsai C. et al. Serum neutralizing activity against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin in juvenile periodontitis. //J Clin Periodontol 1981;8:4:338-348.
257. Tsai C., Taichman N. Dynamics of infection by leukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis. // J Clin Periodontol 1986;3:4:330-331.
258. Unsal B., Ozcan G., Balo U., Mevsim G. Serum antibodies to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in juvenile periodontitis and adult periodontitis. Part I. // J Marmara Univ Dent Fac 1996;2:2-3:470-473.
259. Vandesteen G. et al. Clinical, microbiological and immunological studies of a family with a high prevalence of early-onset periodontitis. //J Periodontol 1984;55:3:159-169.
260. Van-Dyke T. Role of the neutrophil in oral disease: receptor deficiency in leukocytes from patients with juvenile periodontitis. // Rev Infect Dis 1985;7:3:419-425.
261. Van-Dyke T., Levine M., Genco R. Neutrophil function and oral disease. //J Oral Pathol 1985;14:2:95-120.
262. Vincent J., Suzuki J., Falkler W., Cornett W. Reaction of human sera from juvenile periodontitis, rapidly progressive periodontitis, and adult periodontitis patients with selected periodontopathogens. // J Periodontol 1985; 56:8:464-469.
263. Walsh L.J. Mast cells and oral inflammation. // Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(3): 188-198.
264. Watanabe K. et al. Analysis of neutrophil chemotaxis and CD11b expression in pre-pubertal periodontitis. // J Dent Res 1991;70:2:102-106.
265. White P. et al. Molecular characterization of an outer membrane protein of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* belonging to the OmpA family. // Infect Immunol 1998; 66:1:369-372.
266. Williams B., Ebersole J., Spektor M., Page R. Assessment of serum antibody patterns and analysis of subgingival microflora of members of a family with a high prevalence of early-onset periodontitis. // Infect Immunol 1985; 49:3:742-750.
267. Wilson M., Zambon J., Suzuki J., Genco R. Generalized juvenile periodontitis, defective neutrophil chemotaxis and *Bacteroides gingivalis* in a 13-year-old female. A case report // J Periodontol 1985;56:8:457-463.
268. Wilson M., Hamilton R. Immunoglobulin G subclass response of juvenile periodontitis subjects to principal outer membrane proteins of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. // Infect Immunol 1995; 63:3:1062-1069.

269. Wilson M., Henderson B. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* relevant to the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. // *FEMS Microbiol Rev* 1995; 17:4:365-379.
270. Wilson M., Bronson P. Opsonization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by immunoglobulin G antibodies to the O polysaccharide of lipopolysaccharide. // *Infect Immunol* 1997; 65:11:4690-4695.
271. White D.J. et al. A 24-Hour Denial Plaque Prevention Study with a Stannous Fluoride Dentifrice Containing Hexametaphosphate. // *J Contemp Dent Pract.* 2006; 7(3): 1-11.
272. White D.J., Kozak K.M., Barker M.L. Antiplaque Efficacy of Combined Chemotherapeutics. // *J Dent Res.* 2007; 86 (Spec Iss): Abstract 1072.
273. White D.J. Effect of a Stabilized Stannous Fluoride Dentifrice on Plaque Acid (Toxin) Production. // *J Clin Dent.* 2007; 18(1): 21-4.
274. Wilder RS, et al. Gingivitis and periodontitis in adults: Classification and dental treatment. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed Sept. 10, 2008.
275. Wilton JM, Johnson NM, Curtis MA. Specific antibody responses to subgingival plaque bacteria as aids to the diagnosis and prognosis of destructive periodontitis. // *J Clin Periodontol* 1991; 18 (1): 1-15
276. Wu C.D., Savitt E.D. Evaluation of the safety and efficacy of over-the-counter oral hygiene products for the reduction and control of plaque and gingivitis. // *Periodontol.* 2000. - 2002. - 28. - p. 91-105.
277. Yamamoto S. et al. Anti-proliferative capsular-like polysaccharide antigen from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* induces apoptotic cell death in mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells. // *J Dent Res* 1999; 78:6:1230-1237.
278. Yang Y., Ilou L., Chang W. Polymorphonuclear neutrophil chemotaxis in Chinese patients with post-juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis. // *J Form Med Ass* 1993; 92:7:643-648.
279. Yonemura T. Phagocytosis, intracellular killing and interleukin 1 production of polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. // *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi* 1989; 31:2:403-423.
280. Zafiropoulos G. et al. Investigation of the PMN chemotaxis in periodontal disease. // *Dtsch Zahn Mund Kiefer Zentralbl* 1991; 79:1:15-22.
281. Zafiropoulos G. et al. Humoral antibody responses in periodontal disease. // *J Periodontol* 1992; 63:2:80-86.
282. Zambon J. et al. Studies of leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* using the promyelocytic HL-60 cell line. // *Infect Immunol* 1983; 40:1:205-212.