

**КЫРГЫЗСКО – РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Б. Н. ЕЛЬЦИНА**

На правах рукописи
УДК 616.31:615.831.7

СУБАНОВА АЗИРА АЗИСОВНА

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИОКСИДАНТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**

14.03.11 — восстановительная медицина, спортивная медицина и лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Белов Г. В. доктор медицинских наук, профессор, академик МАН, РАЕ

Шаяхметов Д. Б.
доктор медицинских наук, доцент,

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	4-4
ВВЕДЕНИЕ	5-10
ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11-36
1.1 Современные представления об эпидемиологии и патогенезе заболеваний тканей пародонта	11-15
1.2 Лечебная эффективность природных антиоксидантов	15-35
1.3 Анализ потребности населения Кыргызстана в ортопедическом лечении на фоне распространенности заболеваний зубочелюстной системы.....	35-36
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37-48
2.1 Материалы и методы доклинических исследований стоматологического средства «Витар»	37-40
2.2 Методы определения острой и хронической токсичности	41-43
2.3 Методы определения аллергенного и местно–раздражающего действия	43-44
2.4 Методы экспериментального моделирования пародонтита с применением стоматологического средства «Витар» и в сравнении с зубным эликсиром «Кирславин»	45-47
2.5 Методы клинического исследования	47-48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49-74
3.1 Разработка и физико-химические свойства стоматологического средства «Витар»	49-53
3.2 Результаты исследований острой и хронической токсичности	54-61
3.3 Результаты исследований аллергенного и местно – раздражающего действия.....	62-65

3.4 Сравнительное исследование эффективности стоматологического средства «Витар» и зубного эликсира «Кирславин» при лечении экспериментального пародонтита	65-72
3.5 Оценка эффективности лечения, осложненного хронического катарального гингивита с применением DENOVA Oral BIO-Complex	72-74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75-75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76-76
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	77-96
ПРИЛОЖЕНИЯ	96-103

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БАВ – биологически активные вещества
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- DENOVA Oral BIO-Complex – DENOVA OBC
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗП – заболевания пародонта
- ИГ – индекс гигиены
- ИК – индекс кровоточивости
- ЛСПП – лекарственные средства природного происхождения
- ЛС – лекарственные средства
- ОТ – острая токсичность
- ОИ – окислительный индекс
- ПОЛ – перекисное окисления липидов
- ППП – препараты природного происхождения
- СОПР – слизистая оболочка полости рта
- СС – стоматологическое средство
- СОД – супероксиддисмутаза
- САТ – каталаза
- ХГКГ – хронический генерализованный катаральный гингивит
- ХГП – хронический генерализованный пародонтит
- ХТ – хроническая токсичность
- ХП – хронический пародонтит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Пародонтит является одним из самых распространенных заболеваний полости рта. Его мировая распространенность среди взрослого населения достигает 98 %, в возрастной группе 15-19 лет от 55 % до 99 %, в группе 35-44 лет от 65 % до 98 %. В Российской Федерации распространенность заболевания среди взрослого населения составляет 82 % [Л. Ю. Орехова, М. В. Осипова, 2018]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность заболеваний тканей пародонта среди населения Кыргызской Республики составляет 87 %, причем наибольшие показатели отмечаются в возрастной группе 35-44 лет [Н. Ж. Кыдыкбаева, 2020]. Результаты проведенных научных исследований, выполненных в условиях высокогорья Кыргызской Республики, показали, что степень тяжести заболеваний тканей пародонта у жителей высокогорных районов на 20 % выше. Которая взаимосвязана с гипоксией тканей, изменением окислительно-восстановительного потенциала и замедлением кровотока [Л. Б. Сабурова, 1981].

В этиопатогенезе заболеваний тканей пародонта важную роль играют микробный фактор, нарушение баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ/АОЗ) в слюне, а также нарушения местного и общего иммунитета [И. А. Бутюгин, 2014; Л. М. Цепов, 2015; И. Н. Усманова, 2015].

Полиэтиологичность заболевания определяет многообразие методов лечения и диктует условия, при которых комплексность и индивидуальный подход являются основными факторами, обеспечивающими благоприятный исход лечения. Необоснованный подход к лечению обычно приводит к прогрессированию патологического процесса и значительному снижению функциональных возможностей зубочелюстной системы. Современный терапевтический подход включает местную обработку антисептическими средствами, применение антибиотиков, коррекцию нарушенных процессов ПОЛ, использование регенераторных средств и физиотерапевтических методов лечения.

В связи с развитием резистентности микроорганизмов к некоторым антибиотикосодержащим препаратам все чаще для восстановительного лечения заболеваний тканей пародонта применяются натуральные средства минерального и растительного происхождения.

Применение препаратов природного происхождения в общем не нарушают баланс микрофлоры полости рта и не имеет значимых побочных эффектов [Е. И. Гончарова, 2012; S. Aspalii, 2014; B. R. Chandra Shekar, 2015]. Учеными Кыргызстана за последние десятилетия запатентовано более 10 стоматологических составов на основе природных антиоксидантов, таких как «Кирславин», «Фломираль», «Аплидонт» и другие, которые обладают доказанными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Выполненная диссертационная работа посвящена доклиническому исследованию и клинической апробации запатентованного состава стоматологического средства «Витар» и определению лечебной эффективности антиоксидантов природного происхождения в составе комплексного средства гигиены DENOVA Oral DIO-Complex.

Проведенный информационный анализ существующих научных исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на значительное количество работ по применению отдельных лекарственных растений в стоматологической практике, разработка составов с целью производства являются недостаточными, что стало основанием для определения цели и задач работы.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. В рамках выполнения научно-исследовательской работы, согласно договору о научном сотрудничестве № 09-2017 от 11.10.2017 г., с Израильской компанией ELITE PROJECTS 1998 и образовательным центром International Educational Centre, в лице генерального директора Gabriel Mark Khavin (г. Маалот), проводились совместные научные исследования по

определению лечебной эффективности антиоксидантов природного происхождения в составе комплексного средства гигиены DENOVA Oral BIO-Complex при восстановительном лечении заболеваний тканей пародонта. Полученные результаты были отражены в совместных международных научных публикациях.

Цель исследования. Обосновать и экспериментально подтвердить эффективность разработанного стоматологического средства «Витар», а также оценить клиническую эффективность антиоксидантов природного происхождения в составе DENOVA Oral BIO-Complex при восстановительном лечении хронического катарального гингивита.

Задачи исследования:

1. Изучить и систематизировать сведения о природных лечебных ресурсах Кыргызстана, пригодных для создания стоматологических средств.
2. Разработать состав и технологию изготовления стоматологического средства «Витар» на основе выбранных природных компонентов.
3. Провести доклинические исследования разработанного средства «Витар», включая оценку его токсичности, аллергенности и местно-раздражающих свойств, а также экспериментальное моделирование пародонтита.
4. Оценить клиническую эффективность природного антиоксидантного гигиенического средства DENOVA Oral BIO-Complex при восстановительном лечении хронического катарального гингивита.

Научная новизна полученных результатов:

1. Разработано и запатентовано стоматологическое средство «Витар» (пат. КР № 1796), а также композиции «Артокан» (пат. КР № 2050) и «Пропакан» (пат. № 2074).
2. В ходе доклинических исследований впервые установлены токсикологическая безопасность, отсутствие аллергенного и местно-раздражающего действия средства «Витар».

3. Экспериментально подтверждена эффективность «Витар» при моделировании пародонтита, что свидетельствует о его лечебном эффекте.

4. Впервые доказана эффективность антиоксидантного средства DENOVA Oral BIO-Complex при восстановительном лечении хронического катарального гингивита.

Практическая значимость полученных результатов.

На разработанное стоматологическое средство «Витар» получен патент Кыргызской Республики. Изготовлен опытно-промышленный образец разработанного средства для проведения доклинических исследований. Ожидаемый результат связан с запуском промышленного производства средства, которое может обеспечить эффективное и экономически доступное лечение воспалительных заболеваний тканей пародонта в условиях массового амбулаторного приема в стоматологических поликлиниках, отделениях и кабинетах.

Впервые в стоматологическую практику Кыргызстана внедряется современное средство гигиены для ухода за зубами и полостью рта DENOVA Oral BIO-Complex, эффективно используемый в более чем 25 стран мира. Применение антиоксидантных средств в лечении и профилактике заболеваний тканей пародонта способствует снижению воспаления, поддержанию ремиссии, а также повышает эффективность профилактических мер.

Экономическая значимость полученных результатов.

Разработка состава стоматологического средства с научным обоснованием и возможностью промышленного производства позволит снизить затраты на лечение заболеваний полости рта и обеспечить конкурентоспособность на рынке ЕАЭС. Возможность самостоятельного применения пациентами уменьшает потребность в частых визитах к врачу стоматологу и значительно снижает общие расходы на лечение.

Включение антиоксидантного средства DENOVA Oral BIO-Complex в комплексную терапию значительно уменьшает частоту рецидивов и повышает эффективность восстановительного лечения.

Использование антиоксидантов природного происхождения повышают экономическую эффективность стоматологической помощи.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Доклинические исследования стоматологического средства «Витар», достоверно подтвердили отсутствие токсических, аллергенных и местно-раздражающих эффектов, выявили лечебную эффективность при экспериментальном моделировании пародонтита.

2. Клинические исследования антиоксидантного средства DENOVA Oral BIO-Complex в составе комплексной терапии хронического катарального гингивита показали его выраженные противовоспалительные свойства и целесообразность применения в восстановительном лечении.

Личный вклад соискателя.

Соискатель является автором 3 стоматологических средств и 1 способа лечения, направленных на восстановительное лечение заболеваний тканей пародонта.

Развивает международное научно-исследовательское сотрудничество с Израильским образовательным центром DENOVA по вопросам изучения эффективных фитопрепаратов.

Выражаем благодарность президенту Международного образовательного центра DENOVA, Израиль. г. Маалот, автору и разработчику препаратов из природных компонентов, консультанту клинических и лабораторных исследований в медицинских высших образовательных учреждениях господину Gabriel Mark Khavin, за вклад в развитие науки и медицинского образования.

Апробации результатов исследования. Основные результаты научно-исследовательской работы были представлены на следующих международных научно-практических конференциях: V Международная научно-практическая

конференция «Актуальные вопросы современной медицины», г. Екатеринбург, 11 марта 2018 г., V Международной научно-практической конференции «Естественные науки и медицина: теория и практика», г. Новосибирск, октябрь 2018 г.

Внедрение результатов исследований. Результаты научной работы внедрены: в образовательный процесс на кафедре терапевтической стоматологии КРСУ им. Б. Н. Ельцина, в клиническую практику городской стоматологической поликлиники № 2; в лечебную деятельность ОсОО «Стоматология», безвозмездно передана в промышленное производство ОсОО «Арония-Фарм», г. Бишкек., для клинических исследований в многочисленных группах пациентов и регистрации запатентованного стоматологического средства «Витар».

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертационной работы опубликовано 13 печатных работ, включая: 5 статей в научных изданиях, рекомендуемых Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики, 4 публикации в зарубежных научных изданиях, 4 патента на изобретения, зарегистрированных в Государственном реестре изобретений Кыргызской Республики.

Во всех публикациях отражены основные положения, результаты и научно-теоретические выводы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 103 страницах, содержит: введение, обзор литературы, материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, практические рекомендации, список использованной литературы и приложений. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 13 рисунками и 7 приложениями. Библиографический список включает 141 источник, из них: 105 на русском языке, 36 работы иностранных авторов.

ГЛАВА 1.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления об эпидемиологии и патогенезе заболеваний тканей пародонта

Заболевания пародонта (ЗП) занимают ведущее место среди стоматологических патологий и является одной из актуальных медико-социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения, значительная часть населения мира старше 30 лет страдает пародонтитом различной степени тяжести. При этом тяжелые заболевания с глубиной пародонтальных карманов 6 мм и более наблюдаются у 10-15 % пациентов [21, с. 295; 107, р. 363; 131, р. 15].

Современные представлений в области эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта свидетельствуют о том, что этиология и механизмы развития данных патологий являются многокомпонентными и до конца не изученными. Длительные воспалительные процессы могут приводить к потере зубов, что существенно снижает функциональные возможности зубочелюстной системы [29, с.118, 84, с. 154].

Патологические изменения в тканях пародонта возникают в условиях, когда жевательная нагрузка превышает адаптационные возможности ткани пародонта. Следует учитывать, что ткани пародонта адаптируются не только к механическим, но и к микробным воздействиям. Важно учитывать данные

факторы при ортодонтическом лечении, иначе у 32-50 % пациентов могут развиваться осложнения [17, с. 32; 51, с. 4].

Одним из основных причин развития воспалительных процессов в тканях пародонта является микробный фактор. В связи с появлением в последние десятилетия антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, все чаще в восстановительном лечении и профилактике заболеваний пародонта применяются природные лечебные средства. Использование природных антибактериальных и противовоспалительных компонентов рассматриваются как направление, позволяющее снизить риск побочных эффектов и устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам [23, с. 158].

По данным исследований, средний интервал от интактного пародонта до развития хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ) составляет 2,4 месяца. Переход от ХГКГ и хроническому генерализованному пародонтиту (ХГП) легкой степени происходит в среднем за 13,5 лет, прогрессирование до средней степени за 9,8 лет, а до тяжелой формы за 3,1 года. Для минимизации прогрессирования ЗП существует необходим пожизненный контроль гигиены полости рта [59, с. 51, 55; 121, с. 152].

Часто высокие показатели ЗП наблюдаются в группах с низким социально -экономическим статусом и ограниченным доступом к стоматологической помощи. Однако результаты исследований взрослого населения Северной Италии показали, что распространенность ЗП не всегда зависит от социально-экономического статуса [124, р. 789; 134, р. 346].

Результаты профилактических осмотров населения Кыргызстана (2008-2018 гг.) показали, что 59,0 % обследованных имели заболевания полости рта, из которых 67 % получали своевременное лечение. Охват профилактического осмотра составил 13 % населения, что подчеркивает необходимость повышения качества стоматологической помощи, внедрения комплексного подхода к лечению, совершенствования диспансерного учета и реализации профилактических программ ЗП [50, с. 34; 34, с. 211].

Наблюдается увеличение стоматологических заболеваний среди детского населения, не имеющие тенденции к снижению, что свидетельствует о необходимости оптимизации профилактических мер [102, с. 30].

Были проведены профилактические осмотры школьников 12 и 15 лет по 100 детей в каждой группе, в трех школах города Бишкека. Во II группе обследование дополнялось модифицированным анонимным анкетированием с использованием карт и вопросников ВОЗ 2013 года. По результатам исследования, количество детей, нуждающихся в неотложном лечении, варьировало от 30 % до 50 %. Полученные данные по кровоточивости десен, измеренной по методике ВОЗ, показали: в первой группе составило 39 %, во второй 49 % [100, с. 88].

В условиях глобального загрязнения окружающей среды химическими соединениями наблюдается влияние этих факторов на активно растущие ткани челюстно-лицевой области у детей. Из 1120 школьников, у 1061 (94,7 %) выявлены нарушения здоровья полости рта, при этом болезни пародонта составляют 45,6 % от общего числа выявленных заболеваний [7, с. 49].

Существует тесная связь между поражением тканей пародонта и нарушением функционирования других органов и систем организма.

Амбулаторный прием стоматологических пациентов часто проходит на фоне сопутствующих хронических заболеваний, при этом без предварительного обследования бывает затруднено [46, с. 145], в такой ситуации особенно важно внимательно оценивать общее состояние здоровья пациента и связанные с ним показатели.

Пародонтиты различной степени тяжести часто встречаются у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В пародонтальных карманах таких пациентов количество анаэробных микроорганизмов может достигать 70-80 %, тогда как в норме оно не превышает 20-30 %. Поражение пародонта при заболеваниях ЖКТ наблюдается в 86,7 % пациентов. Более высокая частота ЗП отмечается у больных инфицированных *Helicobacter pilory*. Поэтому таким

пациентам необходим диспансерный учет у стоматолога и гастроэнтеролога [36, с. 67; 25, с. 84; 49, с. 7].

Рекомендовано эффективное восстановительно-реабилитационное лечение язвенной болезни желудка с применением гальваногрязелечения с питьем минеральной воды [16, с. 109].

Была установлена взаимосвязь между ЗП и состоянием сердечной мышцы: у 82,4 % пациентов с инфарктом миокарда и 72,2 % с ишемической болезнью сердца были диагностированы пародонтиты различной степени тяжести. Также выявлена связь между уровнем липидов в сыворотки крови и состоянием тканей пародонта у пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца [126, р. 910; 116, р. 145].

У пациентов с ревматоидным артритом в соединительной ткани суставов выявлены бактерии *Porphyromonas gingivalis*, также присутствующие в пародонтальных карманах. При сравнительном анализе форм пародонтитов с потерей альвеолярной костной ткани наиболее тяжелые случаи отмечались у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени [117, р. 454; 110, р. 139].

ЗП часто диагностируются при нарушениях функционирования эндокринных желез, особенно при сахарном диабете II типа они выявляются у 95 % обследованных. Также ЗП широко распространены среди пациентов с гипофункцией слюнных желез [8, с. 24; 101, с. 113].

По эпидемиологическому анализу энтеробиоза населения г. Бишкек за 2014-2019 годы на 1000 обследованных в среднем выявлено 49,7 случаев заболевания. Продукты жизнедеятельности возбудителей энтеробиоза отрицательно влияют на иммунитет [103, с. 14] и могут значительно способствовать развитию различных патологий организма, в том числе ЗП.

Заболевания пародонта являются широко распространенной медико-социальной проблемой с многофакторной этиологией. Высокая заболеваемость наблюдается в различных возрастных и социальных группах, при этом ЗП тесно

связаны с соматическими заболеваниями, такими как диабет, болезни ЖКТ и сердечно-сосудистые патологии.

Актуальна необходимость комплексного подхода к профилактике, диагностике и лечению с учетом индивидуальных особенностей пациента и сопутствующих заболеваний. Регулярные профилактические осмотры и мотивация пациентов играют ключевую роль в сохранении здоровья зубочелюстной системы и предупреждения прогрессирования ЗП.

1.2 Лечебная эффективность природных антиоксидантов

В современной практической медицине применяются более 17000 лекарственных средств, из которых около 40 % содержат растительные лекарственные компоненты. Учитывая важность этого вопроса, ВОЗ разработала стратегию по традиционной медицине на период 2014 - 2023 гг. [39, с. 114; 141, с.76].

По данным Международного союза охраны природы (IUCN) описано около 320 тысяч видов растений, из них которых примерно 20 000 составляют лекарственные растения [42, с. 453]. В современной стоматологической практике с доказанной лечебной эффективностью применяются препараты на основе растительного сырья, такие как кирславин, ротокан, хлорфиллипт и другие.

В связи учащением случаев аллергических реакций, по прогнозам ВОЗ, в будущем доля препаратов из лекарственного растительного и животного сырья может достигнуть 60 % от общего объема лекарственных средств [9, с. 189].

В современной медицине препараты на растительной основе становятся все более актуальными и применяются в виде настоев, отваров, экстрактов и других форм. В стоматологической практике широко используются экстракты календулы, ромашки, коры дуба, крапивы и других растений. Фитохимические соединения фитопрепаратов активно воздействуют как на грамположительные,

так и на грамотрицательные бактерии. На основе результатов систематического анализа была разработана структурная модель новых методов лечения с применением фитотерапии и физиотерапии [19, с. 205; 12, с. 68].

При легких функциональных нарушениях для восстановительного лечения часто рекомендуют ППП. В практической стоматологии применяются лекарственные растения, такие как цветки ромашки, зверобой, корень лопуха, мелисса лекарственная, листья шалфея и др. [31, с. 182].

Для лечения воспалительных заболеваний пародонта широко применяются антисептические препараты. Однако многие из них, уничтожая микроорганизмы в полости рта, одновременно замедляют процессы заживления. По этой причине в пародонтологии активно разрабатываются новые методы лечения с применением натуральных ППП.

На основе базы данных Института биологии Национального автономного университета Мексики собраны лекарственные растения, издавна используемые для лечения заболеваний полости рта и обладающие противовоспалительными свойствами, для последующего экспериментального и клинического изучения. В ходе *in vitro* исследований была выявлена антибактериальная активность 343 видов лекарственных растений. Эти растения рекомендованы к применению при развитии резистентности микроорганизмов к химически синтезированным ЛС [120, р. 1998; 109, р. 264; 115, р. 889].

Современная биофармакология изучает химическую структуру природных антиоксидантов и их механизмы действия, что способствует разработке инновационных препаратов для целенаправленного лечения различных заболеваний. Фитоадаптогены повышают устойчивость организма к неблагоприятным условиям внешней среды, обеспечивая переход к более стабильному уровню регуляции и системный характер лечебного действия [81, с. 51; 20, с. 29].

Учеными Кыргызстана запатентовано более 10 стоматологических лечебно-профилактических средств, созданных на основе местных природных лечебных ресурсов. Среди них зубные пасты «Тимьяновая» и «Чон-Туз» [54, с. 55; 56, с. 8], зубные эликсиры «Аскарбон», «Фломираль» и «Кирславин» [76, с. 5; 55, с. 7; 57, с. 8], а также средства для ухода за полостью рта и зубами «Аплидонт» и «Дихломет» и др. [61, с. 5; 64, с. 38]. Кроме того, разработаны стоматологические средства для профилактики и поддерживающей терапии воспалительных заболеваний полости рта «Артокан» и «Пропакан» [73, с.10; 74, с.7].

Кыргызстан богат природными лечебными ресурсами: на его территории насчитывается более 100 месторождений минеральных вод и 16 месторождений иловых и торфян-иловых лечебных грязей. Эти ресурсы активно используются в составе восстановительного лечения, направленного на укрепление здоровья человека [10, с. 12].

Учитывая мультиморбидность и возрастные изменения у пожилых пациентов с ХГП, в комплексное лечение включают природные и преформированные физические факторы вместе с рациональной фармакотерапией. Это подход обеспечивает более выраженное восстановление иммунного и метаболического статуса по сравнению со стандартной терапией [104, с. 96].

В стоматологической практике широко применяются следующие ППП как: стомафит (экстракт), пародонтоцид (гель, спрей, зубная паста, ополаскиватель), коллагеновая пластина Farmadont (пластины), 10 % масла нима с повязкой Сое-Рак (пародонтальный чип), 2 % гель на основе цельной куркумы, гомеопатическое средство Траумель-С (мазь), алоэ вера (гель), зеленый чай (экстракт), прополис (экстракт) и др. [5, с. 41].

Развитие современных представлений об антиоксидантах и антиоксидантной терапии позволяют эффективно использовать существующий арсенал лекарственных препаратов с антиоксидатными свойствами, а также

разрабатывать новые инновационные ППП. Эти средства выступают в роли поставщиков химических соединений, необходимых организму для коррекции и регуляции собственных биохимических процессов [44, с. 15; 85, с. 194].

Запатентованное СС «Витар» представляет собой спиртовой экстракт, созданный на основе следующих лекарственных растений: мускатного шалфея, цветков аптечной ромашки, корней лопуха, семян темных сортов винограда и зеленого чая при определенном соотношении компонентов [71, с. 8].

Основным действующим компонентом запатентованного средства являются корни репейника (большого лопуха), который широко применяется как в народной, так и в практической медицине. По результатам ранее проведенных исследований активных компонентов этого лекарственного растения были выявлены следующие свойства: противовоспалительные, противоопухолевые, антиоксидантные, иммуномодулирующие, гиполипидемические, гипогликемические, радиопротективные, гепатопротективные и пребиотические [127, р. 960].

Корни лопуха (*Arctium lappa* L.), используются как пищевая добавка в хлебобулочных изделиях в странах Азии и Европы. Добавление 10 % муки из корней лопуха в печенье значительно увеличивает содержание олигосахаридов и усиливает пребиотические свойства. В перспективе ожидается рост агрономической значимости растения в мировом производстве корнеплодов. Основные фитохимические компоненты корней лопуха: цинарин, кверцетин, лигнаны, хлорогеновая кислота и пребиотические волокна, обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и гиполипидемическим действием.

Содержание фенольных соединений в 100 г: арктигенин-1,27 мг, кофейная кислота 2,18 мг, хлорогеновая кислота 0,68 мг, кверцетин 1,82 мг; в культивируемых растениях эти показатели выше на 50 %. Эксперименты показали гастропротекторное действие корней лопуха, повышение уровня тестостерона и снижение массы тела при ожирении у самцов крыс [118, р. 6].

Из корней *Arctium lappa* L., вар. *Herkules* (лопух) был выделен низкомолекулярный фруктофуран инулинового типа с доказанным противокашлевым эффектом [108, р. 140].

Семена лопуха содержат новоарктиин, хлорогеновые и 3,4,5-дикаффеоилхиновые кислоты, арктигенин, 3,4,5-дикаффеоилхиновые кислоты, арктигнан D, изолаппаол, матаирезинол, арктиин и лаппаол. Из листьев выделены гликозиды кемпферола, кверцетина и эфир кофейной кислоты. Маслянные настои листьев лопуха применяется как эффективное косметическое средство для ухода за волосами [138, р. 349; 95, с. 9].

Проведенные исследования показали, что пектины из корней лопуха (*Arctium lappa* L.) и корней одуванчика (*Taraxacum officinale* Wigg.) обладают важными практическими свойствами. Они формируют комплексы с тяжелыми металлами и способствуют их выведению из организма [65, с. 22].

Настойка из корней лопуха относится к VI классу нетоксических веществ. Они содержат пектиновые полисахариды, способные выводить из организма тяжелые металлы, как свинец, кобальт, ртуть, цинк, молибден и др. Настойка также обладает выраженными противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами [48, с. 71].

В ряде стран мира лопух используют как пищевое растение: корни применяют в кулинарии и для производства хлебобулочных изделий. В народной медицине Индии лопух применяется как средство для очищения всего организма. Семена лопуха используются как мочегонное и кровоочистительное средство, а длительное применение оказывает омолаживающее действие.

Вторым компонентом изучаемого средства является экстракт из семян темных сортов винограда содержащий БАВ с противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими, антитромботическими и противоастматическими свойствами [33, с. 86].

Экспериментальные исследования проантоцианидов виноградных косточек на самцах крыс линии Wistar показали значительное уменьшение проявлений окислительного стресса за счет связывания активных форм кислорода, которые считаются медиаторами повреждения клеток [128, p. 80; 123, p. 210].

В состав третьего компонента изучаемого средства, зеленого чая входят около 300 активных фитохимических соединений с биологической активностью, применяемых для профилактики различных заболеваний. Их выделяют в три основные группы веществ: алкалоиды пуриновой группы, дубильные вещества и флавоноиды. Высушенные листья содержат эти соединения в более высокой концентрации, чем свежие [3, с. 59].

Экспериментальное исследование 56-дневной диеты на лабораторных крысах выявило антиоксидантную эффективность зеленого чая. В рацион вводили функциональный напиток, обогащенный катехинами и эпигаллокатехина-3-галлатом (ЭГКГ), в условиях нормального и повышенного холестерина, высокого уровня сахарозы и их сочетания. Результаты показали, что активные соединения зеленого чая улучшают состояние при гипергликемии, гиперхолестеринемии и ожирении, способствуют нормализации капиллярного кровотока, белкового обмена и повышают активность антиоксидантных ферментов [125, p. 8].

Катехины зеленого чая обладают широким спектром биологической активности, включая антиоксидантное, противовоспалительное, цитопротекторное, иммуностимулирующее, антигистаминное, капилляроукрепляющее, антибактериальное, противоопухолевое и радиопротекторное действие.

Четвертым компонентом запатентованного средства являются листья шалфея (*Salvia officinalis*), обладающие широким спектром терапевтических свойств. Из листьев получают растительный антибиотик сальвин, обладающий вирусостатическим, вяжущим и противовоспалительным действием,

эффективный при заболеваниях полости рта. Спиртовые настойки шалфея мускатного, разведенные водой, широко применяются для полосканий и аппликаций слизистой оболочки рта при воспалительных процессах. Из листьев *Salvia divinorum* выделен психоактивный галлюциноген «Сальвинорин А», влияющий на ЦНС. Он применяется для профилактики и лечения неврологических расстройств исключительно под строгим медицинским контролем из-за выраженного психоактивного действия. Настои и отвары шалфея внутрь только после консультации с врачом, так как растение содержит БАВ с системным действием. Противопоказания: индивидуальная непереносимость, аллергия, беременность, грудное вскармливание, возраст до 5 лет, заболевания женской мочеполовой, нервной и выделительной систем.

Цветки ромашки аптечной (*Chamomilla recutita*) пятый компонент запатентованного средства. Ультрафиолетовая спектрометрия выявила наличие флавоноидов, эфирных масел, кумаринов, моно – и олигосахаридов, пектинов, аминокислот, аминоспиртов (холина) и сесквитерпенового лактона матрицина. Хамазулен, получаемый из цветков ромашки, используется как БАВ, применяемым для ускорения регенерации тканей и уменьшения воспаления.

Минеральный состав цветков ромашки аптечной свидетельствует о высоком содержании макро- и микроэлементов, что подтверждает их биологическую ценность. Содержание минеральных веществ (в мг/100 г сухого сырья) составляет: цинк (Zn) - 2,82, свинец (Pb) - 0,02, магний (Mg) - 160,0, натрий (Na) - 87,3, железо (Fe) - 30,94, медь (Cu) - 39,43, калий (K) - 715,0, кальций (Ca) - 597,2, кадмий (Cd) - 0,01, мышьяк (As) - следы, ртуть (Hg) - следы и фосфор (P) - следы. При анализе количественного состава БАВ ромашки с использованием различных экстрагентов установлено, что наиболее эффективным экстрагентом является вода. Выход водного экстракта составляет 31,0 что является максимальным значением среди всех исследованных экстрагентов [37, с. 24].

Экстракты ромашки аптечной широко применяются в фармацевтической и косметической промышленности благодаря противовоспалительным, антисептическим и заживляющим свойствам. Входят в состав препаратов: ротокан, камилозид, алором и ромазулан, а также комбинированных стоматологических средствах Камистад-гель и Метрогил Дента, используемых при гингивитах, стоматитах и пародонтитах. В косметической промышленности экстракты ромашки входят в состав зубных паст, лосьонов, кремов, шампуней, ополаскивателей и других средств гигиены и ухода за кожей и волосами.

Субстратами свободнорадикальных реакций на биомембранах клеток являются ненасыщенными жирные кислоты (основные компоненты фосфолипидов), нуклеиновые кислоты и белки. В норме концентрация свободных радикалов регулируются антиоксидантной системой, обеспечивающий аутостабилизацию и защиту клеток. При превышении допустимого уровня развивается оксидативный стресс, вызывающий необратимые повреждения и способствующие развитию воспалений, атеросклероза, нейродегенеративных и других заболеваний. Для коррекции свободно-радикального дисбаланса применяют антиоксиданты, наиболее эффективные из которых альфа-токоферол (витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С). Оценку активности свободных радикалов и продуктов окислительного стресса проводят с использованием методов: электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР), хемилюминесценции (ХЛ), спектрофотометрии и других современных аналитических методик [38, с. 20].

В патогенезе пародонтитов важную роль играет активация процессов ПОЛ как на системном уровне, так и локально в слюне и тканях пародонта. Развитие окислительного стресса при этом приводит к повреждению клеточных мембран, нарушению структуры и функции биомолекул, а также активации воспалительных процессов [52, с 13; 122, р. 2697], окислительные повреждения, обусловленные накоплением активных форм кислорода и нарушением

антиоксидантной защиты, способствуют деструкции тканей пародонта, нарушению микроциркуляции и усилению воспалительных реакций, что усугубляет течение заболевания.

Оксидативный стресс рассматривается как пусковой механизм в этиологии и патогенезе заболеваний полости рта и зубов. Он вызывает нарушение антиоксидантного баланса организма, сопровождающееся снижением активности ключевых антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы. Это, в свою очередь, способствует усилению воспалительных процессов и может приводить к резорбции костной ткани челюсти, характерной, например, для пародонтита. В экспериментальной модели пародонтита, созданной путем перевязки двух коренных зубов у лабораторных крыс, было установлено значительное снижение активности СОД и каталазы в тканях пародонта. Отмечается, что чем дольше сохраняется воспаление, тем ниже активность антиоксидантной системы [1, с. 155], что указывает на ее истощение при хроническом течении заболевания.

Свободно-радикальная теория патологии получила широкое признание в современной медицине. Согласно этой концепции, повреждение клеток происходит под действием активных форм кислорода (АФК), особенно на фоне истощения резервов антиоксидантной системы организма. Основными мишенями АФК являются липидные компоненты клеточных мембран, а также белки и нуклеиновые кислоты, что приводит к нарушению структурной целостности клеток и активации патологических процессов. Ключевую роль в нейтрализации свободных радикалов и удалении органических перекисей имеют антиоксидантные ферменты, включая: СОД, каталазу, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы. Эти ферменты обеспечивают многоуровневую антиоксидантную защитную систему, обеспечивающую стабильность биополимеров и предотвращающую развитие свободно-радикальных повреждений тканей. После операции по удалению опухоли

яичников и матки у женщин 25-50 лет, в сыворотке крови наблюдалось снижение СОД на 12 % [22, с. 342; 105, р. 141].

Ферменты ускоряют биохимические реакции, включая нейтрализацию свободных радикалов. При избытке активных формах кислорода возникает дефицит антиоксидантных ферментов, что приводит к оксидативному стрессу. Его коррекция возможна с помощью микроэлементов (цинк, медь, селен, марганец), необходимых для их работы, в пределах физиологических норм.

Экзогенные антиоксиданты поступают с пищей, богатой флавоноидами, полифенолами, витаминами С и Е, каротиноидами и другими биологически активными веществами (клюква, черника, смородина, виноград, чернослив, облепиха и др.). Они нейтрализуют свободные радикалы, укрепляют сосуды и поддерживают метаболический баланс. При назначении антиоксидантной терапии рацион пациента следует учитывать и при необходимости включать эти продукты как естественный источник антиоксидантов.

Антиоксиданты снижают активность свободнорадикального окисления, нейтрализуя свободные радикалы за счет обмена своего атома водорода на кислород свободных радикалов. Антиоксиданты, как природного, так и синтетического происхождения, имеют подвижный атом водорода, в связи с наличием в молекуле нестойкой связи с углеродом (С-Н) или серой (S-H). В результате взаимодействия со свободными радикалами антиоксидант превращается в собственный малоактивный радикал, не способный к продолжению цепи, тем самым предотвращая дальнейшее окислительное повреждение биомолекул [132, р. 24; 137, р. 243].

В экспериментальных исследованиях, основанных на инфицировании лабораторных крыс бактериями *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*, отмечалось пятикратное повышение ОИ в 5 раз по сравнению с контрольной группой [130, р. 145].

Были проведены экспериментальные работы по изучению изменений липидных спектров, вызванных воздействием некурительного табака (насвая),

на 100 лабораторных крыс-самцов в возрасте 1,5-2 месяцев и массой тела 180-250 г (по 50 животных в каждой группе). Лабораторный анализ крови в опытной группе выявил значительное увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме, повышение уровня триглицеридов, а также липопротеинов низкой плотности, что рассматривается как фактор риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [11, с. 346].

Пищевая добавка куркумин рассматривается как эффективное средство с иммуномодулирующим действием при ревматоидном артрите, а также как антибактериальная и противовоспалительная добавка, применяемый в профилактике и терапии ЗП. Установлено, что бактерия *Porphyromonas gingivalis* способна вызывать развитие аутоиммунного артрита в условиях экспериментального моделирования [112, с. 908].

У часто болеющих детей с бронхиальной астмой в плазме крови выявлено повышение концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов на фоне снижения активности ферментов супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы. После назначения антиоксидантной терапии частота обострений снизилась почти в два раз в год, что подтверждает эффективность включения антиоксидантной терапии в комплексное лечение [32, с. 274].

Одним из инновационных средств гигиены и профилактики заболеваний СОПР является DENOVA OBC, комплекс с натуральными компонентами растительного и минерального происхождения. В состав данного комплекса входят биокomплекс Мертвого моря (порошок), натуральные эфирные масла (масло) и соль Мертвого моря, обладающие выраженными антисептическими, антибактериальными, противовоспалительными, регенерирующими и дезинфицирующими свойствами.

Использование средства гигиены DENOVA OBC оказывает положительное влияние на течение ХГКГ. Болевые ощущения, гиперемия, отечность и кровоточивость десен нормализовались в течение 4-5 дней. Указанные свойства позволяют рекомендовать данный препарат в качестве

вспомогательного средства при ЗП в составе восстановительного лечения. Его ежедневное применение способствует продлению периода ремиссии [87, с. 96].

Минерализованный порошок DENOVA OBC обладает низкой абразивностью с показателем в 45 мкм (RDA). В его состав входят иловый пеллоид, архибактерии (прокариоты), органические кислоты, ферменты, антиоксиданты, органические комплексоны, а также минеральные компоненты: $MgSO_4$, K, Na, Ca, Br, SO_4 , CaO, Na_4O , Titanoxid, каолинит и соль Мертвого моря. Высокая соленность и концентрации $MgCl_2$ в водах Мертвого моря обеспечивает выраженную антимикробную активность и очень низкую плотность клеток, большинство из которых составляют археи [119, р. 7; 106, р. 57].

Наиболее часто применяемым методом количественного определения БАВ в лекарственном растительном сырье является потенциометрическое титрование, позволяющее определять органические кислоты и дубильные вещества как в водных настоях, так и в густых и жидких экстрактах [41, с. 55].

Масляная эмульсия DENOVA OBC содержит эфирные масла можжевельника, гвоздики, имбиря, лимонника, чабреца и орегано. Гвоздичное масло обладает антисептическими, противовирусными и противовоспалительными свойствами. Эфирные масла гвоздики получают из сухих бутонов гвоздики *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. *Myrtaceae*). Исследования БАВ показали гвоздичного масла подтвердили его противовоспалительное, цитотоксическое и обезболивающее действие [139, р. 506].

Экспериментальные исследования показали, что эфирные масла ягод можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis* L.) подавляют окислительные процессы в клетках дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) за счет повышения активности ферментов SOD, CAT и глутатионпероксидазы (GPx) [114, р. 81].

Эфирные масла имбиря и лимонника также обладают антисептическими, противовирусными, иммуномодулирующими и репаративными свойствами.

Экспериментальные исследования антиоксидантных свойств эфирных масел чабера и орегано достоверно показали их способность снижать уровень продуктов (ПОЛ) в тканях печени и головного мозга, а также повышать устойчивость клеток к окислительному стрессу [2, с. 87].

В состав солевого компонента средства гигиены DENOVA OBC входят следующие микроэлементы: Ca, Mg, Cl, Br, I, K, S, F, Cr, Cu, Zn, Si, Mn, Co и V. Наличие в составе комплекса активных БАВ обеспечивает выраженные противовоспалительные и регенерирующие свойства, что позволяет рекомендовать его для применения в составе восстановительного лечения воспалительных заболеваний СОПР.

Комплексный препарат DENOVA OBC обладает выраженным противовоспалительным эффектом, что подтверждается значительным улучшением пародонтальных индексов, а также положительной динамикой доменов Международной классификации функционирования при проведении восстановительного лечения ЗП у пациентов молодого и среднего возраста [89, с. 41].

Природные антиоксиданты могут применяться в качестве монотерапии при легких функциональных нарушениях, что позволяет избежать избыточной лекарственной нагрузки на организм.

Фитопрепараты широко применяются в современной практической стоматологии. Полоскание отваром календулы помогают профилактике кариеса зубов, экстракт чабера эффективен при периодонтитах, а средства на основе корней солодки, прополисного масла и экстрактов винограда и облепихи при мукозитах СОПР. Многочисленные зубные пасты содержат растительные экстракты с выраженным лечебно-профилактическим действием на твердые ткани зубов, так и СОПР [26, с. 28].

Лекарственные растения с доказанной эффективностью входят в состав средств для гигиены полости рта. Так, в зубные пасты «Sensodyne травяной многофункциональный уход» содержатся экстракты эвкалипта и фенхеля. Зубная паста «Colgate» включает эвкалипт, ромашку, масло чайного дерева и мирру. В отбеливающей зубной пасте «Himalaya» куркума и кокосовое масло.

Среди ополаскивателей: «Cur-Q-Fresh Mouthwash» содержит куркуму, тулси, масло эвкалипта, гвоздику, тимол, масло чайного дерева, мята, мед, «Tea Tree Therapy Mouthwash» на основе масла чайного дерева, «Ornament Herbal Mouthwash» содержит амлу, солодку, ним, тулси, кардамон. Концентраты для ирригации дёсен нередко включают мяту перечную, эвкалипт, лаванду, кору корицы, тимьян, эхинацею, готу колу [133, с. 14]. Фитопрепараты также входят в состав различных лечебно-профилактических и гигиенических средств, предназначенных для ухода полости рта.

Фитопрепараты легко вовлекаются в биохимические процессы организма, обладают высокой биосовместимостью, хорошей переносимостью и воспринимаются как относительно безопасные средства при профилактике и лечении широкого спектра заболеваний. Однако их эффективное применение возможно только при соблюдении условий стандартизации, сертификации и контроля качества, что позволяет обеспечивать стабильную биодоступность и фармакологическую активность действующих веществ [96, с. 37].

Проведённые исследования, направленные на оценку антибактериальных, антибиопленкообразующих и антиадгезивных свойств семи препаратов растительного и комбинированного происхождения, проведенные на 9 штаммах пародонтопатогенных бактерий, показали, что наибольшую лечебную эффективность показала гелеобразная форма препарата. Эликсиры заняли второе место по уровню активности, тогда как водные и масляные растворы проявили меньшую эффективность, что связано с более низкой концентрацией действующих веществ в данных формах [27, с. 95].

Актуальной проблемой современной пародонтологии остается отсутствие комплексного клинико-физиологического подхода к лечению, что связано с полиэтиологичностью заболеваний. Местная антибактериальная терапия при средних и тяжелых формах часто недостаточно эффективна, а системное применение препаратов может вызывать побочные эффекты, включая аллергии и нарушения функций кроветворной и выделительной систем [14, с. 230].

Достаточно высокой клинической эффективностью при лечении хронического пародонтита обладает кюретаж пародонтальных карманов в сочетании с полированием корней зубов и назначением антимикробного препарата доксициклина в субантимикробных дозах. Также положительные результаты показывает применение местных противомикробных средств хлоргексидинового ряда и использование фотодинамической терапии в комбинации с диодным лазером [136, с. 524].

Европейской федерацией пародонтологов (EFP) была разработано руководство по эффективному лечению I - III стадий, основанное на актуальных на момент публикации доказательных данных. В связи с полиэтиологичностью заболеваний тканей пародонта в документе подчеркивается необходимость индивидуального подхода к выбору тактики лечения для каждого пациента [140, с. 163; 86, с. 111].

Наиболее часто при воспалительных заболеваниях полости рта применяются: хлоргексидин биглюконат (0,05 %-0,2 %), перекись водорода (3%), мирамистин (0,01 %), диоксидин и димексид. Антибактериальные препараты: пенициллины (амоксциллин), тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), макролиды (азитромицин), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), нитромидазолы (метронидазол) и аминогликозиды (гентамицин). Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составляет от 8 до 21 день, при этом необходимо учитывать общую лекарственную нагрузку, оказываемую на организм в целом. Длительное и неконтролируемое применение антибактериальных препаратов снижает их

эффективность и может вызывать дисбактериоз полости рта и ЖКТ. В связи с этим актуальным направлением современной медицины является разработка новых средств на основе природных ресурсов с минимальными побочными эффектами [35, с. 133; 77, с.96].

В детской стоматологии при лечении ЗП широко применяются фитопрепараты с мягким противовоспалительным и антисептическим действием.

Наиболее часто используются: настойка календулы (40-60 капель на 200 мл воды, полоскания), настой зверобоя (10 г на 200 мл воды, полоскания), экстракт кровохлёбки лекарственной (турунды) и сок каланхоэ, подогретый до 37⁰С, назначается 3-4 раза в день в виде аппликаций или аэрозольных ингаляций по 15-20 минут [18, с.21], при применении фитопрепаратов в детской стоматологии необходим индивидуальный подход с учетом общего соматического состояния ребенка, возраста, выраженности воспаления и возможных аллергических реакций.

Анализ клинических данных при лечении ХГП легкой степени в трех возрастных группах показал достоверное снижение нейтрофильной инфильтрации.

В качестве местной терапии применялись: гель «Пародонтоцид» (аппликации 3 раза в день после еды), раствор «Стомафита» (фитопрепарат), «Хлоргексидин» (синтетический антисептик) для полосканий 3 раза в день, курс лечения составлял 14 дней. Наибольший противовоспалительный эффект отмечен при применении геля «Пародонтоцид» снижение нейтрофильной инфильтрации на 83 %, в группе, использовавшей «Стомафит» на 64,3 %, при применении «Хлоргексидина» на 53,2 %. Результаты подтверждают высокую эффективность фитопрепаратов, особенно в гелеобразной форме, при лечении ХГП легкой степени [58, с. 8].

Проведено исследование по улучшению микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с ХГП лёгкой и средней степени тяжести. Курс лечения

длился 14 дней и включал 2 группы. В 1 группе (n-20) помимо стандартной терапии применялись аппликации с ионизированной БАД ALFA Nectar (20 минут, через день, 5 процедур). Во II группе использовались рассасывающиеся коллагеновые пластины с экстрактом алоэ, зверобоя и подорожника (аналогичным курсом). Капилляроскопия показала улучшение микроциркуляции у всех пациентов, а также снижение индексов кровоточивости и РМА, что показывает эффективность примененных методов [24, с.56].

В связи с ростом распространенности антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в восстановительном лечении ЗП все чаще находят применение лекарственные средства на основе натуральных природных компонентов в сочетании с физиотерапевтическими методами воздействия. Такой комбинированный подход показывает высокую эффективность, снижая воспалительные процессы, стимулируя регенерацию тканей и улучшая микроциркуляцию, при этом минимизируя риски, связанные с использованием системных антибактериальных препаратов.

К эффективным методам местного лечения ХГП относится применение 2 % р-р кислоторастворимого хитозана в составе БАД «Абисиб», применяемых в виде турунд и аппликаций. Препарат значительно сокращает сроки лечения и превосходит по эффективности стандартную терапию.

Высокую эффективность демонстрирует местное применение противомикробных гелей с доксициклином, клацидом и метронидазолом. При осложненных формах и в послеоперационный период назначается общая медикаментозная терапия (ровамицин, азитромицин, ципрофлоксацин с метронидазолом). Среди физиотерапевтических методов эффективны гелий-неоновые и полупроводниковые лазеры (AL-010, SOFT-LASER), диодные лазеры (Prometey, Helbo FotoSan, Лахта-Милон), фотодинамическая лазеротерапия (HELL-BO) и др. [28, с. 154], их комплексное применение

обеспечивает стойкий клинический эффект, снижает воспаление, ускоряет репаративные процессы и предотвращает прогрессирование заболевания.

Физиотерапевтическое лечение при ХГП легкой степени повышает линейную и объемную скорость кровотока в тканях пародонта и обеспечивают более продолжительную ремиссию. В исследовании 3 групп пациентов, наибольшие показатели кровотока зафиксированы в группе с физиотерапией (линейная скорость 0,411 см/с, объёмная 0,024 см³/с) по сравнению с контрольной группой (0,305 см/с и 0,012 см³/с) [53, с. 249].

Рекомендован эффективный метод лечения ХГП в стадии обострения: после профессиональной гигиены полости рта 0,01 % раствором мирамистина применялись саморассасывающие пластины «Фармадонт» 2-3 раза в день в течение 7 дней в сочетании с антимикробными препаратами. Существенный терапевтический эффект наблюдался уже на 3 день. Также назначались антибиотики из группы макролидов (по 500 мг 3 раза в день, 5 дней), аскорутин (1 табл. 3 раза в день, 10 дней) и пробиотики (в течение 7 дней) [93, с.10].

Для лечения ЗП различной степени тяжести применялись винилин и композиция эфирных масел (чайное дерево, календула, лаванда) с пародонтальной повязкой. В основной группе после закрытого кюретажа смесь вводили в пародонтальные карманы (2,5-5 мм) и фиксировали повязкой на 1 сутки. Результаты показали снижение индекса РМА в 1,9 раза (с 25±0,07 до 13,09±0,04) и индекса кровоточивости в 3 раза (с 1,61±0,09 до 0,54±0,05), что подтверждает эффективность метода [91, с. 122].

Гель «Бергисепт» показал зону подавления роста *Porphyramonos gingivalis* (штамм ATCC 33277) на 17,20±2,05 мм, что сопоставимо с показателем «Метрогил Дента» с 16,82±1,12 мм. При схожей антимикробной активности «Бергисепт» выгодно отличается как однокомпонентный фитопрепарат, без спирта и возрастных ограничений [94, с. 60].

Прополис *in vitro* при концентрации 30 мг/мл снижает титр вируса *Herpes simplex type 1* в 1000 раз за счет воздействия на ДНК и РНК вируса [97, с. 295].

Настойка прополиса в составе комплексной терапии сахарного диабета I типа (на фоне инсулинотерапии) показала значительную эффективность: при приеме по 15 капель 3 раза в день в течение месяца у пациентов нормализовалась глюкоза в крови, 55 % пациентов отмечали улучшение самочувствия (исчезновение жажды, сухости во рту, стабилизации массы тела). Разработаны способы получения густого экстракта и препараты на его основе [47, с. 60; 60, с. 5].

Пальцевой массаж (3-5 мин, 2 раза в день после чистки зубов) улучшает кровообращение, стимулирует обменные процессы и ускоряет заживление тканей пародонта. Гидротерапия под давлением 2 атм. при t^0 воды 38-40⁰ С с постепенным снижением до 20-25⁰ С (5-7 минут, курс 20 процедур, аппараты АГМС, АН-6-9, ИЭ-4), значительно улучшает состояние пародонта. Вакуумный массаж (аппарат АЛП-01) с формированием вакуум-гематом способствует раскрытию резервных микрососудов [92, с.97].

Растительные экстракты *Salvadora Persia* и продукты пчеловодства при ЗП при ЗП в качестве антиоксидантных средств, способствующих ускорению регенерации тканей. Кроме того, растительные экстракты используются и при лечении устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза [135, р. 712; 111, р. 3037].

Разработан способ лечения ХП с применением стоматологического средства «Витар» в сочетании с преформированными физическими факторами воздействия [75, с. 6].

В качестве прототипа был выбран патент RU 2550957C1 «Способ лечения хронического генерализованного пародонтита», предусматривающий обработку пародонтальных карманов фотосинтезатой «HELBO Blue Photosensitizer» с последующей лазеротерапией аппаратом «HELBO» 2075 F/Theralite» и наложением зубодесневой повязки, содержащий антиоксидант «Мелаксен» и другие биологически активные компоненты. Несмотря на

эффективность и пролонгированное противовоспалительное действие, метод является трудоемким [72, с.12].

Двухкратная гидротерапия с «Фито-Биолем», разведенным Сакской терминальной водой (1:4), а также его применение в составе пародонтальной повязки (1:3), снижает проявления ХЗП у пациентов с патологией ЖКТ. Пародонтальная повязка содержит озонированный «Фито-Биоль», белоголубую глину, спирулину и токоферол, применяется на 60-90 минут. Лечебный эффект «Фито-Биоля» обусловлен эфирными маслами пихты, календулы, шалфея и лаванды [15, с.76].

В санаторно-курортной практике Крыма широко применяются минеральные воды из разных источников. Пелиодтерапия в сочетании с биорезонансной стимуляцией эффективна при лечении ХГП легкой степени. Препарат «Биоль» на основе грязей Сакского озера оказывает выраженное противовоспалительное действие при катаральных гингивитах у детей 7-12 лет [67, с. 32, 68, с. 113].

Применение озонированной Сакской минеральной воды оказывает противовоспалительное и бактерицидное действие при хронических гингивитах и пародонтите [98, с.38].

Фитопрепарат астаксантин, относящийся к ксантофиллам каротиноидной группы, снижает количество пародонтопатогенных микроорганизмов и обладает выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими и кератопластическими свойствами [83, с.54].

Использование диодных лазеров аппаратов *Picasso* и *Ozone DTA* эффективно улучшает микроциркуляцию в тканях пародонта [40, с.70].

Была разработана программа комплексного лечения генерализованного пародонтита, эффективность которой на 51% превышает показатели контрольной группы. Методика включала фотодинамическую терапию с гелем «Ламифарен», массаж по методике Чартерса, аппликации иловой грязью и прием геля внутрь в течение 30 дней [99, с. 57].

В патогенезе пародонтита важную роль играет оксидативный стресс, сопровождающийся с избытком свободных радикалов, которые повреждают клетки и усиливают воспаление. Нарушение баланса между свободными радикалами и антиоксидантной защитой организма приводит к разрушению тканей пародонта и ухудшению течения заболевания. Антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза и каталаза играют ключевую роль в защите клеток от свободнорадикальных повреждений. Их активность снижается при хронических воспалениях, что усугубляет болезнь и требует дополнительной терапии, направленной на восстановление антиоксидантного баланса и назначение антиоксидантных препаратов.

1.3 Анализ потребности населения Кыргызстана в ортопедическом лечении на фоне распространенности заболеваний зубочелюстной системы

На фоне роста распространенности поражений твердых тканей зубов и ЗП доля населения Кыргызстана, нуждающегося в ортопедическом лечении, за последнее десятилетие составляет 70-80% [45, с. 102].

Согласно результатам проведенных исследований в Кыргызстане, полное отсутствие зубов выявлено у 9,9 % обследованных, а лишь 5,5 % были признаны стоматологически здоровыми. Важно отметить, что прочность и выносливость тканей пародонта зависят от возраста у пожилых людей, часто наблюдается разрушение круговой связки зуба [82, с. 165].

Наибольшая потребность в ортопедическом лечении отмечается в возрастной группе 51-60 лет, при этом после 61 года снижается удовлетворенность качеством оказанной ортопедической помощи [4, с. 33].

Анализ 3922 амбулаторных карт в трех стоматологических поликлиниках г. Ош (2013-2015 гг.) показал, что 619 пациентов (14,5 %) с полным отсутствием зубов были изготовлены полные съемные пластиночные протезы,

что говорит об необходимости усиления профилактических мероприятий [30, с. 66].

Проведены исследования иммунного статуса пациентов с непереносимостью зубных протезов из хромокобальтовых и хромоникелевых сплавов, показавшие снижение отдельных звеньев клеточного иммунитета и уменьшение уровней иммуноглобулинов А и М в крови [6, с. 118].

Проблема дефектов зубных рядов актуальна и в других странах. По данным исследований в Грузии, 62 % обследованных имели вторичную адентию, преимущественно в области жевательных зубов [129, р. 38].

Одонтогенные заболевания, включая ЗП, нередко приводят к потере зубов. Адаптация к протезам занимает в среднем 7-10 дней при использовании несъемных конструкций и 2-3 недели при съёмных. Согласно результатам анализа, 26 % пациентов не пользуются протезами, 37 % испытывают трудности в процессе адаптации, 52 % отмечают нестабильность при жевании, а у 64,7 % под базисами развиваются воспалительные процессы, в 90 % случаев обусловленные ошибками при изготовлении протезов [63, с. 53], успех лечения и длительность ремиссии при ЗП во многом зависит от мотивации пациента.

Высокая распространенность поражений твердых тканей зубов и заболеваний пародонта в Кыргызстане обуславливает значительную потребность в ортопедическом лечении, особенно у лиц в возрасте 51-60 лет. Низкий уровень стоматологического здоровья населения требует усиления профилактических мер и улучшения качества ортопедической помощи.

Исследования показывают, что пациенты часто испытывают трудности с адаптацией к протезам, а ошибки при их изготовлении приводят к развитию осложнений. Нарушения иммунного статуса у лиц с непереносимостью протезов подчеркивают важность индивидуального подхода в лечении.

Таким образом, для повышения эффективности стоматологической помощи необходим комплексный подход, включающий совершенствование технологий, профилактику и мотивацию пациентов.

ГЛАВА 2.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы доклинических исследований стоматологического средства «Витар»

Проведение научно-исследовательской работы было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики как соответствующим международным этическим нормам проведения исследований.

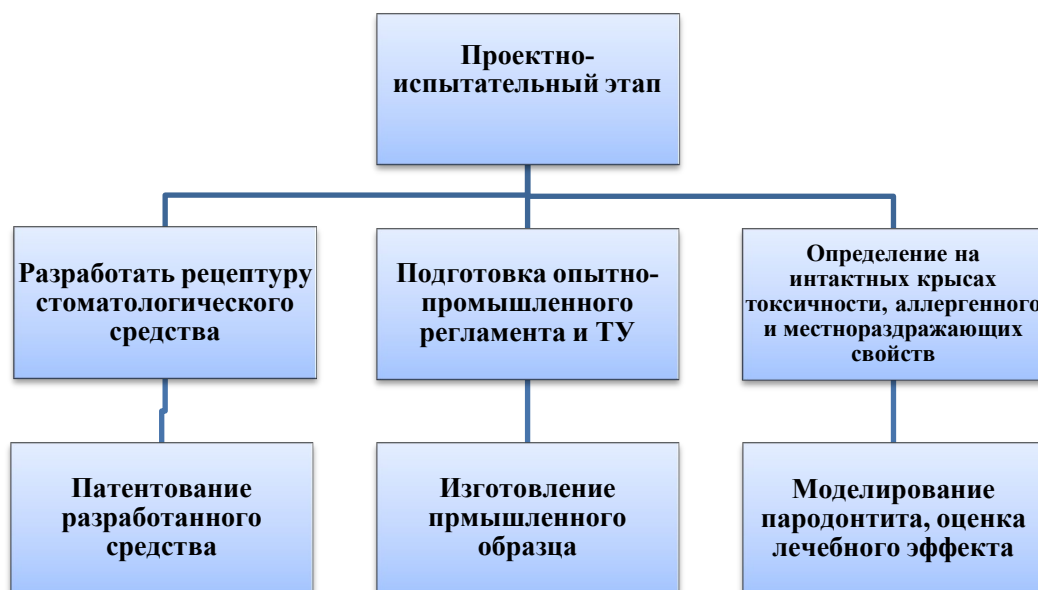


Рисунок 2.1.1 – Планирование проектно-испытательного этапа.

Методы исследования состоят из проектно-испытательного этапа, а также клинического определения лечебной эффективности комплексного средства гигиены DENOVA Oral-BIO Complex на пациентах добровольцах, давших

информированное согласие на участие в исследовании и не имеющих тяжелой сопутствующей патологии (рисунки 2.1.1, 2.1.2).

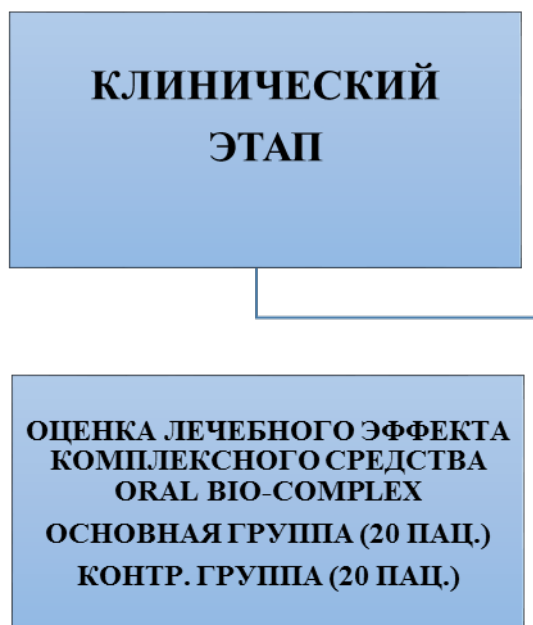


Рисунок 2.1.2 – Клинический этап.

Анализ полученных данных проведен методами вариационной статистики с использованием программ “Statistic for Windows” Word-2000 и Excel 7.0, с оценкой уровня статистической достоверности результатов по t-критерию Стьюдента. Также применялась программы IBM SPSS Statistics 20 для статистической обработки данных.

Научные исследования в рамках диссертационной работы проводились в виварии медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б.Н. Ельцина, лаборатории Республиканского патологоанатомического бюро, научно-производственном объединении «Профилактическая медицина», а также в бактериологической лаборатории Национального центра охраны материнства и детства.

Экспериментальные исследования проводились с использованием опытно-промышленных образцов «Витар-зубной эликсир», соответствующих нормативной документации, включающие лабораторные сертификаты на

используемые образцы, технические условия производства, а также опытно-промышленный регламент с описанием технологического процесса промышленного изготовления.

В соответствии с методическими указаниями по проведению токсикологических исследований лекарственных средств природного происхождения были выполнены следующие экспериментальные исследования: определение острой и хронической токсичности, оценка аллергенной активности, местнораздражающего действия, а также моделирование хронической формы пародонтита с применением средства «Витар» и в сравнении с зубным эликсиром «Кирславин» [78, с 211; 79, с.51].

В ходе экспериментальных исследований было использовано 152 белых беспородных крыс-самцов массой тела 235 - 250 г, 8 - 9 недельного возраста. Отбор животных по группам проводился с учетом возраста, массы тела и физиологического состояния. Все животные прошли карантин не менее 15 дней. Экспериментальные крысы содержались в стандартных условиях вивария, с обеспечением надлежащего ухода в соответствии с их биологическими и экологическими особенностями. Кормление осуществлялось по стандартному пищевому рациону в строго определенное время суток.

Кормление животных осуществлялось концентрированными кормами, в которых входили овес, просо, ячменя и пшеница с добавлением семян подсолнечника. Утром кормление (9:00 часов) проводилась концентрированными кормами, днем (14:00) кашей из пшеничной крупы, вечером (19:00), снова концентрированными кормами с добавлением кусочков сухого хлеба. Животные имели свободный доступ к свежей питьевой воде. Суточная норма до 40 г корма и до 40 мл воды на одну крысу. В экспериментальных группах с моделированием хронической формы пародонтита в рационе преобладала углеводная кашицеобразная пища.

Забор крови проводился путем венепункции каудальной хвостовой вены с использованием иглы бабочки размером 25 G. Фиксация крыс осуществлялась

путем обертывания в тканевую основу, что позволяло минимизировать уровень стресса и обеспечить безопасность процедуры. Перед забором крови поверхность хвоста обрабатывали 70 % этиловым спиртом, первые капли которых не собирались в пробирку. Объем разовой крови составлял не более 0,5 мл на одну крысу, что соответствовало допустимому объему биозабора. После процедуры место венепункции повторно обрабатывали 5 % раствором йода и покрывали слоем жидкого парафина для герметизации и предотвращения инфицирования.

Маркировка экспериментальных групп проводилась путем нанесения отличающихся по цвету красителей в области середины спины. Окрашивание выполнялось один раз в два дня с целью устойчивой идентификации животных на протяжении всего эксперимента. Для взвешиваний лабораторных крыс до, вовремя и после окончания эксперимента, применялись настольные электронные весы с емкостями со специальными бортиками. Взвешивание лабораторных крыс проводилось до начала, в процессе и по завершении эксперимента с использованием настольных электронных весов. Для обеспечения безопасности и точности измерений применялись емкости со специальными бортиками.

Эвтаназии животных осуществлялось путем внутрибрюшинного введения тиопентала натрия либо с использованием гексаналового наркоза. Для гистологического исследования отобранные внутренние органы взвешивались, после чего фрагменты тканей фиксировались в 10 %-ном растворе нейтрального формалина. По завершении этапа фиксации материалы заливались в парафин, из которого изготавливались парафиновые срезы толщиной 2-5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином в соответствии гистологическими методиками. После завершения экспериментальной части исследования часть животных, были возвращены в привычную среду обитания.

2.2 Методы изучения острой и хронической токсичности

Определение ОТ изучаемого средства проводились в соответствии с «Методическими рекомендациями по исследованию общетоксического воздействия лекарственных средств» с учетом особенностей оценки ППП [79, с. 39]. Экспериментальным крысам исследуемое средство вводили per os по стандартной методике с использованием шприца, оснащенного гибким катетером, предварительно смоченным в подсолнечном масле для облегчения введения. Животные фиксировались в вертикальном положении, после чего катетер осторожно продвигали вдоль стенки глотки в пищевод на глубину 5-6 см. Введение препарата осуществлялось через шприц, подключенный к катетеру.

Для исследования ОТ изучаемого средства были использовано 16 белых беспородных крыс-самцов массой 240-250 г 8-9 недельного возраста. Учитывая, что исследуемое средство предназначена для полосканий и аппликаций СОПР, а его попадание в ЖКТ в условиях практического применения минимально, испытания проводились путем однократного перорального введения концентрированной дозы. После введения части животных была проведена эвтаназия с последующим гистологическим исследованием тканей головного мозга и печени для выявления возможных патологических изменений.

В дальнейшем, в течение 14 дней, животным ежедневно per os вводилось исследуемое средство, предварительно разбавленное дистиллированной водой в 4 раза, в объеме 2 мл на животное. В процессе наблюдения фиксировались поведенческие реакции, изменение массы тела, а также проводился анализ состава крови с целью выявления возможного токсического воздействия.

Животные были разделены на две группы и содержались в идентичных условиях.

1. Контрольная группа - по 2 мл физиологического раствора вводилось перорально один раз в день (n= 8);
2. Экспериментальная группа - по 2 мл разбавленного исследуемого средства вводилось перорально один раз в день (n= 8).

После окончательной остановки дыхания проводилось в следующей последовательности:

1. Выполнялся продольный разрез кожи от подбородка до полового отверстия.
2. Брюшная полость вскрывалась путем разреза по средней линии с поперечным рассечением по краю последнего ребра.
3. Мышечные лоскуты раздвигались в сторону и фиксировались булавками.
4. Удалялась средняя часть грудной клетки.
5. Внутренние органы отделялись, отмывались физиологическим раствором, подсушивались стерильными салфетками и помещались в чашку Петри.
6. Взвешивание органов осуществлялось с помощью настольных электронных весов.

Расчет относительной массы органов проводилось по следующей формуле:

$$S=m/M*100(1)$$

m – масса взвешенного органа; M – общая масса тела животного.

Для исследования ХТ были использовались 24 белые беспородные крысы-самцов массой тела 235-250 г, возрастом 8-9 недель. Животные были равномерно распределены на три группы по 8 особей в каждой. Целью исследования было определение возможного токсического воздействия исследуемого средства на организм при длительном внутрижелудочном введении, с последующей оценкой функционального состояния внутренних органов и систем.

Распределения по группам:

1. Контрольная группа, внутрижелудочное введение по 2,0 мл 6% р-ра этанола 1 раз в сутки (n-8).
2. Экспериментальная группа № 1, внутрижелудочное введение раствора исследуемого средства в разведении 1:4, по 2,0 мл 1 раз в сутки (n-8).
3. Экспериментальная группа № 2, внутрижелудочное введение концентрированного р-ра исследуемого средства по 2,0 мл 1 раз в сутки (n-8).

В течение всего периода эксперимента по оценке ХТ животные находились под ежедневным наблюдением. Оценивались следующие параметры: поведенческие реакции, состояние волосяного покрова, изменения СОПР, а также объемы потребляемого корма и воды. Один раз в неделю проводилось взвешивание животных и забор крови для анализа показателей. По завершении эксперимента часть животных из каждой группы была отобрана для последующего морфологического и гистологического исследования с целью определения степени токсического воздействия исследуемого средства на внутренние органы [69, с. 193].

2.3 Методы определения аллергогенного и местно-раздражающего действия

Для исследования местнораздражающего действия и аллергенной активности изучаемого средства в экспериментальной группе использовалось 16 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 240-250 гр., 8-9 недельного возраста и 7 крыс для определения реакции кожи хвоста на концентрированный раствор без контрольной группы.

После препаровки кожи и поверхностной фасции субмандибулярной области шеи крыс производился забор образцов материала больших слюнных желез. Применение поперечных и продольных разрезов позволило зафиксировать в одном парафиновом блоке фрагменты всех трех желез, что обеспечивало возможность комплексного изучения изменений при нанесении средства в полость рта.

Исследования аллергенной активности проведено в соответствии с методическими рекомендациями по оценке алергизирующих свойств ЛС, методом накожной аппликации [79, с. 59]. У крыс выбривали шерсть на участке боковой поверхности туловища площадью 4 см², после чего на это

место накладывали 6-слойный марлевый тампон, пропитанный исследуемым средством, разведенным согласно инструкции по применению, и фиксировали его лейкопластырем. Аппликации проводили ежедневно по 4 часа в течение одного месяца.

Сенсибилизирующее действие изучаемого средства исследовалось в 2 группах лабораторных крыс:

1. Контрольная группа, применяли тампоном, смоченный 6% водно-спиртовым раствором (8 лабораторных крыс).
2. Экспериментальная группа, применяли тампоном с раствором изучаемого средства (8 лабораторных крыс).

При накожных аппликациях и нанесении средства на слизистую оболочку десен результаты объективного осмотра фиксировались в первые сутки наблюдения. Повторные оценки проводились на 10-е, 20-е и 30-е сутки эксперимента. Неразбавленное изучаемое средство ежедневно наносили на кожу хвоста крыс в течение 7 суток с последующей визуальной оценкой местной реакции.

Реакция кожных покровов оценивалась по 5-балльной шкале:

0 – кожная реакция отсутствует;

1 – бледно-розовое изменение цвета в зоне нанесения или по ее краям;

2 – ярко-розовая эритема на всем участке нанесения;

3 – выраженная красная эритема по всей зоне аппликации;

4 – наличие инфильтрации или отека, с эритемой или без нее;

5 – выраженные кожные изменения: эритема, инфильтрация, изъязвления, образование корочек [43, с.179].

Непосредственно до и после нанесения исследуемого средства на СОПР и кожу проводилось наблюдение за общей реакцией животных. В экспериментальной группе забор крови проводился на 10-е, 20-е и 30-е сутки из каудальной вены хвоста.

2.4 Методы экспериментального моделирования пародонтита с применением стоматологического средства «Витар» и в сравнении с зубным эликсиром «Кирславин»

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с методическими рекомендациями для доклинических изучений ЛСПП [79, с. 827], с целью обоснования эффективности исследуемого средства. В качестве сравнения, согласно общим положениям по исследованию ЛСПП, был выбран препарат «Кирславин» зубной эликсир, зарегистрированный и допущенный к широкому применению в практической стоматологии, обладающий доказанной безопасностью и эффективностью.

Моделирование пародонтита проводилось на 48 белых интактных крыс-самцах с массой тела 240-250 г согласно способу моделирования в эксперименте [62, с. 5, 113, с. 169]. Обработка стоматологическим средством «Витар» и зубным эликсиром «Кирславин» проводилось два раза в день, утром после кормления и вечером.

Для этого на нижние резцы животных устанавливалась металлическая лигатура на 14 дней. Данная модель использовалась для оценки эффективности изучаемого средства (рисунок 2.4.1).



Рисунок 2.4.1 – Моделирование пародонтита путем наложения лигатуры на нижние резцы.

Оценивалось общее состояние экспериментальных крыс, количество потребляемой пищи, изменение массы тела. Проводился ежедневный осмотр СОПР с перкуссией зубов, а также биохимическое определение показателей ПОЛ в слюне. Животные были распределены на 6 экспериментальных групп по 8 крыс в каждой группе.

Методы исследования включали гистологическое исследование фрагментов тканей десны в разные периоды исследования, подчелюстного лимфатического узла, а также определение уровня ПОЛ в слюне. Конечные продукты ПОЛ в слюне были определяли спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра СФ-46. Измерение заключалось в количественном определении интенсивности светового потока, проходящего через образцы биологических растворов промывных вод ротовой полости, полученных из контрольных и экспериментальных групп. В контрольной группе забор промывных вод ротовой полости осуществлялся у интактных крыс.

Утром перед кормлением ротовую полость крыс промывали 2 мл физиологического раствора. Полученную жидкость центрифугировали на аппарате ОПН – 8 при 7000 об/мин в течение 10 минут.

В надосадочную смесь добавляли 10 мл раствора гептан-изопропаноловой смеси и отстаивали 20-25 минут. Затем отделяли 1 мл верхнего гептанового слоя для определения светопоглощения ацилгидроперекисей при длинах волн 232 нм и 273 нм. ОИ рассчитывали, как отношение концентрации конъюгированных гидроперекисей к общему содержанию общих липидов (ед. опт. пл.) согласно методу Волчегорского И.А. и соавт [80, с. 127, 13, с.2].

Спектрофотометрический метод основан на избирательном поглощении ультрафиолетового света молекулами анализируемого вещества, образующими однородную систему. При этом существует пропорциональная зависимость между светопоглощением и концентрацией поглощающего вещества. Энергия кванта определяется длиной волны излучения [66, с. 14].

ОИ рассчитывали, как отношение концентрации конъюгированных гидроперекисей к общему количеству липидов.

2.5 Методы клинического исследования

В исследованиях по оценке эффективности DENOVA Oral BIO-Complex у пациентов с диагнозом *хронический катаральный гингивит* приняли участие 20 пациентов в основной группе, 20 пациентов в контрольной группе в возрасте 20-22 лет. Продолжительность наблюдения составила 30 суток. Общее состояние пациентов на момент включения в исследование оценивалось как удовлетворительное. В рамках клинической оценки были проведены следующие виды обследования: ортопантомография, а также определение состояния тканей пародонта с использованием вышеуказанных индексов. После профессиональной гигиены зубов была выполнена антисептическая обработка тканей десны, а также проведено обучение пациентов навыкам индивидуальной гигиены с применением комплексного средства.

Применение данного комплексного средства осуществлялось в установленной последовательности: чистка зубов проводилась с использованием порошка и 1-2 капли смеси эфирных масел. Продолжительность процедуры составляла 3-4 минуты. Сразу после профессиональной чистки зубов рекомендовалось полоскание ротовой полости раствором соли Мертвого моря в концентрации 1/3 чайной ложки соли на половину стакана тёплой воды. Рекомендуемый уход за полостью рта проводился дважды в день, утром после завтрака и вечером после ужина.

Временной фактор в данном случае имеет важное значение, поскольку противовоспалительные свойства препарата достигают активной фазы именно после указанного промежутка времени, согласно утверждению разработчиков комплекса.

Методы исследования включали объективный осмотр ротовой полости рта, определение модифицированного индекса гигиены по Л.В. Федоровой (1982),

индекса кровоточивости по Muhlemann-SBI, а также числовой пробы Шиллера-Писарева.

Модифицированный ИГ по Л. В. Федоровой определяли в области 16 зубов (16, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 25, 36, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 45) путем окрашивания поверхности зубов раствором Люголя. Значение рассчитывали по формуле:

$$Scp=Sn/n$$

где Scp – среднее значение гигиенического показателя;

Sn – сумма балльных оценок индекса гигиены всех обследованных зубов;

n – количество обследованных зубов.

ИК Мюллемана-SBI определяли на зубах верхней челюсти 16, 21, 24, и нижней челюсти 36, 41, 44.

Оценка проводилась по 4 балльной шкале:

0 баллов – кровоточивость отсутствует;

1 балл – кровоточивость возникает не ранее чем через 30 секунд после зондирования;

2 балла – кровоточивость появляется в течение 30 секунд после зондирования;

3 балла – кровоточивость возникает сразу после проведения зондом.

Определение числовой пробы Шиллера-Писарева, позволяющий выявить наличие гликогена, проводилось в области исследуемых зубов:

2 балла – окрашивание сосочков десны;

4 балла – окрашивание края десны;

8 баллов – окрашивание альвеолярной части десны.

Полученная сумма баллов делится на количество исследуемых зубов.

Оценка воспалительного процесса проводилась по среднему баллу следующим образом: до 2,3 баллов, слабо выраженный воспалительный процесс; 2,67 балла, умеренно выраженный; от 5,33 до 8,00 балла, интенсивный выраженный воспалительный процесс.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Разработка и физико-химические свойства стоматологического средства Витар»

Широкое применение в лечении хронического пародонтита препаратов химического происхождения, нередко вызывающих побочные эффекты, побуждает исследователей к изучению новых составов на основе натуральных природных соединений. Поскольку в механизме развития пародонтита значительную роль играют свободные и перекисные радикалы, образующиеся в организме, как в норме, так и в повышенных количествах под воздействием патогенных факторов как: психоэмоциональные стрессы, ионизирующее излучение, избыточное ультрафиолетовое облучение, различные заболевания, интоксикации и др. Основное внимание в данном исследовании было сосредоточено на подборе лечебных растений с выраженными антирадикальными свойствами.

Был проведен информационно-патентный поиск с использованием ресурсов Elibrary, Patent.ru, Pubmed и United States Patent and Trademark Office (USPTO). В качестве прототипа состава «Витар» был выбран «Зубной эликсир» по патенту РФ 2011376 С1 1994 года, содержащий аллантоин, прокаин, экстракты ромашки, шалфея, а также десятки других лекарственных растений и отдушку, предназначенные для профилактики зубодесневой патологии [70, с. 8].

Основной задачей изобретения являлась разработка антиоксидантного средства с оптимальным и экономически обоснованным составом, содержащим корни лопуха, семена темных сортов винограда, зеленый чай, ромашку, шалфей и этиловый спирт (рисунок 3.1.1).

Анализ эффективности различных вариантов рецептов показал, что композиция по примеру № 1 является оптимальной и полностью соответствует поставленной задаче изобретения (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Анализ композиций стоматологического средства «Витар»

Композиции Компоненты	Композиция № 1 (масс/%)	Композиция № 2 (масс/%)	Композиция № 3 (масс/%)
Трава шалфей	3	1	5
Цветки ромашки	4	2	6
Корни лопуха	3	1	5
Семена черного винограда	3	1	5
Листья зеленого чая	7	3	11
Спирт этиловый 70%	остальное	остальное	Остальное

Композиция № 2 содержит недостаточное количество компонентов и не обеспечивает ожидаемого терапевтического эффекта.

Композиция № 3 включает избыточное количество компонентов, что делает ее экономически нецелесообразной и излишне концентрированной.

Стоматологическое средство «Витар» представляет собой композицию, основанной на официальных видах природного лекарственного сырья (таблица 3.1.2)

Таблица 3.1.2 – Состав стоматологического средства «Витар»

№	Ингредиенты	Кол-во 100 мл. ед. изм.	Кол-во 100 л. ед. изм.	Кол-во 500 л. ед. изм.
1.	Листья зеленого чая	7,0 г	7,0 кг	35,0 кг
2.	Цветки ромашки	4,0	4,0 кг	20,0 кг
3.	Корни лопуха	3,0	3,0 кг	15,0 кг
4.	Трава шалфея	3,0	3,0 кг	15,0 кг
5.	Семена черного винограда	3,0	3,0 кг	15,0 кг
6.	Спирта этилового 70%	до 100 мл	до 100 л	до 500 л

В его составе наряду с традиционными лекарственными растениями используются менее распространенные компоненты, как корни лопуха и семена темных сортов винограда. Изобретение отличается от прототипа меньшим количеством компонентов, тем не менее представленный комплекс полифенолов-антиоксидантов способен обеспечивать необходимое заданное лечебное действие.

Технология изготовления

Подготовленные ингредиенты измельчаются до размеров 2-3 мм и заливаются спиртом. Полученная смесь настаивается в течение недели при периодическом перемешивании, после чего фильтруется. Остатки экстрагента отжимаются из сырья и добавляются к основному фильтрату. Полученный экстракт представляет собой буроватую прозрачную жидкость со сложным ароматическим запахом.

Способы применения состава:

1. В виде полосканий полости рта, экстракт разводят дистиллированной или кипяченой водой в соотношении 1:4.
2. В виде промываний патологических зубодесневых карманов, при разведении экстракта дистиллированной или кипяченой водой в соотношении 1:4.
3. В виде аппликаций и турунд на воспаленные участки десен и СОПР, также при разведении 1:4 с дистиллированной или кипяченой водой.
4. В неразбавленном виде, путем нанесения нескольких капель средства на зубную щетку при чистке зубов.

Экспериментальные исследования проводились с использованием опытно-промышленных образцов запатентованного средства. Были изучены ОТ и ХТ с оценкой влияния на сердечно-сосудистую, центральную нервную, дыхательную, выделительную системы, а также ЖКТ. Аллергенные и местно раздражающие свойства состава оценивались по состоянию тканей десен, слюнных желез и кожных покровов.

В составе наряду с традиционными лекарственными растениями, издавна применяемыми в практической медицине, используются редко применяемые, особенно в стоматологии, корни лопуха и семена темных сортов винограда. В основу разработки были заложены результаты информационно-патентного поиска, по изучению лечебных свойств лекарственного растения лопуха. Согласно данным современных научных источников, лопух и семена темных сортов винограда обладают антиоксидантными, ранозаживляющими, кровоочистительными, противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами.

Опытно-промышленный образец стоматологического средства соответствует техническим условиям (ТУ) на зубной эликсир «Витар», утвержденным в установленном порядке (таблицы 3.1.3-3.1.7).

Таблица 3.1.3 – Органолептические показатели зубного эликсира «Витар»

Наименование	Характеристика	Методы испытаний
Внешний вид	Легкоподвижная жидкость	п.3.1
Цвет	От коричневого до темно-коричневого	п.3.1
Запах и вкус	Ароматный	п.3.2

Таблица 3.1.4 – Физико-химические показатели зубного эликсира «Витар»

Наименование показателя	Норма	Методы испытаний
Водородный показатель (pH)	4,5-9,0	п.3.3
Плотность, г/см ³	0,80-1,00	п. 3.4
Сухой остаток, %	не более 10,0	ГОСТ 29188.5
Соединения: – свинца – мышьяка – ртути	отсутствие отсутствие отсутствие	ГОСТ 26932 ГОСТ 26930 ГОСТ 26927

Таблица 3.1.5 – Кожно-раздражающие показатели зубного эликсира «Витар»

Наименование показателя	Норма	Методы испытаний
Кожно-раздражающее действие	0 баллов	п.3.4

Таблица 3.1.6 – Микробиологические показатели зубного эликсира «Витар»

Наименование показателя	Норма	Методы испытаний
Общее количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов	1×10^2	п.3.5.
Семейство Enterobacteriaceae, КОЭ/1	Отсутствуют	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , КОЭ/1 г	Отсутствуют	
<i>Staphylococcus aureus</i> , КОЭ/1 г	Отсутствуют	
Плесневые грибы и дрожжи, КОЭ/1	Отсутствуют	

Таблица 3.1.7 – Кожно-раздражающие показатели зубного эликсира «Витар»

Наименование показателя	Норма	Методы испытаний
Кожно-раздражающее действие	0 баллов	п.3.4

Опытно-промышленные образцы изучаемого средства, использованные в экспериментальных исследованиях и клинической апробации, соответствовали вышеуказанным нормативным показателям, были экологически чистыми и безопасными. Преимущества предлагаемого состава заключаются в его простоте по составу и технологии изготовления, а также в выраженных антиоксидантных, иммуностимулирующих и противовоспалительных свойствах.

3.2 Результаты исследований острой и хронической токсичности

У лабораторных крыс при изучении ОТ действия все рефлексы сохранялись. Аутогруминг (поведение по уходу за собой) после введения исследуемого средства наблюдался в течение первой минуты и включал чистку, отряхивание и вылизывание верхней части туловища. Отмечались кратковременные состояния оцепенения, связанные с реакцией животных на принудительное внутрижелудочное введение средства.

Были проведены гистологические исследования фрагментов отделов головного мозга экспериментальной группы в сравнении с контрольной, при введении максимальной дозы исследуемого стоматологического средства.

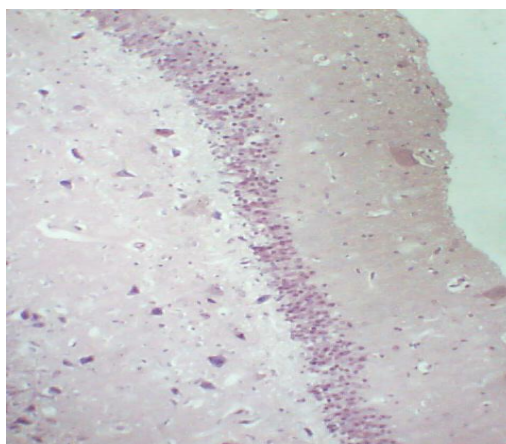


Рисунок 3.2.1 – Экспериментальная группа. Гистологические препараты при оценке острой токсичности. Однократное внутрижелудочное введение. Фрагмент ткани головного мозга с сохраненной зональностью коры, без признаков без признаков полнокровия сосудов и отека тканей. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. x80.

При гистологическом исследовании тканей головного мозга крыс, подвергшихся воздействию исследуемого средства в условиях моделирования острой токсичности, характерных признаков нейротоксического воздействия не выявлено.

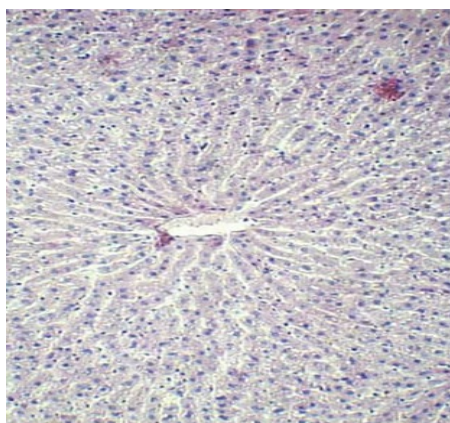


Рисунок 3.2.2 – Экспериментальная группа. Гистологические препараты при оценке острой токсичности. Однократное внутрижелудочное введение. Фрагменты печени с хорошо сохраненной балочной структурой гепатоциты равномерного кровенаполнения, цитоплазма равномерно окрашена гематоксилин-эозин. Ув. х 80. Окр. гематоксилин- эозин Ув. х80.

При однократном внутрижелудочном введении концентрированной дозы средства (per os) гистологических изменений тканей в структуре фрагментов печени и головного мозга не выявлено (рисунки 3.2.1-3.2.2).

Таблица 3.2.1 – Показатели состава крови и прироста массы тела лабораторных крыс при оценке ОТ

Показатели n=8	M±m в начале	M±m через 1 неделю	M±m через 2 недели	P ₁₂	P ₂₃	P ₁₃
Масса, гр	240,0±2,12	278,8±1,27	316,4±1,23	<0,05	<0,05	<0,05
Эритроциты x10 ¹² / л, (RBC)	7,26±0,12	7,29±0,15	7,31±0,15	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоциты x10 ⁹ / л, (WBC)	8,89±0,09	7,40±0,07	8,36±0,24	<0,05	<0,05	<0,05
Тромбоциты x10 ⁹ л, (PLT)	533,19±4,76	533,61±5,07	533,07±4,65	>0,05	>0,05	>0,05
Гемоглобин, г/дл (HGB)	12,21±0,11	12,03±0,13	12,64±0,13	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание - p <0,05

Анализ показателей крови (таблица 3.2.1) в экспериментальной группе, получавшей ежедневно исследуемое средство в дозе 2,0 мл в течение 2 недель, не показал достоверных изменений, были в пределах физиологической нормы.

На протяжении всего периода исследования лабораторные крысы находились под наблюдением. Потребление корма и воды было в пределах нормы, признаков интоксикации не отмечалось. Гибели животных вследствие токсического воздействия не зафиксировано. При обследовании внутренних органов не выявлено признаков кровенаполнения, кровоизлияний или изъязвлений.

Исследование хронической токсичности (ХТ)

Морфологическое описание органов

Твердая мозговая оболочка во всех отделах головного мозга без признаков кровоизлияний, отеков, изменений цвета и объема по всей протяженности. При поперечном разрезе ткань головного мозга сохраняет однородную структуру, без патологических изменений. Кровеносные сосуды с четко выраженными, эластичными стенками, кровенаполнение в пределах физиологической нормы. Признаков механических или токсических повреждений не выявлено.

Сердце конусовидной формы, при разрезе темно-коричневого цвета. Клапаны и интима аорты эластичные, без видимых изменений. Камеры сердца без особенностей, четко различимы эндокард, миокард, эпикард и перикард. Структура органа соответствует нормальной морфологии, признаков патологических изменений не выявлено.

Легкие расположены анатомически правильно, воздушные, розоватого цвета. Серозная оболочка гладкая, блестящая, без признаков патологических изменений. Плевра ровная и гладкая, без утолщений и спаек. Бронхи по всей протяженности сопровождаются кровеносными сосудами. Слизистая оболочка бронхов имеет характерное фестончатое строение. Все три доли правого легкого: каудальная, средняя и краниальная четко разделены косыми и поперечными щелями. Явлений спаечного процесса между долями, а также

патологических изменений на их поверхности не выявлено, долевы́е бронхи без морфологических изменений.

Доли печени четко выражены: срединная, правая, левая и каудальная. Поверхность гладкая, без признаков увеличения. Кровенаполнение равномерное, общий печеночный проток полупрозрачный без морфологических изменений впадает в двенадцатиперстную кишку. Сосуды и нервы в области ворот печени без видимых отклонений от нормы.

Почки анатомически правильной формы, покрыты капсулой по всей поверхности. Отчетливо различимы корковый и мозговой слои, на разрезе почечные ворота и лоханки без особенностей. Капсула надпочечников дискообразной формы, с четко выраженными корковым и мозговым слоями. Внутренняя оболочка мочеточников гладкая без кровоизлияний. Внутренняя оболочка мочевого пузыря равномерно складчатая, различимы отверстия мочеточников.

Белочная оболочка семенников без изменений, содержит многочисленные неизменные извитые семенные канальцы. Придатки семенников и семявыносящие протоки без изменений.

СОПР без видимых изменений, розоватого цвета, зубы без признаков разрушения твердых тканей. Спинка и свободная часть языка покрыты неизменными сосочками, патологических образований не выявлено.

Подъязычная, околоушные и подчелюстные слюнные железы, анатомически правильно расположены, без признаков отека и изменений.

Желудок мешкообразной формы, с четким сосудистым рисунком на поверхности. Сфинктеры отделов хорошо различимы, без изменений. В полости желудка незначительное количество содержимого.

Поджелудочная железа располагается в области брыжейки, паренхима рыхлая с характерным дольчатым строением, отклонений от нормы не выявлено.

Петли тонкой кишки покрыты без признаков кровоизлияний. Внутренний слизистый слой без изменений, с равномерным ворсинчатым слоем.

Серозная оболочка двенадцатиперстной кишки без кровоизлияний, определяется общий желчный проток.

На поверхности серозной оболочки подвздошной и толстой кишки изменений не выявлено.

Капсула щитовидной железы без видимых изменений, правые и левые доли соединены перешейком имеют мелкозернистую фолликулярную структуру, на разрезе крупные фолликулы заполнены густым гомогенным коллоидом.

Селезенка соответствует нормальной форме и размерам, капсула ровная. Паренхима имеет деление слоев, без особенностей.

Капсулы долей тимуса без особенностей, структура типична для данного органа.

Макроскопические исследования свидетельствуют об отсутствии токсического воздействия, так как при изучении органов и тканей крыс отклонений не обнаружено.

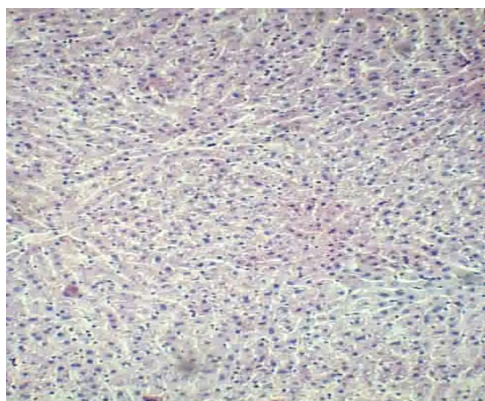


Рисунок 3.2.3 – Экспериментальная группа. Фрагмент *печени* с сохраненной балочной структурой, инфильтрации перипортальных прослоек не отмечается, гепатоциты без признаков явлений дистрофии. Срок 30 суток. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув x80.

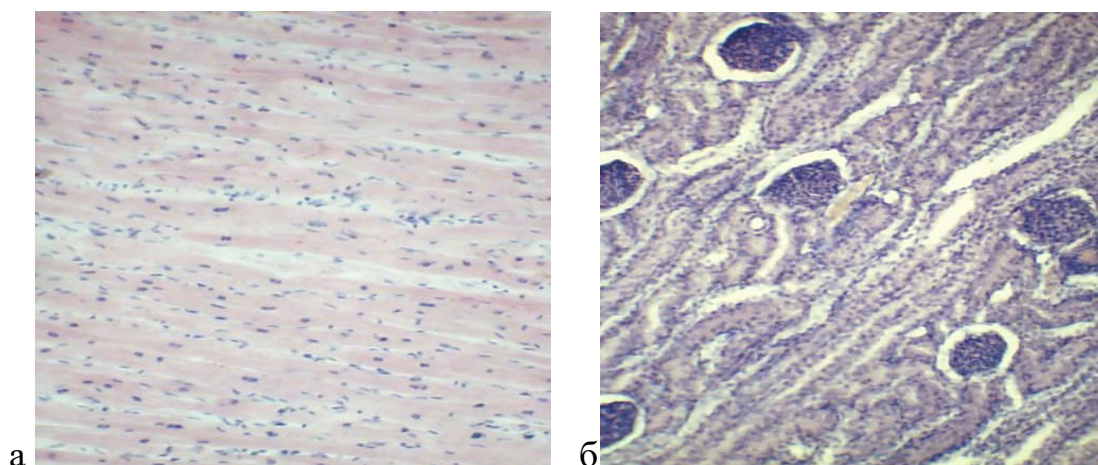


Рисунок 3.2.4 – Экспериментальная группа. Срок 30 суток. Фрагмент *миокарда* (а) с неизменной структурой. Фрагмент структуры *почки* (б) с четкими контурами почечных клубочков, имеющих нормальное кровенаполнение и не полностью заполняющих полость капсулы Шумлянско-Боумена. Извитые и прямые каналцы без признаков патологических изменений. Окраска: гематоксилин - эозин. Ув. x80.

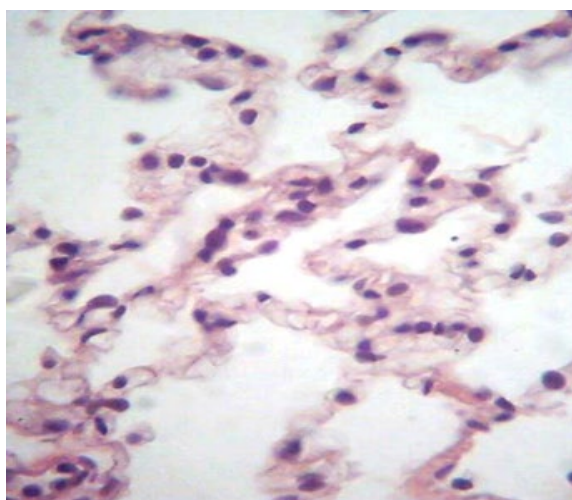


Рисунок 3.2.5 – Экспериментальная группа. Фрагмент *легких* с тонкими альвеолярными перегородками, пронизанными капиллярами. Признаки отека и воспалительной инфильтрации отсутствуют. Соединительная ткань межалвеолярных перегородок содержат клеточные элементы с округлыми ядрами. Срок наблюдения 30 суток. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. x160.

Таблица 3.2.2 – Показатели периферической крови лабораторных крыс при исследовании ХТ в группе с приемом исследуемого средства

Показатели n=24	1 неделя M±m	2 неделя M±m	3 неделя M±m	4 неделя M±m	P ₁₄
Эритроциты X10 ¹² / л, (RBC)	7,39±0,08	7,40±0,06	7,42±0,07	7,45±0,06	>0,05
Лейкоциты x10 ⁹ / л, (WBC)	7,02±0,18	6,98±0,17	7,01±0,17	7,02±0,15	>0,05
Тромбоциты x10 ⁹ л, (PLT)	533,7±5,85	535,7±5,64	535,0±5,64	534,9±5,72	<0,05
Гемоглобин, г/дл (HGB)	11,43±0,20	12,08±0,18	12,16±1,19	12,32±0,20	<0,05

Примечание: P₁₄ >0,05 – гематологические показатели.

Показатели периферической крови и массы тела соответствуют физиологической норме (таблицы 3.2.1-3.2.2).

Таблица 3.2.3 – Изменение массы тела лабораторных крыс при исследовании хронической токсичности в течение 30 суток

Группы	1 неделя M ± m	2 неделя M ± m	3 неделя M ± m	4 неделя M ± m
I гр. - 6 % этанол выпаренный	235,4±3,26	274,1±3,22	317,9±3,55	350,4±3,59
II гр. - исследуемое стоматологическое средство	235,8±1,56	274,5±1,83	320,0±3,64	361,8±3,78
III гр. - концентрированный раствор стоматолог. средства	236,6±1.66	274,3±1.61	312,3±1.73	359,1±1.84

Примечание: показатели прироста массы тела в исследуемых группах при p <0,05.

В I группе, получавшей внутривенно 2,0 мл 6 % раствора этанола, наблюдалось наименьшее среднее значение ежедневного прироста массы тела

$3,83 \pm 0,16$ г/сут. Средняя масса тела за 1 месяц составила $115,0 \pm 4,85$ г. К 4-й неделе масса достигла $350,4 \pm 3,59$ г при исходной массе $235,4 \pm 3,26$ г. Предположительно, длительное введение раствора этанола способствовало ускорению обменных процессов у грызунов, при гистологическом изучении внутренних органов изменений не выявлено (таблица 3.2.3).

При сравнительной оценке прироста массы тела крыс в трех группах исследования, наибольший прирост отмечался во II группе, получавшей внутрижелудочно 2,0 мл исследуемого средства, разведенного дистиллированной водой в соотношении 1:4. Начиная со 2-й и 3-й недели, масса тела животных увеличивалась с $274 \pm 1,83$ до $320,0 \pm 3,64$ г, а к 4 неделе достигла $361,8 \pm 3,78$ г при исходной массе тела $235,8 \pm 1,56$ г. Среднесуточный прирост массы тела составил $4,2 \pm 0,14$ г / суток, суммарный прирост за месяц $126,0 \pm 4,0$. Признаков интоксикации и изменений поведенческих реакций у крыс не наблюдалось. Гистологическая структура фрагментов внутренних органов оставалась без изменений, что свидетельствует об отсутствии токсичности при данной концентрации средства. Предположительно, оптимальное содержание БАВ в составе способствует активизации обменных процессов, что отражается в увеличении массы тела животных (табл. 3.10).

В III группе, получавшим внутрижелудочно 2,0 мл концентрированного раствора исследуемого средства, средний прирост массы тела крыс за один месяц составил $122,5 \pm 2,48$ г, а среднесуточный прирост $4,08 \pm 0,08$ г, что незначительно отличается от показателей II группы, признаков интоксикации не наблюдалось, животные сохраняли привычную двигательную и пищевую активность. При обследовании внутренних органов крыс не выявлено спясок и жидкостных включений (таблица 3.2.3).

Анализ результатов исследования ХТ средства «Витар» подтвердил отсутствие токсических свойств, а также его благотворное влияние на рост и развитие экспериментальных животных при рекомендованной к применению концентрации изучаемого состава [88, с. 91].

3.3 Результаты исследования аллергогенного и местно-раздражающего действия

При ежедневном нанесении исследуемого средства на СОПР лабораторных крыс в течении одного месяца признаков аллергической реакции и местного раздражающего действия не наблюдалось. Слизистая оболочка была без признаков гиперемии, отека, язвенных или эрозивных повреждений.

СОПР у экспериментальных животных характеризуется высокой устойчивостью к раздражающим факторам и повышенной способностью к восстановлению, по этой причине изменения регистрировались в течение 30 суток. Изменений гемоциркуляторного русла и пролиферации клеточных элементов не выявлено.

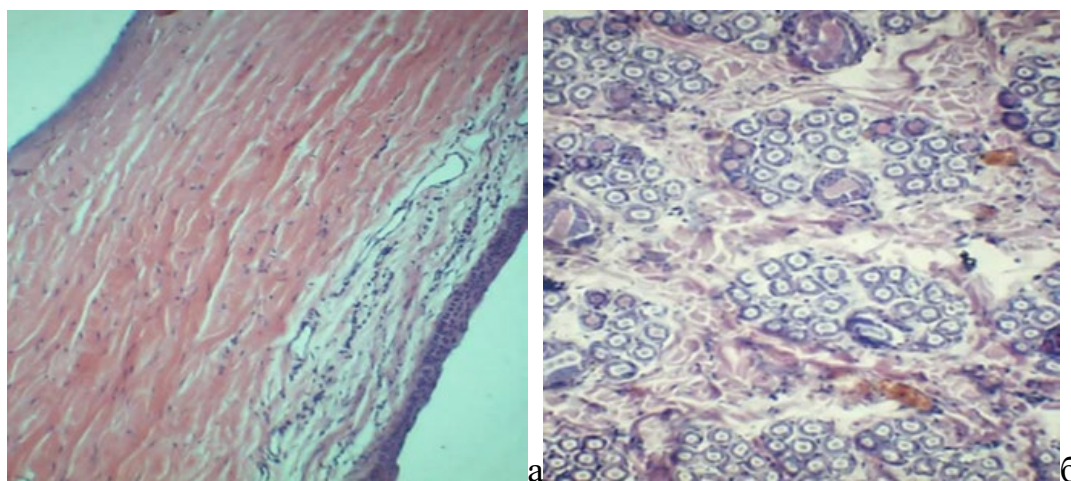


Рисунок 3.3.1 – Микропрепарат. Экспериментальная группа. Срок наблюдения 30 суток. **Фрагмент слизистой оболочки десны (а).** В подслизистом слое отек и воспалительная инфильтрация отсутствуют. **Фрагмент больших слюнных желез (б)** Эозинофилы не выявлены. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. х80.

При гистологическом исследовании внутренних срезов больших слюнных желез выявляется характерное для данного органа строение, определяется соединительнотканная волокнистая строма, разделяющая железу на дольки

различного размера и формы. Секреторные отделы представлены ацинусами с округлыми ядрами, окруженных миоэпителиальными клетками, эозинофилы не выявлены, патологических изменений не обнаружено.

Таким образом, нанесение средства на СОПР в предлагаемой концентрации не вызывает аллергического и местно-раздражающего эффекта (рисунок 3.3.1)

Таблица 3.3.1 – Гематологические показатели крыс при нанесении средства «Витар» на слизистую оболочку десен в течение 30 суток

Показатели n=8	Норма	Контр. группа	На 10 день	На 20 день	На 30 день
Гемоглобин, г/дл (HGB)	12,0-15,0	12,4 ±1,24	12,6±1,25	13,6±1,24	12,7±1,25
Гематокрит (HCT %)	36,0-46,0	38,0±1,21	38,0±1,42	38,0±1,11	38,0±1,15
Эритроциты x10 ¹² /л, (RBC)	5,6-7,9	7,33±0,80	7,39±0,61	7,40±0,40	7,71±0,71
Лейкоциты x10 ⁹ /л, (WBC)	7-14,0	10,5±1,51	13,2±1,65	11,7±2,04	13,3±2,35
Нейтрофилы палочкоядерны е (NEUT %)	1-4	1,5±1,41	1,4±1,55	1,7±1,94	1,6±2,25
Нейтрофилы сегментоядерн ые (NEUT %)	20-35	31,3±0,34	29±0,48	27±0,87	26±1,18
Эозинофилы (EOS %)	1-5	1,5±1,16	1,7±2,19	1,6±1,89	1,8±1,92
Моноциты (MON %)	1-5	1,6±1,73	1,8±0,75	1,7±0,24	1,9±0,48
Лимфоциты (LYM %)	55-75	73,8±1,38	63,9±0,17	67,6±1,29	65,2±1,36
Тромбоциты x10 ⁹ /л, (PLT)	450-900	457,0±0,13	461±1,29	467,5±0,27	469,0±0,27

Примечание - p <0,05

Гематологические показатели на 10-е, 20-е и 30-е сутки после нанесения средства оставались в пределах физиологической нормы (таблица 3.3.1)

После наложения марлевых тампонов на поверхности кожи спины крыс в экспериментальной группе изменений не выявлено (рисунок 3.3.2).

Также после ежедневных смазываний кожи хвоста неразбавленным изучаемым средством в течение 7 дней поверхность кожи оставалась без изменений. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии местнораздражающего и аллергенного действия средства.

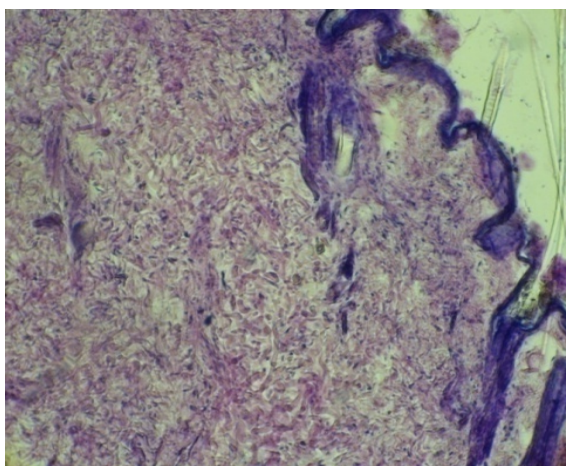


Рисунок 3.3.2 – Экспериментальная группа. Гистологический *фрагмент кожи* в области нанесения исследуемого средства показывает сохранность типичной структуры многослойного плоского эпителия. В дерма отсутствуют признаки отека и эозинофильной инфильтрации. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. х 80.

Дыхание у животных оставалось свободным, признаки аллергических реакций (слезотечение, чихание и др.) отсутствовали.

Кожные пробы оценивались в 0 баллов, что указывает на отсутствие сенсibilизации.

При нанесении исследуемого средства, разведенного дистиллированной водой в соотношении 1:4, на СОПР лабораторных крыс в течение одного месяца местнораздражающих и аллергических реакций не выявлено. Отсутствие токсических и сенсibilизирующих эффектов подтверждено

результатами гематологических анализов, а также гистологическим исследованием тканей десны и слюнных желез.

Уменьшение прироста массы тела в экспериментальной группе может быть связано со стрессом, вызванным регулярными экспериментальными манипуляциями, при обычном уровне потребления корма. Результаты гематологических исследований, гистологического анализа тканей, а также общее состояние грызунов не выявили признаков аллергических и местнораздражающих реакций при применении изучаемого средства в рекомендованной концентрации.

3.4 Сравнительное исследование эффективности стоматологического средства «Витар» и зубного эликсира «Кирславин» при лечении экспериментального пародонтита

Моделирование экспериментального пародонтита у крыс с использованием лигатурной модели позволило в короткие сроки воспроизвести воспалительно-деструктивные процессы, патоморфологические и клинические проявления которых были характерны для ХП, наблюдаемого у человека. Это обеспечило возможность последующей оценки эффективности фармакотерапии с применением запатентованного стоматологического средства «Витар» в сравнении с зубным эликсиром «Кирславин».

После установки лигатур значимых клинических изменений десны не наблюдалось, однако в цитологическом осадке смыва ротовой полости отмечалось увеличение доли нейтрофильных лейкоцитов, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса.

После установки проволочных лигатур под анестезией у экспериментальных крыс отмечалось беспокойное поведение, выражающееся в частых попытках удалить лигатуры с помощью лап. Это соответствовало признакам острой боли и состоянию дистресса.

На 2 день эксперимента отмечалось незначительное улучшение общего состояния и адаптация крыс к установленным лигатурам. Возобновилось постепенное потребление воды и специально подготовленной углеводной размягченной пищи. Средняя потеря массы тела за первый день составила 5-6 граммов без показаний для выведения животных из эксперимента.

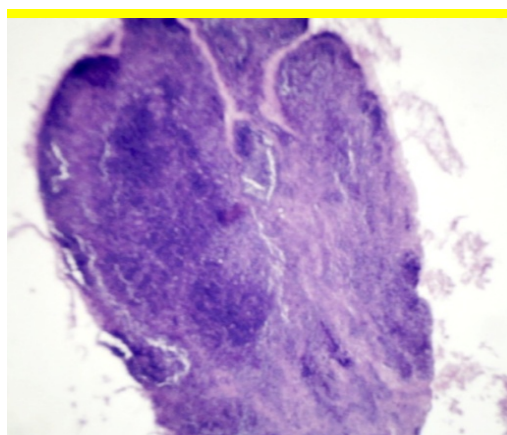


Рисунок 3.4.1 – Экспериментальная группа. *Гиперплазия поднижнечелюстного лимфатического узла* с размытым дольчатым строением и нечеткими зонами на 14-е сутки после наложения лигатур.

Окраска гематоксилин - эозин. Увеличение x56.

Поднижнечелюстные лимфоузлы были увеличены в размерах с уплотненной капсулой, границы между Т- и В – зонами стерты (рисунок 3.4.1), что указывает на развитие воспалительного процесса и активации местного иммунного ответа (рисунок 3.4.1).

При гистологическом исследовании выявляется выраженная лимфолейкоцитарная инфильтрация в области зубодесневого кармана, что свидетельствует о развитии активного воспалительного процесса. Присутствие большого количества лимфоцитов и лейкоцитов указывает на участие как специфического, так и неспецифического иммунного ответа. Такие гистологические изменения характерны для хронической формы пародонтита и подтверждают достоверность выбранной экспериментальной модели заболевания (рисунок 3.4.2).

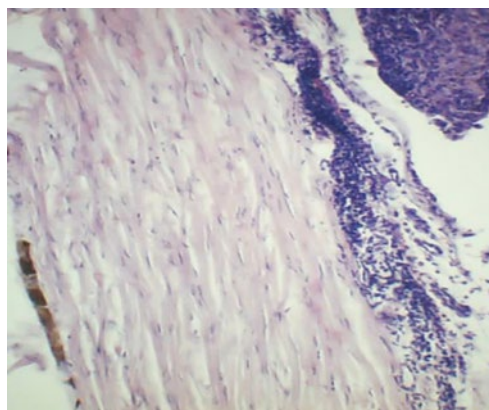


Рисунок 3.4.2 – Микропрепарат. Экспериментальная группа.

Лимфолейкоцитарная инфильтрация в области зубодесневого кармана.

Окраска гематоксилин - эозин. Ув. х80.

Таблица 3.4.1 – Сравнение показателей ПОЛ при моделировании хронического пародонтита

Группы	Общие липиды (ед.опт.плотн.)	Гидроперекиси (ед.опт. плотн.)	Окислительный индекс
№1, интактные	1,21±0,03	0,83±0,03	0,69±0,02
№2, лигатура 2 сутки	1,22±0,03	1,13±0,03 *	0,93±0,03 *
№3, лигатура 14 суток	0,95±0,03 *	1,18±0,03 *	1,24±0,03 *
№4, контр. снятие лигатуры на 10 сутки	1,07±0,04 *	0,88±0,03 **	0,82±0,04 **
№5, основн. группа, снятие лигатуры+10 суток «Витар»	1,16±0,03	0,75±0,03 **	0,65±0,03 **
№6 «Витар» без налож. лигатур	1,29±0,04	0,72±0,02 *	0,56±0,02 *

Примечание: * – показатель достоверности различия с 1 группой $p < 0,05$,

** – показатель достоверности различия с 3 группой $p < 0,05$

Уровень общих липидов на 14-е сутки снизился на 27,4 %, ОИ увеличился на 2-е сутки на 34,8 %, а к 14 дню на 79,7%, что указывает на выраженное развитие окислительного стресса при воспалительном процессе в пародонте. Через 10 дней

после удаления лигатур наблюдалось восстановление измененных биохимических показателей, однако они отличались от показателей группы контроля. После удаления лигатур в течение 10 дней применяли средство «Витар». Результаты показали стабилизацию показателей ПОЛ с достоверным отличием от значений, зарегистрированных на 14-й день моделирования, и без значимых различий по сравнению с группой контроля (таблица 3.4.1).

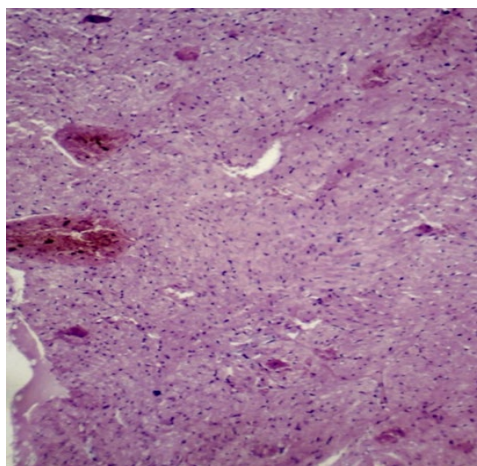


Рисунок 3.4.3 – Экспериментальная группа. *Под эпителием слизистой оболочки десны на второй день после установки лигатур* наблюдались точечные кровоизлияния и лимфолейкоцитарная инфильтрация, на поверхности эпителия обнаруживались тонкие пленки фибрина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 56.

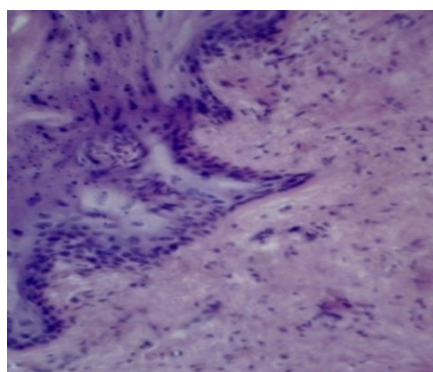


Рисунок 3.4.4 – На 14 день плоскоклеточный неороговевающий эпителий десны с признаками гиперплазии и дистрофии с неравномерным изменением толщины слоев многослойного плоского эпителия с выростами вглубь тканей десны. В зубодесневых карманах наблюдается дистрофия эпителия с образованием тканевых детритов. Бактериоскопически обнаружены кокки и палочки. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. х80.

Таблица 3.4.2 – Сравнительная оценка показателей ПОЛ при лечении экспериментального пародонтита средствами «Витар» и «Кирславин»

Группы	Общие липиды (ед. опт. плотн.)	Гидроперекиси (ед. опт. плотн.)	Окислительный индекс
Гр.№ 1, интактные воздейств. не проводили (8 лаб. крыс)	1,21±0,03	0,83±0,03	0,69±0,02
Гр.№ 2, после налож. лигатур исследовали на 2 сутки (8 лаб. крыс)	1,22±0,03	1,13±0,03	0,93±0,03
Гр. № 3, после налож. лигатур, исслед. на 14 сутки (8 лаб. крыс)	0,95±0,03*	1,18±0,03*	1,24±0,03*
Гр. № 4, после налож. лигатур исследовали на 14 сутки + 10 контроль (8 лаб. крыс)	1,07±0,04 *	0,85±0,03	0,80±0,04 *
Гр. № 5, после 14 суток лигатур + 10 дней «Витар» нанесение на десна (8 лаб. крыс)	1,16±0,03**,***	0,75±0,03**,***	0,65±0,03**,***
Гр. № 6, 14 суток лигатур +10 дней наносили зубный эликсир «Кирславин» (8 лаб. крыс)	1,23±0,04**,***	0,72±0,02**,***	0,59±0,02**,***

Примечание: *– критерий различия с 1 группой $p < 0,05$

** – критерий различия с 3 группой $p < 0,05$

*** – критерий различия с 4 группой $p < 0,05$

Сравнительная оценка показателей ПОЛ при моделировании хронического пародонтита с применением средства «Витар» и зубного эликсира «Кирславин» показала увеличение уровня гидроперекисей и ОИ в 2 и 3 группах (таблица 3.4.2).

На 14-е сутки пришеечный эпителий десны был гиперемирован с признаками воспаления наблюдались пародонтальные карманы от 1 мм до 2,5 мм, а также подвижность резцов.

Наблюдалось понижение оптической плотности общих липидов при одновременном возрастании оптической плотности гидроперекисей. После снятия лигатур сдвиг показателей ПОЛ значительно уменьшался, при этом значения общих липидов и ОИ достоверно отличались от показателей интактных животных (таблица 3.4.2).

При сравнительной оценке показателей 3-й группы на 14-е сутки после установления лигатур по отношению к 1-й (контрольной) группе интактных крыс наблюдались следующие изменения показателей ПОЛ: содержание общих липидов с $1,21 \pm 0,03$ до $0,95 \pm 0,03$, что составляет уменьшение на 21,8 % что свидетельствует о снижении стабильности клеточных мембран. Увеличения уровня гидроперекисей с $0,83 \pm 0,03$ до $1,18 \pm 0,03$, то есть повышение составило на 42,2%, что указывает на активацию процессов ПОЛ. Возрастание окислительного индекса с $0,69 \pm 0,02$ до $1,24 \pm 0,03$, что составляет увеличение на 79,9 %, полученные результаты указывают на значительные повреждения клеточных мембран и повышение ПОЛ при воспалении (таблица 3.4.2).

В 4-й группе, где проводилась оценка показателей ПОЛ через 10 суток без лечения после 14 дневной лигатурной модели (группа самовосстановления), наблюдалось частичное восстановление тканей пародонта. Содержание общих липидов повысилось до $1,07 \pm 0,04$, что на 13 % выше, чем 3-й группе ($0,95 \pm 0,03$). Уровень гидроперекисей снизились до $0,85 \pm 0,03$, что на 28 % ниже, чем в 3 группе, а окислительный индекс уменьшился до $0,80 \pm 0,04$, что свидетельствует снижению на 35 %. Эти изменения свидетельствуют о спонтанной тенденции к восстановлению тканей, однако показатели ПОЛ все еще остаются выше нормы, что указывает на сохраняющийся оксидативный стресс (таблица 3.4.2).

В 5-й группе экспериментальных животных после 14 суточного лигатурного воздействия в течение 10 дней проводили обработку средством 2 раза в день. В результате наблюдалось повышение содержания общих липидов до $1,16 \pm 0,03$, что соответствует почти нормальному уровню и превышает показатель 3-й группы на 22,1 %. Уровень гидроперекисей снизился до $0,75 \pm 0,03$, что на 36,4 % ниже, чем в 3-й группе (таблица 3.4.2).

В результате терапии отмечалось статистически достоверное снижение показателя окислительного индекса с $0,69 \pm 0,02$ (1-группа) до $0,65 \pm 0,03$ (5 группа) на 5,8%, что указывает на выраженный терапевтический эффект разработанного средства. Таким образом, в 5 группе, где после 14 суток лигатурного воздействия проводилось местное применение средства «Витар» в течение 10 дней, зафиксированы наиболее выраженные положительные изменения показателей ПОЛ и состояние тканей пародонта (таблица 3.4.2).

Стоматологическое средство «Витар» оказывает выраженное антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, значительно снижая уровень оксидативного стресса и способствуя восстановлению липидного обмена в тканях. В отличие от самопроизвольного восстановления (4-я группа), применение препарата обеспечивало полную нормализацию показателей ПОЛ, вплоть до значений, превышающих показатели интактной группы.

В 6-й группе, где после 14 суток лигатурного воздействия в течение 10 дней применяли зубной эликсир «Кирславин», по сравнению с 3-й группой без лечения наблюдалось наиболее выраженное восстановление показателей.

Отмечено повышение содержания общих липидов с $0,95 \pm 0,03$ до $1,23 \pm 0,04$, что соответствует увеличению на 29 %, снижение гидроперекисей до $0,72 \pm 0,02$ (на 39 %), а также уменьшение окислительного индекса до $0,59 \pm 0,02$.

Таким образом, применение зубного эликсира «Кирславин» более чем в два раза снижает уровень окислительного стресса по сравнению с состоянием без лечения и обеспечивает почти полное восстановление липидного обмена.

При сравнительном анализе 5-й и 6-й групп выявлено восстановление уровня общих липидов после лигатурного воздействия в двух группах. Однако в группе с применением «Кирславин» (6-я группа) этот показатель был выше 6,0%, что свидетельствует о более выраженном антиоксидантном эффекте препарата в условиях экспериментальной модели воспаления (таблица 3.4.2).

Таким образом, проведенные исследования подтвердили, что средство обладает антиоксидантным, противовоспалительным и регенераторным действием. По своим фармакологическим свойствам оно сопоставимо с зубным эликсиром «Кирславин» и оказывает аналогичное лечебно-профилактическое действие [90, с. 78].

3.5 Оценка эффективности лечения хронического катарального гингивита с применением DENOVA Oral BIO-Complex

По данным ОПТГ-исследования у пациентов исследуемой группы участки остеопороза не выявлены, кортикальные пластинки межальвеолярных и межкорневых перегородок сохраняли целостность и четкую структуру, признаки деструктивных изменений отсутствовали.

В основной группе индекс гигиенического состояния полости рта по Л. В. Федоровой (1982 г.) показал достоверное улучшение: показатель снизился с $2,33 \pm 0,35$ на 1 день до $1,54 \pm 0,13$ на 30-й день наблюдения при ($p < 0,01$), что свидетельствует о значительном улучшении гигиенического состояния полости рта в 1,5 раза по сравнению с исходными данными (таблица 3.5.1).

В контрольной группе индекс гигиенического состояния полости рта по Л.В. Федоровой (1982 г) снизился $2,33 \pm 0,34$ на 1-й день до $1,85 \pm 0,11$ на 30-й день наблюдения, что соответствует улучшению в 1,26 раза по сравнению с исходными данными. Данная положительная динамика, вероятно, связана с

проведением предварительных профилактических бесед о важности соблюдения гигиены полости рта при лечении заболеваний тканей пародонта.

Проба Шиллера-Писарева в основной группе продемонстрировала положительную динамику, сопровождавшуюся снижением кровоточивости десен: показатель, снизился с $3,01 \pm 0,45$ на 1-й день до $0,84 \pm 0,09$ на 30-й день наблюдения, что указывает на уменьшение воспалительного процесса в 3,58 раза (таблица 3.5.1).

В контрольной группе показатель уменьшился с $3,01 \pm 0,44$ на 1-й день до $1,89 \pm 0,07$ на 30-й день наблюдения, что указывает на снижение воспалительного процесса в 1,59 раза.

Показатели ИК по Muhlemann-SBI также продемонстрировали положительную динамику: значение снизилось с $1,28 \pm 0,04$ на 1-й день до $0,07 \pm 0,016$ на 30-й день наблюдения, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте применяемого средства улучшение составило в 18,2 раза (таблица 3.5.1).

В контрольной группе показатель снизился с $1,28 \pm 0,44$ на 1-й день до $0,9 \pm 0,07$ на 30-й день наблюдения, что указывает на снижение воспалительного процесса 1,42 раза.

В течение 4-5 дней отмечалась нормализация клинической картины: исчезновение болевых ощущений, гиперемии, отека и кровоточивости десен. Выраженные противовоспалительные свойства исследуемого средства позволяют рекомендовать его в качестве вспомогательного компонента комплексной терапии заболеваний пародонта. Регулярное применение препарата может способствовать продлению ремиссии и улучшению качества жизни пациентов.

Эффективность препарата была подтверждена снижением показателей клинических индексов. Значительные улучшения наблюдались также и в контрольной группе, что, вероятно, связано с мотивацией к уходу за полостью рта.

Таблица 3.5.1 – Оценка эффективности Oral BIO-Complex по динамике индексных показателей

Индексы	1-й день ($M \pm \sigma$), n=20	10-й день, ($M \pm \sigma$), n=20	30-й день ($M \pm \sigma$), n=20	P*
Модифицированный ИГ по Л.В.Федоровой (1982 г)	2,33 $\pm$ 0,34	1,64 $\pm$ 0,10	1,54 $\pm$ 0,13	0,001
Числовой вариант пробы Шиллера-Писарева	3,01 $\pm$ 0,45	0,87 $\pm$ 0,10	0,84 $\pm$ 0,09	0,001
ИК Мюллемана-SBI	1,28 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,01	0,001

* критерий Вилкоксона.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о комплексном положительном воздействии препарата на гигиеническое состояние полости рта, снижении воспалительных процессов и улучшении состояния десен у пациентов с осложненным хроническим катаральным гингивитом.

В дальнейшем целесообразно проведение расширенных клинических исследований с участием большего количества пациентов в рамках восстановительного лечения хронических заболеваний тканей пародонта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен систематический анализ природных лечебных ресурсов Кыргызстана, выявлены лекарственные растения для создания стоматологических средств с антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

2. Разработан состав и технология изготовления стоматологического средства «Витар» на основе выбранных природных компонентов, что обеспечило оптимальное сочетание антиоксидантных и противовоспалительных свойств.

3. Доклинические исследования «Витар» подтвердили его токсикологическую безопасность, отсутствие аллергенного и местно-раздражающего действия, а также показали его лечебную эффективность при экспериментальном моделировании пародонтита.

4. Клинические исследования показали лечебную эффективность природного антиоксидантного средства DENOVA Oral BIO-Complex при восстановительном лечении хронического катарального гингивита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Стоматологическое средство «Витар» и антиоксидантное средство гигиены DENOVA Oral BIO-Complex рекомендуется применять в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта как эффективные препараты с противовоспалительным и антиоксидантным действием. Регулярное использование стоматологических средств на основе природных антиоксидантов рекомендуется для поддержания стабильной ремиссии, уменьшения воспаления и повышения качества жизни пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Активность системы антиоксидантной защиты при пародонтите [Текст] / Д. А. Хайдар, А. Н. Захватов, Т. В. Тарасова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 3-1 (117). – С. 154-157.
2. Алинкина, Е. С. Антирадикальные свойства эфирных масел орегано, тимьяна и чабера [Текст] / Е. С. Алинкина, Т. А. Мишарина, Л. Д. Фаткуллина // Прикл. биохимия и микробиол. – 2013. – Т. 49, № 1. – С. 82-87.
3. Афолина, С. Н. Химические компоненты чая и их влияние на организм [Текст] / С. Н. Афолина, Е. Н. Лебедева // Успехи соврем. естествознания. – 2016. – № 6. – С. 59-63.
4. Ашимов, Ж. Д. Современное состояние, перспективы развития ортопедической стоматологии в условиях крупного города (на примере г. Бишкек) и пути ее совершенствования [Текст] / Ж. Д. Ашимов // Здравоохран. Кыргызстана. – 2016. – № 4. – С. 28-33.
5. Абдурахманова, С. А. Обзор современных фитопрепаратов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта / С.А. Абдурахманова, Г.С. Рунова // Рос. стоматол. – 2018. – № 11 (4). – С. 37-41.
6. Амираев, У. А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с непереносимостью к металлическим зубным протезам [Текст] / У. А. Амираев, С. Рузуддинов, Р. Р. Тухватшин // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. № 6. – С. 117-120.
7. Баширов, М. Б. Социальные факторы риска болезней зубочелюстной системы [Текст] / М. Б. Баширов // Изв. вузов. – 2010. – № 5. – С. 48-50.
8. Бердиева, Р. Р. Состояние пародонта у больных сахарным диабетом II типа [Текст] / Р. Р. Бердиева, А. Б. Мамытова // Здравоохран. Кыргызстана. – 2012. – № 3. – С. 22-24.
9. Болденков, А. В. Перспективы развития производства препаратов из лекарственного растительного сырья в Алтайском крае [Текст] / А. В.

Болденков, И. Ю. Лобанова // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2016. – № 4 (4). – С. 188-191.

10. **Буларкиева, Э. А.** Современные проблемы развития курортной медицины в Кыргызстане [Текст] / Э. А. Буларкиева, М. Т. Султанмуратов // Здравоохран. Кыргызстана. – 2017. – № 3. – С. 12-13.

11. **Богатырева, М. М.** Изменение липидного спектра у экспериментальных животных при воздействии насвая [Текст] / М. М. Богатырева, Б. А. Какеев // Бюл. науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 7. – С. 345-347.

12. **Бабаскина, Л. И.** Поисковые исследования при разработке комплексных методов фито – и физиотерапии [Текст] / Л. И. Бабаскина, Д. В. Бабаскин, А. В. Павлов // Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2018. – Т. 95, № 3. – С. 63-68.

13. Бельская, Л.В. Применение ИК-Фурье-спектроскопии слюны для экспресса – оценки уровня продуктов перекисного окисления липидов [Текст] / Л.В. Бельская, Е.А. Сарф // Biomedical Chemistry: Research and Methods 2019, 2(2), e00094 DOI: 10.18097/bmcrm00094

14. **Балахонцева, Е.В.** Анализ клинико-физиологических подходов к лечению пациентов с заболеваниями пародонта [Текст] / Е. В. Балахонцева, Н. Н. Бондаренко // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2011. – № 2 (2). – С. 229-232.

15. **Безруков, С. Г.** Результаты применения природных лечебных факторов Крыма при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне гастроэнтерологической патологии / С.Г. Безруков, И.Ф. Фещенко, Е.И. Беленова и др. // Эндодонтия today. – 2021. – Т.19, №1. – С. 71-76.

16. Влияние комплексной реабилитации на качество жизни больных с язвенной болезнью желудка [Текст] / О. А. Калюжная, А. С. Турдиева, Г. М. Саралинова [и др.] // Вестн. КРСУ – 2019. – Т. 5, № 7. – С. 107-111.

17. **Вольф, Г. Ф.** Пародонтология: цветной атлас, пособие, руководство [Текст] / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – М.: МЕДпресс – информ, 2008. – 548 с.
18. **Гонтарев, С. Н.** Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, А. В. Никишаева // Научн. результат. Серия: Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2, № 2. – С.17-21.
19. **Дударь, М. В.** Современные направления медикаментозной терапии хронического генерализованного пародонтита / М.В. Дударь, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков // Бюл. Вост. – Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 6 (112). – С. 197-205.
20. **Дзампаева, Ж. В.** Перспективы использования фитоадаптогенов в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта (обзор литературы) [Текст] / Ж. В. Дзампаева, Ф. С. Датиева, О. М. Мрикаева // Вестн. нов. мед. технол. – 2020. – № 3. – С. 26-31.
21. **Ешиев, А.М.** Современные аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита [Текст] / А. М. Ешиев, И. у. Анзор // Мол. ученый. –2014. – №6 (65) – С. 295-297.
22. **Зенков, Н. К.** Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты [Текст] / Н. К. Зенков, В. З. Лапкин, Е. Б. Меньщиков. – М.: Наука: Интерпериодика, 2001. – 342 с.
23. **Зеленова, Г. В.** Микрофлора полости рта: норма и патология [Текст] / Е. Г. Зеленова. – Новгород: НГМА, 2004. – 158 с.
24. **Зорина, О.А.** Результаты исследования эффективности применения фитопрепарата ALFA Nectar у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Зорина, Ф.К. Мустафина, О.А. Борискина и др. // Фарматека. – 2016. – № 10 (323). – С. 50-56.
25. Инфицированность *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом жителей сельской местности

Кыргызстана [Текст] / М. С. Молдобаева, Р. М. Аттокуров, Б. С. Молдобаев [и др.] // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2013. – № 3. – С. 80-84.

26. Искандарова, А. И. Обзор современных исследований и подходов к использованию фитотерапии и кумысотерапии в стоматологии [Текст] / А.И. Искандарова, А.К. Курьязова, Ш.А. Курьязов // Пробл. совр. науки и образ. – 2023. – № 8 (186). – С. 26-29.

27. Исследование антибактериальной, антиадгезивной и антибиопленкообразующей активности растительных комплексов в отношении пародонтопатогенных бактерий *in vitro* / М.А. Носова, И.И. Латиф, Л.А. Краева, и др. // Вестник РГМУ. – 2023. – № 4. – С. 88-95.

28. **Карданова, Л.В.** Современные подходы в консервативном лечении хронического генерализованного пародонтита / Л.В. Карданова, А.О. Балкаров, К.А. Шхагапсоева и др. // Успехи соврем. науки. 2017. № 11. С. 147-154.

29. Кожокеева, В.А. Воспалительные заболевания пародонта. Пародонтологическое лечение с позиций доказательной медицины. Монография. - Бишкек: КРСУ, 2011. — 118 с.

30. **Калбаев, А. А.** Изучение удельного веса зубных протезов различных конструкций, изготовленных в стоматологических поликлиниках г. Ош [Текст] / А. А. Калбаев, А. Э. Шерматов, М. А. Арстанбеков // Наука, новые технол. и иннов. Кыргызстана. – 2017. – № 1. – С. 64-66.

31. **Кароматов, И. Д.** Лопух, репейник – перспективное растительное лекарственное средство (обзор литературы) [Текст] / И. Д. Кароматов, Р. А. Нурмухамедова, М. Н. Бадриддинова // Биол. и интегратив. мед. – 2017. – № 5. – С. 163-182.

32. **Калматов, Р. К.** Динамика показателей свободнорадикального окисления в процессе лечения часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [Текст] / Р. К. Калматов, Г. В. Белов, Л. М. Джумаева // Мол. ученый. – 2016. – № 4 (108). – С. 271-278.

33. **Кароматов, И. Д.** Лечебные свойства косточек винограда и виноградного масла (обзор литературы) [Текст] / И. Д. Капроматов, А. Т. Абдувоходов // Биол. и интегратив. мед. – 2018. – № 1 (18). – С. 49-86.
34. **Кыдыкбаева, Н. Ж.** Организация стоматологической помощи в Кыргызской Республике, проблемы и перспективы [Текст] / Н. Ж. Кыдыкбаева, А. Д. Мурзалиев, А. З. Рахманкулов // Евраз. науч. объединение. – 2020. – № 9 – 3 (67). – С. 211-214.
35. **Каузбаева, Д. Д.** Современные методы профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / Д. Д. Каузбаева, С. Т. Тулеутаева, С. Б. Ахметова // Евраз. науч. обозрение. – 2020. – № 3 – 2 (61). – С. 131-137.
36. **Курбонова, Н. И.** Новые возможности местной антибактериальной терапии и профилактика воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии органов пищеварения [Текст] / Н. И. Курбонова, Н. Н. Хабибова // Биол. и интегратив. мед. – 2020. – № 3 (43). – С. 64-74.
37. К вопросу о содержании биологически активных веществ ромашки аптечной (*Chamomilla recutita*) и ромашки душистой (*Chamomilla suaveolens*), произрастающих в Красноярском крае [Текст] / Г. Г. Первышена, А. А. Ефремов, Г. П. Гордиенко, Е. А. Агафонова // Химия растит. сырья. – 2002. – № 3. – С. 21-24.
38. **Козлов, Ю.П.** Перекисное окисление липидов (ПОЛ) как основа свободно-радикальных реакций в клетках организма [Текст] / Ю. П. Козлов // Альманах мировой науки. – 2016. – № 2 – 1 (5). – С. 18-20.
39. Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений. Рациональные основы применения лекарственных растений в современной медицине [Текст] / Г. Ф. Жигаев, О. И. Очиров, Е. В. Кривигина [и др.] // Сиб. мед. ж. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 113-114.
40. **Любомирский, Г.Б.** Микроциркуляторные изменения в тканях пародонта в динамике физиотерапевтического лечения у больных

пародонтитом / Г.Б. Любомирский, Т.Л. Рединова // Пародонтология. 2020. Т.25, № 1. С. 63-70.

41. Марахова, А. И. Потенциометрия в анализе лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе [Текст] / А. И. Марахова // Фармация. – 2023. – № 3. – С. 53-55.

42. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ) [Текст]. – Женева: ВОЗ, 2010. – V, 453 с.

43. **Мухаммадиева, А. С.** Изучение местно–раздражающего действия и аллергенной активности соединения «К–55» [Текст] / А. С. Мухаммадиева, М. Х. Лутфуллин, Р. Р. Тимербаева // Учен. зап. Казан. гос. акад. ветеринар. мед. им. Н. Э. Баумана. – 2022. – Т. 251, № 3. – С. 178-181.

44. **Мартусевич, А. К.** Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы [Текст] / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин, А. С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 5-23.

45. **Нуритдинов, Р. М.** Сокращение сроков регенерации костной ткани альвеолярного отростка челюстей с использованием наночастиц серебра [Текст] / Р. М. Нуритдинов, И. М. Юлдашев // Ин-т стоматол. – 2017. – № 3 (76). – С. 102-103.

46. Неотложные состояния в амбулаторной стоматологической практике. Причины развития и пути их профилактики [Текст] / А. Р. Цой, А. Т. Токтосунов, Д. Б. Шаяхметов, Б. К. Ургуналиев // Здравоохр. Кыргызстана. – 2010. – № 3. – С. 148-151.

47. **Омаров, Ш. М.** Клинические аспекты лечебного применения прополиса при сахарном диабете 1 типа [Текст] / Ш.М. Омаров, З.Ш Магомедова // В сб.: Экологическая эндокринология, матер. I Республ. науч.-практич. конф. – 2015. – С. 58–62.

48. **Опрошанская, Т. В.** Изучение острой токсичности настойки корня лопуха большого [Текст] / Т. В. Опрошанская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 67-71.
49. **Орлова, Е. С.** Сопутствующие хронические заболевания у пациентов стоматологического профиля [Текст] / Е. С. Орлова // Университет. мед. Урала. – 2022. – Т. 8, № 4 (31). – С. 5-7.
50. **Орозбекова, М. М.** Результаты профилактических стоматологических осмотров населения Кыргызской Республики [Текст] / М. М. Орозбекова, И. М. Юлдашев, Н. А. Гурьева // Мед. и орг. здравоохран. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 29-35.
51. Особенности профилактики и лечения гингивита и пародонтита у взрослых пациентов, проходящих ортодонтическое лечение [Текст] / В. А. Румянцев, И. В. Наместникова, Т. А. Федотова [и др.] // Верхневолж. мед. ж. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 4-10.
52. Общая патологическая физиология [Текст]: учеб. для студентов мед. вузов / под общ. ред. В. А. Фролова, Д. П. Билибина. – М.: Высш. образование и наука, 2012. – 554 с.
53. **Потоцкая, А. В.** Влияние физиотерапии на микрогемодинамику тканей пародонта в комплексе лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести/ А.В. Потоцкая, А.М. Ковалевский, В.А. Железняк В.А и др. // Пародонтология. 2022. Т. 27(3). С. 243-249.
54. Пат. № 188 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/6. Зубная паста «Тимьяновая» [Текст] / Д. А. Алымкулов, Ч. Т. Токтомушев, Е. П. Зотов [и др.]; Кырг. НИИ курортологии и восстановит. лечения. – № 950315.1; Заявл. 22.12.1995; Оpubл. 1.10.1997, Бюл. – 1998, № 1 (10). – 55 с.: ил.
55. Пат. № 225 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/16. Зубной эликсир «Фломираль» [Текст] // Д. А. Алымкулов, Е. П. Зотов, Г. В. Белов [и др.]; Кырг. НИИ курортологии и восстановит. лечения. – № 960528.1; Заявл. 11.09.1996; Оpubл. 30.06.1998, Бюл. № 2 (11). – 7 с.: ил.

56. Пат. № 226 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/16. Зубная паста «Чон-Туз» [Текст] / Г. В. Белов, Д. А. Алымкулов, Е. П. Зотов [и др.]; Кырг. НИИ курортологии и восстановит. лечения. – № 960529.1; Заявл. 11.09.96; Оpubл. 30.06.1998, Бюл. № 2 (11). – 8 с.: ил.

57. Пат. № 345 Кыргызская Республика, МПК А61К 7 / 16. Зубной эликсир «Кирславин» [Текст] / Г. В. Белов, Т. У. Супатаева, Л. Б. Сабурова [и др.]; Кырг. НИИ курортологии и восстановит. лечения; Кырг. гос. мед. акад. – № 970133.1; Заявл. 24.06.1997; Оpubл. 30.12.1999, Бюл. № 4 (17). – 8 с.

58. **Прокопенко, М. В.** Анализ репаративных и противовоспалительных свойств фитопрепаратов при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести [Текст] // Прикл. информац. аспекты мед. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4-8.

59. Пародонтология: национальное руководство [Текст] / под ред. Л. А. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.

60. Пат. № 2240811 Российская Федерация, МПК А61К35/64 (2006.01), А61Р17/02 (2006.01), А61Р29/00 (2006.01), А61Р31/04 (2006.01). Способ получения экстракта прополиса и лекарственного препарата на его основе [Электронный ресурс] / Г. В. Миляков, О. А. Блинова, Г. И. Олешко [и др.]. – №2002112483/15; Заявл. 15.05.2002; Оpubл. 27.11.2004. – Режим доступа: <http://allpatents.ru/patent/2240811.html>

61. Пат. № 224 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/16. Средство для ухода за полостью рта и зубами «Аплидонт» [Текст] / Е. П. Зотов, Д. А. Алымкулов, Г. В. Белов [и др.]. – № 960527.1; Заявл. 11.09.1996; Оpubл. 30.06.1998, Бюл. № 2 (11). – 7 с.: ил.

62. Пат. № 2699497 С 2 Российская Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01). Способ моделирования пародонтита в эксперименте [Электронный ресурс] / Ж. В. Дзампаева, Ф. С. Датиева, А. А. Епхиев [и др.]. – № 2017139046; Заявл. 09.11.2017; Оpubл. 05.09.2019. – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2699497C2/ru>

63. Психологическая адаптация взрослых людей при потере зубов и устранении дефектов зубных рядов с использованием различных конструкций зубных протезов / А.К. Иорданишвили, В.Н. Цыган, А.И. Володин и др. // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2017. № 2 (58). С. 49-53.
64. Пат. № 1300 Кыргызская Республика, МПК А61К6/00 (2010.01). Средство для профилактики и лечения периодонтита «Дихломет» [Текст] / В. А. Кожокеева, А. З. Зурдинов, Т. Т. Сельпиев, Е. П. Зотов. – № 20100023.1; Заявл. 19.02.2010; Оpubл. 30.10.2010, Бюл. № 11 (140). – 38 с.: ил.
65. Пектиновые вещества корней лопуха обыкновенного *Arctium Lappa L.* и корней одуванчика лекарственного *Taraxacum Officinale Wigg* [Текст] / В. С. Никитина, Л. Т. Гайнанова, М. И. Абдуллин, А. А. Беспалова // Химия растит. сырья. – 2012. – № 2. – С. 21-26.
66. **Позднякова, С. А.** Теория и техника современного физического эксперимента [Текст]: учебно - метод. пособие / С. А. Позднякова, И. Ю. Денисюк. – СПб.: Ун-т ИТМО, 2016. – 76 с.
67. **Поберская, В. А.** Использование минеральных вод Крыма в лечебно-профилактических целях [Текст] / В. А. Погребская // Вестн. восстанов. медицины. – 2017. – № 3. – С. 29-32.
68. **Полещук, О. Ю.** Использование грязевого препарата «Биоль» при лечении воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / О. Ю. Полещук, К. Н. Каладзе, И. Г. Романенко // Вестн. физиотерапии и курортол. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 113-114.
69. **Петренко, В. М.** Морфогенез в эволюции. Элементы сравнительной анатомии [Текст] / В. М. Петренко. – Москва; Берлин: Директ–Медиа, 2019. – 193 с.
70. Пат. № 2011376 С1 Российская Федерация, МПК А61К 8/97 (2006.01), А61К 8/34 (2006.01), А61К 8/36 (2006.01), А61К 8/60 (2006.01), А61К 8/92 (2006.01), А61Q 11/02 (2006.01). Зубной эликсир [Электронный ресурс] / И. З. Герчиков, Р. М. Плявнище, С. И. Швиммер. – № 5021154/14;

Заявл. 30.01.1992; Оpubл. 30.04.1994. – Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2011376C1_19940430.pdf

71. Пат. № 1796 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/16 (2015.01). Стоматологическое средство «Витар» [Текст] / А. А. Субанова, Г. В. Белов, Е. П. Зотов. – № 20150033.1; Заявл. 18.03.2015; Оpubл. 30.11.2015, Бюл. № 11 (199). – 8 с.: ил.

72. Пат. № 2550957С1 Российская Федерация, МПК А61К 6/06 (2006.01), А61К 31/10 (2006.01), А61К 31/4045 (2006.01), А61К 31/726 (2006.01), А61К 35/14 (2015.01), А61К 36/41 (2006.01), А61N 5/067 (2006.01). Способ лечения хронического генерализованного пародонтита [Электронный ресурс] / С. В. Сирак, К. Г. Караков, Г. В. Касимова [и др.]. – № 2014122101/15; Заявл. 30.05.2014; Оpubл. 20.05.2015, Бюл. № 14. – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2550957C1/ru>. – Загл. с экрана.

73. Пат. № 2050 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/16 (2018.01). Стоматологическое средство «Артокан» [Текст] / А. А. Субанова. – № 20170111.1; Заявл. 17.10.2017; Оpubл. 31.05.2018, Бюл. № 5 (229). – 10 с.

74. Пат. № 2074 Кыргызская Республика, МПК А61К 35/644 (2018.01). Стоматологическое средство «Пропакан» [Текст] / А. А. Субанова. – № 20170125.1; Заявл. 15.11.2017; Оpubл. 31.07.2018, Бюл. № 7 (231). – 7 с.

75. Пат. № 2207 Кыргызская Республика, МПК А61N 5/067 (2020.01), А61Р 1/02 (2020.01). Способ лечения хронического пародонтита [Текст] / А. А. Субанова, Г. В. Белов, Т. У. Супатаева [и др.]. – № 20190080.1; Заявл. 15.11.2019; Оpubл. 31.07.2020, Бюл. № 7 (225). – 6 с.

76. Пат. № 526 Кыргызская Республика, МПК А61К 7/16. Зубной эликсир «Аскарбон» [Текст] / Ч. Т. Токтомушев, Г. Г. Верховская, В. А. Кожокеева [и др.]. – № 20010023.1; Заявл. 19.02.2001; Оpubл. 30.09.2002, Бюл. № 9. – 5 с.

77. **Рыжова, И. П.** Терапевтический потенциал традиционных и альтернативных подходов в лечении инфекционно-воспалительных

стоматологических заболеваний / И.П. Рыжова, Д.Х. Булгакова, Е.К. Воропаева // Мед. –фармацевт. ж. «Пульс». 2023. Т. 25, № 6. С. 91-96.

78. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Текст] / отв. ред. Р. У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

79. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая [Текст] / ред. кол.: А. Н. Миронов (пред.), Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

80. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан – изопропанольных экстрактах крови [Текст] / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131.

81. **Субанова, А. А.** Применение природных антиоксидантов при лечении воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / А. А. Субанова, Г. В. Белов, И. Б. Сулайманов, Д. Д. Смайылкулов // Здравоохран. Кыргызстана. – 2021. – № 1. – С. 47–53.

82. **Сельпиев, Т. Т.** Анатомические и функциональные изменения органов и тканей челюстно–лицевой области в разные возрастные периоды [Текст] / Т. Т. Сельпиев, К. К. Коомбаев, А. Ш. Исираилов // Вестн. КРСУ. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 162-165.

83. **Самойлова, М.В.** Актуальность применения природного астаксантина в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / М.В. Самойлова, Т.Ф. Косырева // Междунар. научно-исслед. ж. – 2015. – № 7 (38). Часть № 5. – С. 51-54.

84. **Субанова, А. А.** Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта [Текст] // Вестн. КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 7. – С. 152-155.

85. **Субанова, А. А.** Фитотерапия в стоматологии [Текст] // Вестн. КРСУ. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 190-194.

86. **Субанова, А. А.** Современное медикаментозное сопровождение комплексного лечения рецессивной убыли тканей пародонта [Текст] // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунб. – 2021. № 1. – С. 101-114.

87. **Субанова, А. А.** Применение DENOVA Oral BIO–Complex в составе комплексного лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта [Текст] // А. А. Субанова, Г. В. Белов, G. M. Khavin, Н. Т. Карашева // Науч. иссл. в Кыргызской Республике. – 2021. – № 2, (часть 2). – С. 88-96.

88. **Субанова, А. А.** Действие стоматологического средства «Витар» на перекисное окисление слюны и структуру десны крыс при моделировании пародонтита [Текст] // А. А. Субанова, Г. В. Белов // Вестн. науки и образ. – Москва. – 2016. – № 9 (21). – С. 87-91.

89. **Субанова, А.А.** Эффективность препарата Denova Oral BIO–Complex при лечении воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого и среднего возраста с позиций МКФ [Текст] // А. А. Субанова, Г. В. Белов, Г. М. Хавин // Znanstvena misel journal. – Slovenia. – 2018. – № 23. – С. 38-41.

90. **Субанова, А.А.** Сравнительная эффективность стоматологических средств «Витар» и «Кирславин» на перекисное окисление слюны и структуру десны крыс при моделировании пародонтита [Текст] // А. А. Субанова, Г. В. Белов, Д. Д. Смайылкулов // V междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопр. соврем. мед.». Екатеринбург. – 2018. – С. 76-78.

91. **Симиониди, Е.К.** Сравнительная характеристика применения противовоспалительных фитопародонтальных повязок [Текст] / Е.К. Симиониди, Н.Ю. Сушко, Н.Д. Иманкулова // Вестник КРСУ. 2023. Т. 23, № 9. С. 117-122.

92. **Скворцова, Е. Н.** Массаж десен как способ оптимизации гемомикроциркуляции тканей пародонта [Текст] / Е.Н. Скворцова, А.В. Ефремова, Л.А. Зюлькина и др. // Вят. мед. вестн. 2023. № 3 (79). С. 91-97.

93. **Тимошин, А. В.** Опыт лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта препаратами на основе коллагена и дигестазы [Текст] / А.В. Тимошин, А.В. Севбитов, Е.В. Ергешева // Мед. алфавит. 2018. Т. 1, № 2. С. 6-10.
94. **Фирсова, И. В.** Сравнительная оценка антибактериального действия «Метрогила дента» и «Бергисепт» гелей в отношении *Porphyromonas gingivalis* [Текст] // И.В. Фирсова, А.Г. Скубицкая, О.Г. Струсовская / VI Междунар. науч.-практ. конф. Прикаспийских государств «Актуальные вопр. соврем. мед.». Астрахань. – 2022. С.56-60.
95. Фенольные соединения листьев лопуха [Текст] / А. А. Савина, В. И. Шейченко, А. Л. Петрова [и др.] // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. – 2013. – № 1. – С. 9–13.
96. **Филиппова, И.** Растительные препараты: проверка гармонии алгеброй [Текст] / И. Филиппова // Ремедиум. – 2014. – № 11. – С. 37-39.
97. **Хисматулина, Н. З.** Апитерапия [Текст] / Н. З. Хисматулина. – Пермь: Мобиле, 2005. – 295 с.
98. **Халилова, А. С.-А.** Озонотерапия – способ улучшения состояния организма на тканевом уровне. Применение в медицине и в сочетании с санаторно – курортным лечением в Крыму (обзор литературы) [Текст] / А. С.-А. Халилова, С. В. Иванов // Трансляц. мед. – 2020. Т. 7, № 3. – С. 38-44.
99. **Хайбуллина, Р. Р.** Физиотерапевтические технологии в реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Р.Р. Хайбуллина, Л.Т. Гильмутдинова, Л.П. Герасимова // Мед. вестн. Башкортостана. 2015. Т. 10 (58), № 4. С. 56-58.
100. **Чолокова, Г. С.** Применение европейских индикаторов стоматологического здоровья детей Бишкека [Текст] / Г. С. Чолокова, А. А. Калбаев // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 2. – С. 87-90.
101. **Шаяхметов, Д. Б.** Заболеваемость слюнных желез по данным лечебных учреждений регионов Кыргызской Республики (Ретроспективный

анализ) [Текст] / Д. Б. Шаяхметов // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2014. – № 2. – С. 113-116.

102. **Ысыева, А. О.** Состояние перекисного окисления липидов в ротовой жидкости у детей до и после лечебно-профилактических мероприятий [Текст] / А. О. Ысыева // Хирургия Кыргызстана. – 2008. – № 2. – С. 26-30.

103. Энтеробиоз в г. Бишкек и проблемы профилактики [Текст] / К. М. Раимкулов, Ж. М. Усубалиева, Мамбеткызы Гулина [и др.] // Вестн. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2021. – Т. 5, № 5/6. – С. 7-14.

104. Эффективность комплексного применения лечебных физических факторов и рациональной фармакотерапии у больных пожилого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом [Текст] / З. В. Эдильбиев, А. А. Малкарукова, Л. В. Эдильбиева [и др.]. // Соврем. вопр. биомедицины. – 2021. – Т. 5, № 1 (14). – С. 84-96.

105. Язовских, Т. Б. Интенсивность ферментов антиоксидантной защиты при активации ПОЛ у больных до операции и после нее [Текст] / Т. Б. Язовских // Вестник Южно-Уральского Государственного университета. – 2007. – № 16 (88). – С. 140-141.

106. Antimicrobial properties of magnesium chloride at low pH in the presence of anionic bases [Text] / P. O. Alarcon, K. Sossa, D. Contreras [et. al.] // Magnes Res. – 2014. – Vol. 27, N 2. – P. 57-68.

107. Advanced drug delivery approaches against periodontitis [Text] / D. Joshi, T. Garg, A. K. Goyal, G. Rath // Drug Deliv. – 2016. – Vol. 23, N 2. – P. 363-377. – DOI: 10.3109/10717544.2014.935531

108. A biologically active fructan from the roots of *Arctium lappa* L., var. *Herkules* [Text] / A. Kardosova, A. Ebringerova, J. Alfoldi [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2003. – Vol. 33, N 1/3. – P. 135-140. – DOI: 10.1016/s0141-8130(03)00079-5.

109. Antibacterial activities of medicinal plants used in Mexican traditional medicine [Text] / A. Sharma, R. D. C. Flores-Vallejo, A. Cardoso-Taketa, M. L. Villarreal // *Ethnopharmacol.* – 2017. – Vol. 208. – P. 264-329. – DOI: 10.1016/j.jep.2016.04.045.
110. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population [Text] / R. Skudutyte-Rysstad, E. M. Slevolden, B. F. Hansen [et. al.] // *BMC Oral Health.* – 2014. – Vol. 14. – P. 139. – DOI: 10.1186/1472-6831-14-139.
111. Anti-mycobacterial Constituents from Medicinal Plants; A Review [Text] / N. Sarkar, Y. N. Dey, D. Kumar, M. Rajagopal // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 21, N19. – P. 3037.
112. Curcumin for the Management of Periodontitis and Early ACPA – Positive Rheumatoid Arthritis: Killing Two Bird with One Stone [Text] / E. Asteriou, A. Gkoutzourelas, A. Mavropoulos [et. al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, N 7. – P. 908. – DOI: 10.3390/nu10070908.
113. Clinical and biochemical analysis of ligature-induced periodontitis in rats [Text] / Y. Chumakova, A. Vishnevskaya, A. Kakabadze [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2014. – Vol. 235. – P. 63-69.
114. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Juniper Berry (*Juniperus communis* L.) Essential Oil. Action of the Essential Oil on the Antioxidant Protection of *Saccharomyces Cerevisiae* Model Organism [Text] / M. Höferl, I. Stoilova, E. Schmidt [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2014. – Vol. 24, N 3 (1). – P. 81-98. – DOI: 10.3390/antiox3010081.
115. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies [Text] / E. T. Moghadam, M. Yazdanian, E. Tahmasebi [et. al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 889. – 173665. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173665.
116. **Kaisare, S.** Periodontal disease as a risk factor for acute myocardial infarction. A case-control study in Goans highlighting a review of the literature

[Text] / S. Kaisare, J. Rao, N. Dubashi // Br. Dent. J. – 2007. – Vol. 203, N 3. –E5: discussion. – P. 144-145. – DOI: 10.1038 / bdj.2007.582.

117. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions [Text] / R. S. de Molon, C. Rossa Jr., R. M. Thurlings [et. al.] // Rev. Int J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 18. – P. 4541. – DOI: 10.3390/ijms20184541.

118. **Moro, T.M.A.** Burdock (Arctium lappa L) roots as a source of inulin-type fructans and other bioactive compounds: Current knowledge and future perspectives for food and non-food application / T.M.A. Moro, M. T.P.S. Clerici // Food Res. Int. 2021. Mar; 141:109889.

119. Microbial and chemical characterization of underwater fresh water springs in the Dead Sea [Text] / D. Ionescu, C. Siebert, L. Polerecky [et. al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 6. – 6e38319. – DOI: 10.1371/journal.pone.0038319.

120. **Martinez, C.C.** Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review [Text] / C. C. Martinez, M. D. Gomes, M. S. Oh // Pharm. Biol. – 2017. – Vol. 55, N 1. – P. 1992-1998. – DOI: 10.1080/13880209.2017.1347188.

121. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? [Text] / F. Graziani, D. Karapetsa, B. Alonso, D. Herrera // Periodontol. 2000. – 2017. – Vol. 75, N 1. – P. 152-188. – DOI: 10.1111 / prd.12201.

122. Nibali, L. Periodontitis and redox status: a review [Text] / L. Nibali, N. Donos // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19, N 15. – P. 2687-2697.

123. **Nazima, B.** Grape seed proanthocyanidins ameliorates cadmium-induced renal injury and oxidative stress in experimental rats through the up-regulation of nuclear related factor 2 and antioxidant responsive elements e Biochem [Text] / B. Nazima, V. Manoharan, S. Miltonprabu // Cell. Biol. – 2015. – Vol. 93, N 3. – P. 210-226. – DOI: 10.1139/bcb-2014-0114.

124. **Nanaiah, K. P.** Prevalence of periodontitis among the adolescents aged 15–18 years in Mangalore City: An epidemiological and microbiological study [Text] / K. P. Nanaiah, D. V. Nagarathna, N. Manjunath // J. Indian. Soc. Periodontol. – 2013. – Vol. 17, N 6. – P. 784-789. – DOI: 10.4103 / 0972-124X.124507.
125. Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia [Text] / R. S. Axmad, M. S. Butt, M. T. Sultan [et.al.] // J. Transl. Med. – 2015. – Vol. 13, N 79. – DOI: 10.1186/s12967-015-0436-x.
126. [Periodontal and dental state of patients with coronary heart disease] [Text] / M. Bochniak, J. Sadlak-Nowicka, S. Tyrzyk [et al.] // Przegl. Lek. – 2004. – Vol. 61, N 9. – P. 910-913.
127. Polysaccharides from *Arctium lappa* L.: Chemical structure and biological activity [Text] / J. Carlotto, L. M de Souza, C. H. Baggio [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2016. – Vol. 91. – P. 954-960. – DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.06.033.
128. Pressurized liquid extraction of vitamin E from Brazilian grape seed oil [Text] / L. Dos Santos Freitas, R. A. Jacques, M. F. Richter [et al.] // Chromatogr. A. – 2008. – Vol. 1200, N 1. – P. 80-83. – DOI: org/10.1016/j.chroma.2008.02.067.
129. Prevalence and intensity of dentition defects and secondary deformations in the population of 15–40 age group [Text] / S. Kraveishvili, N. Shonia, Z. Sakvarelidze, N. Sakvarelidze // Georgian Med. News. – 2014. (232/233). – P. 38-42.
130. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives [Text] / S. Oktay, S. S. Chukkapalli, M. F. Rivera-Kweh [et. al.] // Periodontol. – 2015. – Vol. 86, N 1. – P. 137-145. – DOI: 10.1902 / jop.2014.140302

131. **Petersen, P. E.** The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control [Text] / P. E. Petersen, H. Ogawa // Periodontol. 2000. – 2012. – Vol. 60, N 1. – P. 15-39. – DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00425. x.
132. **Pryor, W. A.** Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way [Text] / W. A. Prior // Natural antioxidants in human health and disease / ed. B. Frei. – Orlando, FL: Academic Press, 1994. – P. 1-24.
133. **Rani, N.** Review Article. Medicinal Plants Used as an Alternative to Treat Gingivitis and Periodontitis / N. Rani N, R.K. Singla, S. Narwal et al. // Evidence-based Complementary and Alternative Medicine Vol. 2022. № 5. P. 1-14.
134. Risk factors and socioeconomic condition effects on periodontal and dental health: A pilot study among adults over fifty years of age [Text] / C. Bertoldi, M. Lalla, J. M. Pradelli [et al.] // Eur. J. Dent. – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 336-346. – DOI: 10.4103/1305-7456.115418.
135. *Salvadora persica*: Nature's Gift for Periodontal Health [Text] / M. Mekhemar, M. Geib, M. Kumar [et. al.] // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, N 5. – P. 712. – DOI: 10.3390/antiox10050712.
136. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts [Text] / Smiley CJ, Tracy SL, Abt E [et. al.] // J Am Dent Assoc. 2015 Jul;146(7):508-24. e5. doi: 10.1016/j.adaj.2015.01.028. PMID: 26113099.
137. **Stocker, R.** Endogenous antioxidant defences in human blood plasma [Text] / R. Stocker, B. Frei // Oxidative stress: oxidants and antioxidants / ed. H. Sies. – L., 1991. – P. 213-243.
138. **Su, S.** Natural lignans from *Arctium lappa* as antiaging agents in *Caenorhabditis elegans* [Text] / S. Su, M. Wink // Phytochem. – 2015. – Vol. 117. – P. 340-349. – DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.06.021.

139. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review [Text] / K. Chaieb, H. Hajlaoui, T. Zmantar [et. al.] // *Phytother.* – 2007. – Vol. 21, N 6. – P. 501-506. – DOI: 10.1002/ptr.2124.

140. Treatment of stage I – III periodontitis – The EFP S3 level clinical practice guideline [Text] / M. Sanz, D. Herrera, M. Kebschull [et.al.] // *EFP Workshop Participants and Methodological Consultans.* – 2020. – Vol. 47. – Suppl. 22. – DOI: 10.1111 / jcpe.13290.

141. WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023 [Text]. – Geneva; Switzerland: World Health Organization, 2013. – 76 p.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Стоматологическое средство «Витар»



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Стоматологическое средство «Артокан»



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Стоматологическое средство «Пропакан»



ПРИЛОЖЕНИЕ 4

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ОсОО «АРОНИЯ ФАРМ»

Бабаев А.Ж.

« 9 » июня 20 23 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Субановой Азиры
Азисовны на тему: «Применение природных и преформированных
физических факторов для лечения и вторичной профилактики
пародонтита»

Разработанное в рамках диссертационного исследования «Витар –
зубной эликсир», принято в производство ОсОО «АРОНИЯ ФАРМ».

Адрес внедрения: Индекс: 720000, г.Бишкек, ул.Лесхозная 9.

Руководитель научной работы: д.м.н., профессор Белов Г.В.

Автор внедрения: старший преподаватель кафедры терапевтической
стоматологии Кыргызско – Российского Славянского университета им. Б.Н.
Ельцина, Субанова А.А.

Предложения, замечания организации, осуществляющей внедрение:
промышленное производство зубного эликсира «Витар» сделает лечение
заболеваний слизистой оболочки полости рта малозатратным, т.к. будет
изготовлен исключительно из натуральных природных ресурсов
Кыргызстана, по эффективности будет конкурентоспособным на рынке
стоматологических средств.

Заместитель декана специальности
стоматологическое дело медицинского
факультета Кыргызско – Российского
Славянского университета
им. Б.Н. Ельцина

Старший преподаватель кафедры
терапевтической стоматологии

Н.Р. Нигматулина

А.А. Субанова



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
ОК ГОУВПО КРСУ
ИНН 01512199310054

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ОсОО «Стоматология»
доктор медицинских наук, профессор
Сельпиев Т.Т.

« 04 »

02

20

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Субановой Азиры Азисовны на тему: «Применение природных и преформированных физических факторов для лечения и вторичной профилактики пародонтита»

Форма внедрения: применение комплексного средства по уходу за полостью рта DENOVA Oral BIO – Complex при лечении заболеваний пародонта в амбулаторных условиях.

Адрес внедрения: ОсОО «Стоматология», г.Бишкек, ул.Панфилова 173.

Руководитель научной работы: д.м.н., профессор Белов Г.В.

Автор внедрения: старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии Кыргызско – Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Субанова А.А.

Предложения, замечания организации, осуществляющей внедрение: вводится в практическую стоматологию Кыргызстана впервые. Использование комплексного средства DENOVA Oral BIO – Complex может значительно сократить воспалительные заболевания тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Международный договор о научном сотрудничестве №09 – 2017, от 11.10.2017 г., с генеральным директором ELITE PROJECTS 1998, Mark Khavin. P.O.BOX 7205. MAALOT, 2107169, ISRAEL Phone: +972522973899.

Заместитель декана специальности
стоматологическое дело медицинского
факультета Кыргызско – Российского
Славянского университета
им. Б.Н. Ельцина
Старший преподаватель кафедры
терапевтической стоматологии



Н.Р. Нигматулина

А.А. Субанова

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
ОК ГОУВПО КРСУ
ИНН 01512199310054

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Утверждаю
Руководитель организации



«14» _____ 2018 г.

Акт

о внедрении в практическую стоматологию современных биоинноваций по гигиене и профилактике заболеваний полости рта Denova Oral BIO-Complex

Адрес внедрения: ГСП №2, г. Бишкек, ул. Киевская 165.

Автор внедрения: старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии Субанова Азира Азисовна.

Руководитель научной работы: д.м.н., профессор Белов Георгий Васильевич.

Наименование организации: КРСУ им. первого Президента России Б.Н.Ельцина.

Сущность внедряемой разработки: применение Denova Oral BIO-Complex при комплексном лечении заболеваний пародонта.

Форма внедрения: применение Denova Oral BIO-Complex при комплексном лечении заболеваний пародонта в амбулаторных условиях.

Эффективность внедрения: в практическую стоматологию внедряется в процессе выполнения научной работы «Применение природных и преформированных физических факторов для лечения и вторичной профилактики пародонтита».

Дата внедрения: 17.12.2018 г.

Предложения, замечания организации, осуществляющей внедрение: Denova Oral BIO-Complex применяется в более чем в 20 стран мира и является эксклюзивным продуктом в области гигиены и профилактики заболеваний полости рта, в практическую стоматологию Кыргызстана вводится впервые.

Международный договор о сотрудничестве № 09-2017, от 11.10.2017г., ELITE PROJECTS 1998. P.O.BOX 7205. MAALOT, 2107169, ISRAEL Phone: +972522973899; Mark Khavin.

зав.каф. терапевтической стомат.
к. мед. н. доцент Супатаеве Ш.У.
(ФИО руководителя структурного подразделения
организации, ответственного за внедрение)

ст. преп. кафедры терапевт.
стоматологии Субанова А.А.
(ФИО автора)



(подпись)
Печать организации

(подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

УТВЕРЖДАЮ

Декан медицинского факультета

Профессор Зарифьян А.Г.

« 14 » 20 18 г.
(подпись, печать)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Внедрение в образовательный процесс современных биоинноваций в мире гигиены и профилактики заболеваний полости рта по дисциплине «Пародонтология» на тему: «Применение Denova Oral BIO-Complex при комплексном лечении заболеваний пародонта».

Комиссия в составе: председателя зав. кафедрой терапевтической стоматологии Супатаева Т.У., и члены комиссии завуч кафедры Жылкыбаева Н.У., ст. преподаватель Токтосунова З.У., ст. преподаватель Нигматулина Н.Р., ст. преподаватель Абрахманова Ж.К.

Составили настоящий Акт о том, что результаты инновационной деятельности внедрены в учебный процесс по теме: «Применение Denova Oral BIO-Complex при комплексном лечении заболеваний пародонта».

Автор: Субанова А.А. старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии КРСУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина.

Внедрена на кафедре терапевтической стоматологии КРСУ им. первого Президента России Б.Н.Ельцина.

Адрес: Кыргызстан г. Бишкек Аламедин-1, 86/1. Медицинский факультет КРСУ им. первого Президента России Б.Н.Ельцина.

Внедрение в виде практических занятий по специальности «Стоматология» на кафедре терапевтической стоматологии, включает решение практических задач в области лечения и профилактики заболеваний пародонта, полученный результат соответствует повышению знаний.

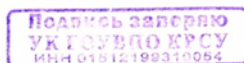
Председатель комиссии:

зав. кафедрой терапевтической стоматологии К.М.Н., доцент Супатаева Т.У.

Члены комиссии:

завуч кафедры терапевтической стоматологии Жылкыбаева Н.У.

З.У.



Ж.К.

ст. преподаватель Токтосунова З.У.

Н.Р.

ст. преподаватель Абрахманова Ж.К.

Н.Р.

ст. преподаватель Нигматулина Н.Р.

Примечание: При внедрении в учебный процесс КРСУ Акт утверждает декан факультета, подписывают: зав. кафедрой (председатель), ППС кафедры (члены комиссии).