

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мягкова Анна Витальевна

**Эффективность ФДТ при лечении хронического генерализованного
пародонтита**

3.1.7. «Стоматология»

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор Е.К. Кречина

Москва-2025

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1. Современные представления о методе фотодинамической терапии при лечении заболеваний пародонта.....	10
Глава 2. Материал и методы исследования.....	23
2.1. Материал исследования.....	23
2.2. Методы исследования и лечения.....	25
2.2.1. Клинические методы исследования.....	25
2.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования.....	27
2.2.3. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).....	29
2.2.4. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ).....	35
2.2.5. Метод оптической тканевой оксиметрии (ОТО).....	38
2.2.6. Метод локальной флюоресцентной спектроскопии.....	40
2.2.7. Рентгенологическое обследование.....	44
2.2.8. Метод фотодинамической терапии (ФДТ).....	45
2.2.9. Методы статистической обработки данных.....	47
Глава 3. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита методом ФДТ.....	48
3.1. Результаты локальной флюоресцентной диагностики при проведении фотодинамической терапии.....	48
3.2. Результаты клинического состояния пародонта после ФДТ.....	50
3.3. Результаты ПЦР-диагностики после проведения фотодинамической терапии.....	55
3.4. По данным ЛДФ динамика показателей микроциркуляции в тканях пародонта после ФДТ	61
3.5. Оценка состояния микрогемодинамики в тканях десны по данным УЗДГ после ФДТ	69

3.6. Динамика показателей кислородного метаболизма в тканях пародонта после ФДТ	74
Глава 4. Обсуждение результатов собственных исследований и заключение.....	77
Выводы.....	87
Практические рекомендации.....	89
Список литературы.....	90
Приложение.....	106

Введение

Актуальность темы исследования

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний пародонта используют различные методы лечения, в том числе и фотодинамическую терапию [15, 51] в связи с высокой антимикробной эффективностью [7, 20, 52, 55]. В стоматологии известны различные фотосенсибилизаторы, которые применяют в основном в виде гелей для аппликационного нанесения [1, 64]. Известны работы по эффективности воздействия препаратов-производных хлорина Е6 «Фотодитазин», «Радахлорин» и др. [9, 30].

Также изучена эффективность фотодинамического воздействия при воспалительных заболеваниях пародонта при применении водорастворимых фталоцианинов, таких как метиленовый синий и толуидиновый голубой [2, 20, 60, 92, 134].

В настоящее время разработан новый фотодинамический препарат гель «Ревиксан», производное хлорина Е6. Однако научно-обоснованные данные об оценке эффективности воздействия данного фотосенсибилизатора на клинико-функциональное состояние и пародонтопатогены при лечении заболеваний пародонта в научной литературе отсутствуют.

Все выше изложенное, требует проведения исследований с целью патогенетического обоснования применения геля «Ревиксан» при проведении фотодинамической терапии, что и определяет актуальность исследования.

Степень разработанности темы исследования

При заболеваниях пародонта известны работы по изучению фотодинамического воздействия при лечении воспалительных заболеваний пародонта с применением различных препаратов [21, 79, 93]. Однако сведений о применении нового препарата в доступной литературе не достаточно.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита методом ФДТ за счет патогенетического обоснования воздействия фотосенсибилизатора.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность фотодинамического воздействия на ткани пародонта по данным клинических индексов.
2. По данным ПЦР-диагностики изучить антимикробную активность геля «Ревиксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени при проведении ФДТ.
3. Изучить состояние микроциркуляции и микрогемодинамики в тканях пародонта после воздействия фотодинамической терапии.
4. Изучить особенности оксигенации тканей пародонта после фотодинамического воздействия.
5. На основе полученных данных разработать алгоритм применения фотодинамической терапии в лечении заболеваний пародонта.

Научная новизна

Впервые по данным микробиологических и клинико-функциональных методов исследования научно обоснован метод фотодинамической терапии с применением геля «Ревиксан», разработаны режимы лазерного воздействия на ткани пародонта.

По данным флюоресцентной диагностики установлены наиболее оптимальные режимы светодиодного воздействия фотодинамической терапии.

Впервые по данным ПЦР-диагностики изучено влияние ФДТ на элиминацию пародонтопатогенов при воспалительных заболеваниях пародонта. Установлено,

что ФДТ с гелем «Ревиксан» приводит к значительному снижению бактериальной нагрузки, в том числе к полной элиминации *P. gingivalis* и *P. intermedia*.

Впервые по данным функциональных методов исследования: лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО)) обоснована эффективность применения фотодинамической терапии с использованием геля «Ревиксан». Установлено, что применение геля «Ревиксан» эффективно активизирует микроциркуляцию и микрогемодинамику в тканях пародонта, что восстанавливает его трофику.

По данным оптической тканевой оксиметрии (ОТО) установлено, что ФДТ с гелем «Ревиксан» способствует восстановлению кислородного метаболизма при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени.

Теоретическая и практическая значимость

По данным ПЦР-диагностики изучен механизм воздействия ФДТ с применением геля «Ревиксан» на пародонтопатогены при лечении пародонтита средней степени тяжести.

Научно обоснован метод применения ФДТ на основе разработки оптимальных параметров и режимов светодиодного воздействия с целью повышения эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Разработан алгоритм проведения фотодинамической терапии.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Используются бактериологические, клинические, функциональные методы (лазерная доплеровская флоуметрия, ультразвуковая доплерография, оптическая оксиметрия), рентгенологический и статистические методы исследования. Объектом изучения были 60 пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени. Предмет

исследования – ФДТ при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени, микроциркуляция, гемодинамика, кислородный метаболизм, ПЦР-диагностика.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным ПЦР-диагностики установлено, что ФДТ с гелем «Ревиксан» приводит к значительному снижению бактериальной нагрузки у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени, частота детекции *P. Intermedia* уменьшается в 15 раз, ДНК *P. gingivalis* сокращается в 1,4 раза, ДНК *A. actinomycetemcomitans* – в 1,1 раза, в том числе, к полной элиминации ДНК *P. gingivalis* и *P. intermedia*.

2. Применение фотодинамической терапии с использованием геля «Ревиксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени повышает уровень тканевого кровотока за счет усиления микрогемодинамики, снижения периферического сопротивления, что приводит к снижению шунтирующего кровотока и нормализации микроциркуляции в тканях десны.

3. Применение ФДТ с гелем «Ревиксан» эффективно нормализует показатели перфузионной сатурации кислорода и удельного потребления кислорода, что свидетельствует о повышении уровня кислородного метаболизма в тканях пародонта.

4. По данным флюоресцентной диагностики при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести методом ФДТ установлено время максимального накопления геля «Ревиксан» и время и доза светового облучения, при котором происходит инактивация препарата.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется достаточным количеством пациентов группы исследования (60 человек) с диагнозом хронический генерализованный

пародонтит средней степени тяжести, методами исследования: клинические – 240 иссл., микробиологические – 300 иссл., функциональные: лазерная доплеровская флоуметрия - 248 иссл., ультразвуковая доплерография - 240 иссл., метод оптической оксиметрии (ОТО) – 240 иссл., рентгенологические - 120 иссл. и статистической обработкой данных. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием.

Результаты исследования доложены на XII Международном Конгрессе «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» (Москва, 2023), III научно-практической конференции «Лазерная и фотодинамическая терапия: актуальные вопросы, достижения, инновации» (Обнинск, 2024), XV научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», посвященной 90-летию со дня рождения профессора Безрукова В.М. (Москва, 2024), XVI научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», посвященной памяти профессора Н.А. Рабухиной (Москва, 2025), XIV Международном конгрессе «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Москва, 2025).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников отделения пародонтологии, отдела терапевтической стоматологии, отдела профилактики, лаборатории микробиологии, отделения функциональной диагностики ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России от 29.05.2025.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. Материалы используются при обучении ординаторов и аспирантов.

Личный вклад автора в выполнение работы

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения данного исследования: анализ научной литературы по выбранной теме, проведение клинических, лабораторных и функциональных исследований, отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование, составление плана лабораторных, клинико-функциональных исследований и лечения 60 пациентов методом ФДТ, последующего наблюдения с применением клинико-функциональных и лабораторных методов, статистической обработки данных и анализ полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России в соответствии с планом научной работы по проблеме 19.02 – «терапевтическая стоматология» в отделении функциональной диагностики.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современные представления о методе фотодинамической терапии при лечении заболеваний пародонта

Несмотря на определенные достижения в лечении воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) и совершенствовании программ профилактики, высокий уровень распространения данной патологии в различных регионах России составляет от 83,6% до 98%. Кроме того, актуальность этой проблемы обусловлена ухудшением экологии в связи с загрязнением окружающей среды, избытком химических веществ в пищевых продуктах, вредными привычками (курение, прием алкоголя, наркотиков), распространенностью инфекционных заболеваний, иммунодефицитными состояниями, аллергизацией, психоэмоциональным напряжением.

Одним из ведущих этиологических факторов в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта принято считать микрофлору зубной бляшки и зубного налета (био пленки). В литературе имеются данные, свидетельствующие о видовом разнообразии микроорганизмов, способствующих развитию воспаления в тканях пародонта, однако до сих пор не выявлены конкретные виды микроорганизмов, ответственных за возникновение хронического гингивита и пародонтита. С современной точки зрения, пародонтит – воспалительный инфекционный процесс, основной причиной которого являются не специфические микроорганизмы полости рта, а различные их ассоциации. При этом влияние внутренних и внешних факторов обуславливает широкую вариабельность клинических проявлений воспалительного процесса в пародонте. Немаловажное значение имеет резистентность тканей пародонта к бактериальной инфекции, представленной грамотрицательными и грамположительными кокками, облигатными и факультативными анаэробами, актиномицетами, простейшими, фузобактериями, дрожжеподобными грибами [14].

Этиологическая структура инфекционных процессов в последнее десятилетие также значительно изменилась, что связано с постоянной эволюцией микробов и вовлечением в патологический процесс условно-патогенных микробов, которые могут выступать в качестве комменсалов в составе нормальной микрофлоры и проявлять свою патогенность при снижении иммунного статуса организма [27].

Несмотря на определенные успехи в лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта, поиск новых средств и методов воздействия на данный инфекционный фактор до сих пор остается актуальным. В последние годы в стоматологии уделяется внимание явлению устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам с доказанной клинической эффективностью, что проявляется отсутствием или низкой эффективностью проводимой антибактериальной терапии. Поиск безопасных средств и методов лечения ВЗП, воздействующих на патогены с возможностью сохранения нормофлоры, является актуальным и перспективным направлением.

В последние годы с успехом используются методы лечения заболеваний пародонта с применением лазерного излучения, основанные на взаимодействии лазерного излучения и препарата, наносимого на слизистую десны. Источник лазерного излучения имеет длину волны 640-660 Нм, непрерывный режим и мощность излучения 1 Вт/см². Действие биогеля в сочетании с лазерным воздействием приводит к гибели имеющихся ассоциаций микроорганизмов, не затрагивая нормофлору. Терапия с применением лазера, как метод лечения, в первую очередь, разрабатывался для применения в онкологии, но впоследствии область применения метода значительно расширилась до лечения вялотекущих воспалительных процессов в дерматологии, стоматологии, гинекологии, урологии, офтальмологии и т. д. [26, 50, 105].

Разработка эффективных методов лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта и малоспецифичной симптоматики является актуальной задачей и обусловило цель нашего исследования.

Таким образом, использование метода фотодинамической терапии при лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта обладает высоким

противомикробным, противокандидозным и противовоспалительным эффектом, позволяет заменить традиционные методы антибактериального воздействия, удлинить ремиссию за счет комплексного воздействия на все звенья патогенеза данного заболевания, быть эффективными в динамике наблюдения.

Фотодинамическая терапия является одним из перспективных и эффективных методов лечения различных заболеваний. Фотодинамическая терапия входит в стандарт специализированной медицинской помощи онкологическим больным, а также применяется для лечения некоторых неонкологических заболеваний: трофические язвы, артрозы, акне, псориаз, склерозирующий лихен, возрастная макулярная дегенерация и др. [25, 63, 69, 77, 85, 103, 116].

Большое значение в реализации терапевтического эффекта при фотодинамическом воздействии имеют изменения микроциркуляции, являющиеся следствием повреждения структурных элементов сосудистой стенки (эндотелий, гладкомышечные клетки, межклеточный матрикс) продуктами фотохимических реакций [100, 115, 132].

Для фотодинамической терапии используются фотосенсибилизаторы, значительно отличающиеся между собой по физико-химическим и фотофизическим свойствам, а условия их фотоактивации значительно варьируются [10, 47, 66, 78, 80, 83, 85].

При этом, остаются недостаточно изучены такие вопросы, как особенности эндотелиотропности различных фотосенсибилизаторов, значение режимов облучения, динамика микроциркуляторных нарушений не только в процессе фотодинамического воздействия, но и после его завершения, что важно для прогнозирования направленности, степени выраженности изменений микроциркуляции и оптимизации фотодинамической терапии [13].

В большом количестве клинических и экспериментальных исследований последних лет установлено, что при фотодинамическом лечении опухолей развиваются изменения микроциркуляции как в самой опухоли, так и в окружающих нормальных тканях [81]. Уже в процессе фотоактивации в зоне воздействия наблюдаются сужение артериол, адгезия и агрегация тромбоцитов,

внутрисосудистая агрегация эритроцитов, образование тромбов и прогрессирующее замедление кровотока вплоть до стаза [82, 86, 87, 102, 108, 132].

Описанные изменения микроциркуляции связаны, главным образом, с дисфункцией эндотелия в зоне проведения фотодинамической терапии [124]. Установлено, что накопление фотосенсибилизаторов в эндотелии сосудов зависит от их химических свойств (полярность, липофильность, гидрофильность, соотношение мономерных, димерных и олигомерных форм) [65,118,121].

Учитывая, что тромбоциты могут являться одной из мишеней при фотодинамической терапии, так как циркулирующий в крови фотосенсибилизатор проникает в клетки крови, то их фотоактивация может иметь значение в механизме спазма сосудов и тромбоза. Данные о влиянии фотодинамического воздействия на агрегационную активность тромбоцитов немногочисленны и весьма противоречивы. В опытах *in vivo* при облучении сосудов микроциркуляторного русла на фоне введения различных фотосенсибилизаторов в зоне воздействия наблюдается адгезия и агрегация тромбоцитов [102]. Предполагается, что их активация происходит вследствие влияния биологически активных веществ (аденозиндифосфат (АДФ), тромбоксан А₂ и др.), поступающих из поврежденного эндотелия [124]. Значение фотодинамического повреждения циркулирующих в крови тромбоцитов в механизме нарушения микроциркуляции при фотодинамической терапии остается не изучено.

Актуальной задачей, стоящей перед клиницистами, применяющими фотодинамические методы, является выбор оптимального фотосенсибилизатора и режимов его фотоактивации, результат которой приведет к необходимому сосудистому эффекту. Так, при лечении опухолей необходимо добиться ишемического некроза, а в других случаях, например, при воспалении воздействие на сосуды не должно приводить к необратимым изменениям микроциркуляции [47, 133]. В инструкциях к препаратам, использующихся при фотодинамической терапии, не указывается, в какой степени при их фотоактивации происходят нарушения микроциркуляции.

Таким образом, дальнейшее исследование особенностей сосудистых эффектов фотодинамической терапии при использовании разных фотосенсибилизаторов имеет значение для оптимизации протоколов фотодинамической терапии.

В связи с высокой распространенностью воспалительных заболеваний пародонта вне зависимости от возраста, безосновательного, бесконтрольного и не всегда эффективного применения антибактериальных средств, важной является разработка и внедрение новых подходов в диагностике и лечении [28]. Лазерные технологии открывают новые перспективы в лечении данной патологии из-за низкой токсичности, безболезненности, отсутствия устойчивости штаммов микроорганизмов и резистентности микрофлоры к повторным циклам фотодинамической терапии. Предложен алгоритм лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием фотодинамической терапии в зависимости от выявленного кандидоносительства и дисбиоза в сторону кандидофлоры, обладает высоким противомикробным, противокандидозным и противовоспалительным эффектом, позволяет заменить традиционные методы антибактериального воздействия, удлинить ремиссию за счет комплексного воздействия патогенеза болезни на все звенья иммунной защиты, быть эффективным в динамике наблюдения [57, 58, 59, 131].

Представленные данные о клинко-микробиологической характеристике состояния тканей пародонта у лиц молодого возраста при интактном пародонте и с ранними проявлениями воспаления и наличием кандидоносительства, хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ) и хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести (ХГПЛСТ), обусловленных наличием дрожжеподобных грибов, позволили разработать комплексный алгоритм лечения с использованием фотодинамической терапии и «Ламинария содержащего геля».

Основные результаты, полученные при использовании физиотерапевтического воздействия, показали высокий процент положительных исходов.

У всех пациентов исследуемых групп произошло достоверное снижение как индексной оценки состояния тканей пародонта, так и уменьшение количества условно-патогенных представителей микрофлоры полости рта.

Как известно, в процессе комплексного лечения заболеваний пародонта с целью анализа проводимых гигиенических мероприятий и оценки полученных данных используют гигиенические и пародонтальные индексы, которые позволяют провести клинический мониторинг эффективности терапии, контролировать общую динамику симптомов, оценивать глубину и распространенность патологического процесса.

Однако, несмотря на обилие индексов, далеко не все они дают точное представление о наличии, выраженности и распространенности зубного налета и поражении тканей пародонта.

В связи с этим, согласно современным данным, представляется значимой оценка этиологического фактора пародонтита, а именно — пародонтопатогенной микробиоты и общей микробной обсемененности поддесневой и наддесневой биопленки [46, 49, 56, 110, 119].

Представители пародонтопатогенных видов I порядка (хотя бы один из консорциума *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*) с помощью ПЦР-диагностики определены у 100% пациентов обеих групп, причем в отличие от хронического пародонтита средней степени примерно в $\frac{3}{4}$ случаев определяли ассоциации 2-3 пародонтопатогенных видов I порядка. Представители пародонтопатогенных видов II порядка (хотя бы один из консорциума *P. intermedia*, *T. denticola*, *P. micra*, *F. periodonticum*, *S. intermedius*) с помощью ПЦР-диагностики и/или бакисследования определены также у 100% пациентов обеих групп, т.е. значительно чаще, чем при хроническом пародонтите легкой степени, который, по-видимому, следует рассматривать как начальную стадию инфекционного процесса.

Однако по частоте выявления пародонтопатогенов в контрольной 1-й группе получена отрицательная динамика, так как у пациентов 1-й группы представители пародонтопатогенов I и II порядка определены в 90 и 80% случаев,

соответственно. У пациентов 2-й группы результаты исследований были лучше — 50 и 33% соответственно, причем эти показатели оставались стабильными в контрольный срок 1 год, в то время как в контрольной группе восстанавливался агрессивный потенциал пародонтопатогенов I и II порядка у 100% пациентов, что вполне объясняло отрицательную динамику клинической картины и пародонтологических показателей.

Полученные результаты объясняются микробоцидным воздействием синглетного кислорода и других активных радикалов, образующихся в результате фотодинамического воздействия, что показано рядом исследователей в экспериментах, проведенных на грамположительных [104, 125] и грамотрицательных бактериях, включая пародонтопатогенные виды, а также и на дрожжевых грибах [46, 56, 112, 113].

Таким образом, проведенное исследование показало, что при лечении пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести на фоне достоверных нарушений пародонтальных индексов, индекса гигиены и параметров микробиоценоза наблюдается благоприятная динамика клинической картины и лабораторных микробиологических показателей, которая однозначно подтверждает антимикробный эффект ФДТ, что благоприятно отражается на состоянии тканей пародонта и рассматриваемых клинических проявлениях в период наблюдения до 1 года [40, 67, 68]. Обращает на себя внимание также и полимикробный характер пародонтального воспаления, которое не удается стабилизировать в течение 1 года наблюдения при традиционном лечении, в то время как после проведения ФДТ у 50% пациентов наблюдается стойкое освобождение от пародонтопатогенных бактерий I порядка и у 77% — от пародонтопатогенных бактерий II порядка.

По данным различных авторов наблюдается снижение числа патогенных бактерий более чем на 92% при проведении ФДТ и на 67% при стерилизации пародонтальных карманов диодным лазером, без применения антибиотиков и возникновения побочных явлений [53, 54, 61, 62, 70, 71].

В результате проведенных исследований у пациентов с пародонтитами легкой и средней степени тяжести, для лечения которых использовали метод ФДТ, на 8-й и 14-й день обследования наблюдалось улучшение клинической картины, исчезновение кровоточивости. Эффективность по ИГ составила: при ХГПЛСТ - 55%, при ХГПССТ-58%. Эффективность противовоспалительного действия (по индексу РМА) составила 86,7% в легкой степени заболевания и 70% при средней степени тяжести, что превысило противовоспалительный эффект в других группах. Эффективность по ПИ при ХГПЛСТ - 37%, при ХГПССТ-9%. Нуждаемость в лечении заболеваний пародонта уменьшилась на 85% в подгруппе с легкой степенью и на 79% в подгруппе со средней степенью пародонтита.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что все примененные методики лазерного лечения имеют выраженный бактерицидный эффект и оказывают противовоспалительное действие. Противовоспалительное действие ФДТ более выражено по сравнению с лазерной деконтаминацией при лечении больных как с ХГПЛТ, так и с ХГПССТ. Противовоспалительный эффект от применения совместных методик ФДТ и лазерной деконтаминации более выражен по сравнению с применением этих методик в отдельности. Аллергизирующего и местно-раздражающего действия данных методов в ходе исследования выявлено не было [84, 94, 96].

Более высокая противовоспалительная эффективность применения совместных методов ФДТ и лазерной деконтаминации позволяет сократить сроки наступления стабилизации воспалительных процессов в тканях пародонта и может применяться как поддерживающее лечение и как профилактика прогрессирования и обострения пародонтита. А так же следует сделать общее заключение о целесообразности применения лазеротерапии в комплексном лечении данной патологии.

Фотодинамическая терапия — бактерицидное воздействие лазерным излучением на микроорганизмы пародонтальных карманов, предварительно фотосенсибилизированные к нему путём окраски толуидиновым синим или другими красителями [21, 22].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод, основанный на использовании энергии взаимодействия специфических химических веществ и лазерного излучения [5, 11, 12]. Эффективность данного метода не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, а фото-химическое воздействие в состоянии разрушить микробную матрицу и проникнуть в подповерхностные слои эпителия. Преимущество техники лазерной фотодинамической терапии состоит в том, что гибель микрофлоры достигается за очень короткий промежуток времени и в то же время исключается какое-либо повреждение тканей пародонта [16, 17, 19, 23]. Эти методы могут явиться альтернативой в использовании современных антибиотиков и антисептиков при подавлении пародонтопатогенной микрофлоры.

Применение фотодинамической терапии для лечения хронического пародонтита известно, так как воспалительные заболевания пародонта занимают одно из первых мест среди основных стоматологических заболеваний, составляя в их структуре 95—98 % [3, 18, 41]. Воспалительные заболевания тканей пародонта наблюдаются в подростковом возрасте в виде гингивитов, а к 25—30 годам — в виде пародонтита различной степени тяжести.

Фотодинамическая терапия — эффективный и щадящий метод лечения воспалительных заболеваний пародонта, однако четкие алгоритмы применения данного метода в пародонтологии еще не сформулированы, актуальна разработка рекомендаций по применению и внедрению фотодинамической терапии в клиническую практику [28, 29, 98, 88, 101].

Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний пародонта обеспечивает эффективное лечение, причем эффект терапии связан как с бактерицидным действием фотосенсибилизатора, активированного лазерным светом, так и с физиотерапевтическим воздействием излучения низкоэнергетического лазера, приводящего к нормализации микроциркуляции в тканях пародонта [95, 106].

При этом положительный клинический эффект терапии проявляется в ближайшие и отдаленные сроки после лечения: нормализуется миогенная

активность микрососудов, повышается уровень капиллярного кровотока, снижается венозный застой в тканях десны, нормализуется кислородный обмен в тканях пародонта, наблюдаются усиление транкапиллярного кровотока и улучшение реологии крови по результатам ультразвуковой флуометрии [24, 31, 32, 41, 109]. Фотодинамическая терапия обеспечивает снижение в 2—4 раза уровня противовоспалительных цитокинов в крови и смывах ротовой полости у пациентов, уменьшение уровня IL-8 и TNF α .

Отмечается не только локальная, но и системная нормализация соотношения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов [93].

Данные ультразвуковой эхоостеометрии также свидетельствуют о достоверном увеличении плотности костной ткани. ФДТ стимулирует активность важного фактора физиологической антиоксидантной системы — каталазы.

Преимущества фотодинамической терапии воспалительных заболеваний пародонта:

- безболезненная терапия;
- обладает противовоспалительным действием [117, 126];
- мгновенное дезинфицирующее действие [122, 127];
- пародонт в области очага воспаления становится условно стерильным, в связи с этим повышается местный иммунитет, блокируется цитокинез, ингибируется активность коллагеназы и остеокластов, возобновляется остеобластический процесс [120, 123, 129];
- повышается уровень капиллярного кровотока, его интенсивность, восстанавливается трофика тканей пародонта [35, 36, 37];
- происходит ускорение сроков регенерации тканей и иммуномоделирующее действие.

Фотодинамическая терапия позволяет повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонта, расширить показания к малоинвазивному вмешательству на пародонте, эффективно воздействовать на резистентные штаммы патогенных микроорганизмов, способствовать восстановлению костной ткани [88, 89, 107, 117].

Фотодинамическая терапия — эффективный и щадящий метод лечения воспалительных заболеваний пародонта, который обеспечивает профилактику обострений хронических воспалительных заболеваний пародонта, длительный период ремиссии и отказ в некоторых случаях от хирургических методов лечения [38, 39, 90, 114].

В настоящее время данное направление в стоматологии активно развивается, появляются новые системы для фотодинамической терапии, адаптированные к применению в стоматологии [42, 43, 45].

Согласно анализу имеющейся литературы, эффективность применения ФДТ для лечения хронического пародонтита различна и зависит от соблюдения алгоритма лечения и параметров лазерного излучения.

Применение светодиодных источников излучения низкой мощности для ФДТ изучено мало. Четкие алгоритмы применения данного метода для лечения хронического пародонтита еще не сформированы, а имеющиеся рекомендации нуждаются в уточнении и дополнении.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) включает введение фотосенсибилизирующего агента с последующей его фотоактивацией светом, который генерирует синглетный кислород в биологических тканях. Синглетный кислород является высокой реакционноспособной формой кислорода, вызывающей некроз и/или апоптоз и модулирующей множество других биологических процессов [3, 8].

Проведенный анализ результатов ультразвуковой доплерографии у пациентов, которым была проведена фотодинамическая терапия (РАСТ 200) через год после лечения выявил улучшение состояния микроциркуляторного русла тканей пародонта.

Известны результаты сочетанного применения фотодинамической терапии и аппаратного лечения «Вектор» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Разработанные алгоритмы лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием фотодинамической терапии и аппарата «Вектор» позволяют повысить эффективность и уровень стоматологической

помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта в практическом здравоохранении.

При прогрессирующей резистентности микрофлоры к антибиотикам и осложнениях, необходим поиск новых, более эффективных методов, таких как фотодинамическая терапия (ФДТ) [74, 75, 76].

Данные гистологического исследования десны у больных с ХГП средней степени тяжести на фоне СД 2 типа свидетельствуют о более эффективном протекании регенераторных процессов в тканях десны при использовании в лечении ФДТ за счет купирования острой фазы воспалительных экссудативных реакций и коррекции гемодинамических расстройств [4, 21, 128, 129, 133].

Результаты исследования показали, что наибольшая антибактериальная активность с повреждением клеток микробов и наименьшим количеством жизнеспособных клеток наблюдалась при воздействии ФДТ. Это свидетельствует о высокой антибактериальной активности активных форм кислорода, вырабатываемых в ходе фотодинамических реакций [130]. Отмечается также, что антимикробная активность лазерного излучения незначительно ниже, чем при ФДТ и использовании антибактериальной терапии, установлено, что во всех изученных исследованиях значительное снижение бактериальной нагрузки при воздействии ФДТ при среднем снижении общего количества бактериальной нагрузки на 99,3%.

Применение фотодинамической терапии с использованием 1% геля Гелеофор при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени оказывает положительный клинический эффект и нормализует состояние микроциркуляции и уровень кислородного метаболизма в тканях пародонта [31, 39].

По данным ЛДФ использование 1% геля Гелеофор в комплексном лечении пародонтита средней степени повышает уровень тканевого кровотока (М) на 64%, активизирует его интенсивность (σ) на 47%, вазомоторная активность увеличивается на 48%, что свидетельствует о нормализации трофики тканей пародонта, и сохраняется через 6 и 12 мес. [38].

При лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени применение ФДТ с 1% гелем Гелеофор эффективно повышает уровень перфузионной сатурации кислорода на 30% за счет усиления уровня оксигенации на 10% и удельного потребления кислорода на 19%, что свидетельствует о повышении кислородного метаболизма, вследствие купирования гипоксии в тканях пародонта.

Известно, что применение ФДТ с использованием 1% геля Гелеофор рекомендуется использовать для коррекции клинико-функциональных нарушений в тканях десны при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести [37].

По данным флюоресцентной диагностики при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени методом ФДТ время максимального накопления 1% геля «Гелеофор» составляет 5 мин., а время светового облучения, при котором происходит инактивация препарата, составляет – 8 мин. [31].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих клиническую эффективность использования фотодинамической терапии при заболеваниях пародонта. Однако научно-обоснованных данных об оценке эффективности фотопрепарата «Ревиксан» при заболеваниях пародонта в научной литературе недостаточно.

Кроме того, не разработаны режимы и мощности лазерного воздействия при применении геля «Ревиксан». До настоящего времени не изучены механизмы воздействия фотопрепарата геля «Ревиксан» на процессы регенерации при воспалительных заболеваниях. Все выше изложенное, требует проведения научных исследований с целью патогенетического обоснования применения фотопрепарата геля «Ревиксан», что и определяет актуальность исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования

Для достижения поставленной цели было проведено клинико-функциональное и лабораторное исследование тканей пародонта при хроническом генерализованном пародонтите средней степени и лечение 60 человек (25 муж. и 35 жен.) в возрасте от 45 до 60 лет, средний возраст $52,5 \pm 1,5$ лет, без соматической патологии с ортогнатическим прикусом с диагнозом по МКБ-10 – K05.3.

Из них были выделены 2 группы в зависимости от вида лечения:

1 группа (основная) – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени - 32 чел. (15 муж. и 17 жен.), средний возраст группы – $53,5 \pm 2,5$ лет;

2 группа (контрольная) – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени - 28 чел. (10 муж. и 18 жен.), средний возраст группы – $52,5 \pm 2,9$ лет.

Первая группа (основная) - в комплексное лечение пародонтита был включен метод ФДТ с использованием геля «Ревиксан». Лечение в этой группе состояло из: санации полости рта, обучения рациональной гигиене, удаления зубных отложений, избирательного пришлифовывания зубов, кюретажа пародонтальных карманов. После кюретажа была проведена фотодинамическая терапия с использованием геля «Ревиксан». Курс составил 4 процедуры.

Вторая группа (контрольная) – с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени. Лечение в этой группе также состояло из санации полости рта, обучения гигиеническим навыкам, удаления зубных отложений, избирательного пришлифовывания зубов, кюретажа пародонтальных карманов с наложением на 2 часа защитной повязки (окись цинка и искусственный дентин), без применения какого-либо лекарственного препарата. В течение 10 дней

назначали полоскание 0,1% раствором хлоргексидина. Курс составил 4 процедуры.

Диагноз воспалительных заболеваний пародонта ставили на основании клинико-рентгенологического обследования пациентов в соответствии с классификацией утвержденной на XVI Пленуме Правления Всесоюзного научного общества стоматологов (1983) и пересмотренной на заседании президиума секции пародонтологии Российской Академии стоматологии (2001).

Критерии включения пациентов в исследование:

- Хронический генерализованный пародонтит средней степени;
- возрастная группа от 45 до 60 лет;
- отсутствие соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

- возраст младше 45 и старше 60 лет;
- хронические соматические заболевания;
- сахарный диабет;
- аутоиммунные заболевания;
- инфекционные заболевания;
- вирусные инфекции;
- психические заболевания;
- злокачественные новообразования различных органов и систем;
- беременность и период лактации у женщин.

На основании флюоресцентной диагностики была изучена фармакокинетика фотопрепарата геля «Ревиксан» к световому излучению в тканях десны для разработки режимов и плотности светового воздействия при применении светодиодного излучения.

На основании полученных результатов проводилось исследование зависимости концентрации фотосенсибилизатора в тканях десны от времени нанесения препарата, определяли нормированный индекс флюоресценции (I_f), а

также осуществлялся контроль фотодинамической терапии после 3, 5, 6, 7, 8 и 10 мин облучения.

Эффективность терапевтических мероприятий оценивали по данным клинических, лабораторных (микробиологических) и функциональных методов исследования (лазерной доплеровской флоуметрии - ЛДФ, оптической оксиметрии - ОТО и ультразвуковой доплерографии - УЗДГ). Динамические наблюдения за состоянием пародонта проводились до, через 2 нед. после лечения, через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Состояние костной ткани альвеолярных отделов челюстей оценивалось с помощью ортопантомографии до и через 12 месяцев после лечения.

Во всех группах проводили клиническое обследование тканей пародонта с определением гигиенического индекса Грина Вермиллиона (ОHI-S), индекса кровоточивости Mühlleman (SBI) в модификации Cowell, пародонтального индекса (PI).

Состояние зубов, межзубных перегородок, периапикальных тканей, степень деструкции альвеолярного отростка челюстей и структуру костной ткани оценивали с помощью ортопантомографии.

Комплексное обследование состояния микроциркуляции в тканях пародонта проводили по данным клинического исследования, ПЦР-диагностики, методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с анализом амплитудно-частотного спектра, методом оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ).

2.2. Методы исследования и лечения

2.2.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациентов включало в себя выявление жалоб, сбор анамнеза.

Диагностика пародонтологического статуса заключалась в визуальной оценке состояния слизистой оболочки десны, а именно цвета, плотности, увлажненности, в выявлении болезненности при пальпации, кровоточивости при зондировании и подвижности зубов, наличия высокого или низкого прикрепления уздечки нижней губы, короткой уздечки языка, тяжелой слизистой оболочки и преддверия полости рта.

Состояние гигиены полости рта оценивали с помощью индекса гигиены (ОHI-S) по Greene-Vermillion (1964), используя в качестве красителя эритрозин в таблетках. В области 16, 11, 26 зубов определяли налет на щечной поверхности, в области 46, 31, 36 зубов – на язычной поверхности. Оценка индекса (ОHI-S):

- 0 – отсутствие налета;
- 1 – зубной налет покрывает $\frac{1}{3}$ поверхности зуба;
- 2 – зубной налет покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности зуба;
- 3 – налет покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба.

$$I = \frac{\sum C_i}{n}, \text{ где}$$

$\sum C_i$ – сумма оценок; n – количество зубов.

Для оценки степени воспаления десны использовали индекс кровоточивости *Mühllleman* (SBI) (1971) в модификации *Cowell* (1975), для чего кончик зонда медленно без давления вели по зубодесневой бороздке вокруг каждого зуба. Интенсивность кровоточивости определяли по следующей шкале:

- 0 – кровоточивость отсутствует;
- 1 – кровоточивость возникает не ранее, чем через 30 сек после зондирования;
- 2 – кровоточивость возникает в момент зондирования или в пределах 30 сек;
- 3 – кровоточивость возникает при чистке зубов или при приеме пищи.

$$SBI = \frac{\sum \text{показатели всех обследованных зубов}}{\text{количество зубов}}$$

Для определения распространенности и выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта пользовались пародонтальным

индексом (PI) по Russel (1956), который подсчитывали после применения пробы Шиллера-Писарева, используя в качестве красителя раствор Люголя.

С помощью данного индекса изучали два показателя: воспалительную реакцию десны и глубину пародонтальных карманов в области 16, 21, 24, 36, 41, 44 зубов.

Оценка индекса:

0 – интактный пародонт

1 – легкий гингивит, не охватывающий весь зуб;

2 – гингивит средней тяжести вокруг всего зуба;

3 – тяжелая степень гингивита;

4 – нарушение зубодесневого соединения и пародонтальный карман до 4 мм;

5 – пародонтальный карман 4-6 мм;

6 – пародонтальный карман более 6 мм, но зуб устойчив;

7 – когда нарушается функция зуба при наличии кармана, зуб подвижен.

Расчет проводился по следующей формуле:

$$I_R = \frac{\sum C_i}{n}, \text{ где}$$

$\sum C_i$ – сумма оценок; n – количество зубов.

2.2.2. Молекулярно – генетические методы исследований

Проведено комплексное лабораторное обследование до и после лечения 30 человек (17 женщин и 13 мужчин, в возрасте от 40 до 60 лет) с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени.

В зависимости от вида лечения пациентам основной группы проводили комплексное лечение, включая ФДТ с гелем «Ревиксан».

После проведенного лечения в основной группе с помощью молекулярно – биологического метода были обследованы 30 пациентов.

Исследуемый материал отбирали в участках воспаления в области зубодесневой борозды и из участков пародонтального кармана. Предварительно

удаляли наддесневые отложения стерильными кюретками, осушали с помощью стерильного шарика ваты. С помощью стерильных пинцетов вводили стерильный бумажный эндодонтический штифт стандартного размера (№ 30) в исследуемый участок, не касаясь слизистой, поверхности эмали или коронки зуба на 10 – 20 секунд, который затем помещали в стерильную пластиковую пробирку типа Eppendorf, содержащую 0,5 мл физиологического раствора. Перемешивали содержимое пробирки, удаляли зонд.

Определение ДНК *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) и *Porphyromonas gingivalis*; с помощью набора реактивов “Мультидент - 5”.

Выделение ДНК

ДНК пародонтопатогенных видов бактерий выделяли методом ускоренной пробоподготовки с помощью реактивов производства ООО «НПФ “Генлаб”» в соответствии с инструкциями фирмы производителя. Пробирки с исследуемым материалом центрифугировали 10 мин при 10000 об/мин. Удаляли супернатант и в каждую пробу вносили по 100 мкл “Реалекса” при тщательном перемешивании. Инкубировали в течение 10 мин при 56⁰ С и еще 10 мин при 99⁰ С. После перемешивания на вортексе в течение 5 сек, центрифугировали пробирки 30 сек при 10000 об/мин. Супернатанты ДНК переносили в чистые пробирки.

Амплификация ДНК

ДНК - полимеразу разводили буфером для разведения ДНК-полимеразы до конечной активности 1 ед./мкл. В полипропиленовые пробирки для амплификации вносили по 19 мкл реакционной смеси, 1 мкл разведенной ДНК-полимеразы и 25 мкл вазелинового масла. В пробирку с отрицательным контролем вносили 5 мкл H₂O под масло. В пробирку с положительным контролем вносили 5 мкл клонированной ДНК (ПК). В пробирки с исследуемыми образцами вносили под масло по 5 мкл выделенной ДНК.

Подготовленные пробы помещали в предварительно прогретый до +95⁰С программируемый термостат (амплификатор «Терцик МС-2», производитель

“ДНК-технология”, г. Москва) и проводили амплификацию в режиме регулирования температуры “Матрица” по программе: денатурация при $+95^{\circ}\text{C}$ в течение 120 сек, 1 цикл; денатурация при $+95^{\circ}\text{C}$ в течение 30 сек, отжиг при $+60^{\circ}\text{C}$ в течение 30 сек, синтез при $+72^{\circ}\text{C}$ в течение 40 сек, 33 цикла; синтез на конечной стадии при $+72^{\circ}\text{C}$ в течение 240 сек, 1 цикл.

Детекция продуктов амплификации

Амплифицированные образцы ДНК анализировали гель-электрофорезом в 1,6 % агарозе при окрашивании этидием брома. Просмотр и фотографирование гелей проводили, используя трансиллюминатор ТСП-25 М (Vilber Lourmat, Франция) при длине УФ излучения 312 нм. В положительном контрольном образце должны быть 5 светящихся полос розового цвета, размерами 1000 п.н., 745 п.н., 512 п.н., 360 п.н., 197 п.н., соответствующих фрагментам геномов *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*; в отрицательном контрольном образце перечисленные полосы должны отсутствовать.

Оценку результатов проводили полуколичественным методом (в баллах от 0 до 4), принимая специфическую люминесценцию соответствующего положительного образца за 4 балла, 0 баллов – отсутствие свечения в отрицательном контрольном образце. Кроме этого определяли частоту детекции ДНК пародонтопатогенов.

Всего проведено 300 анализов до лечения и через 1 нед., 1, 3 и 6 месяцев после лечения.

2.2.3. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

Методом *лазерной доплеровской флоуметрии* (ЛДФ) оценивали состояние микроциркуляции в тканях пародонта. В основе метода находится зондирование участка десны лучом гелий-неонового лазера с длиной волны 632,8 нм. Лазерный луч, поступая по светодиодному зонду, отражается от движущихся в микрососудах эритроцитов и меняет свою частотность (эффект Доплера), что

позволяет выявить интенсивность микроциркуляции в исследуемой области (Рисунок 1).

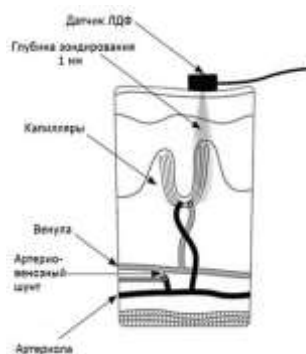


Рисунок 1 – Схема, отражающая принцип работы датчика ЛДФ.

Исследование микроциркуляции тканей пародонта методом ЛДФ проводили с помощью многофункционального диагностического лазерного комплекса «ЛАКК-М» (ООО «ЛАЗМА», г. Москва; регистрационный номер № ФСР 2009/05953). Данный прибор представлен моноблоком с доплеровским каналом записи лазерного излучения длинами волн 0,53 нм, 0,63 нм и 0,8 нм, составным светодиодным зондом для доставки зондирующего и приема отраженного от ткани излучения и программным обеспечением LDF3 (версия 3.1.1.404) для преобразования и вывода ЛДФ-грамм на экран монитора (Рисунок 2). Диагностика осуществлялась путем зондирования тканей пародонта лазерным лучом на глубину до 1 мм³ с диаметром датчика 3 мм.

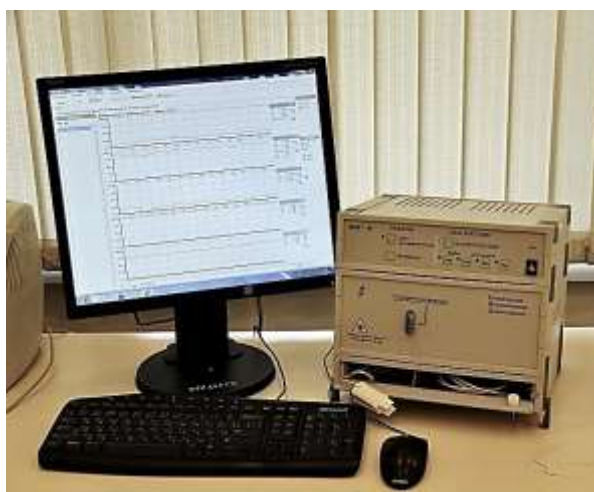


Рисунок 2 – Многофункциональный диагностический лазерный комплекс «ЛАКК-М»

На первом этапе диагностики изменений микроциркуляции тканей пародонта оценивали показатель микроциркуляции (М), который характеризовал поток крови в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм³ в относительных перфузионных единицах и вычислялся по формуле:

$$M = K \times N_{\text{эп}} \times V_{\text{ср}}$$

К – коэффициент пропорциональности;

N_{эп} – число эритроцитов в объеме зондирования ткани;

V_{ср} – средняя скорость движения эритроцитов.

Данный показатель характеризует временную изменчивость микроциркуляции за счет колеблемости потока эритроцитов, обозначаемой в микрососудистой семантике «флакс» (flux). Расчет «σ» позволяет дать оценку состояния микроциркуляции и более точно выявить механизмы ее регуляции.

Важным диагностическим критерием в соотношении между показателем микроциркуляции (М) и величиной ее изменчивости (σ) являлся коэффициент вариации (K_v), который определит вазомоторную активность сосудов микроциркуляторного русла в процентах (%):

$$K_v = \sigma / M \times 100\%$$

Вторым этапом диагностики нарушений микроциркуляции стал анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм, который за счет математического вейвлет-преобразования дал возможность проанализировать ритмические изменения потока крови в пародонте. Разложение ЛДФ-граммы на отдельные гармонические колебания помогает дифференцировать различные ритмы, составляющие флаксмоции, и определяет вклад каждого из них относительно средней модуляции кровотока, что представляет огромную диагностическую ценность в изучении нарушений микроциркуляции в тканях пародонта.

В системе микроциркуляции выделяют *активные* и *пассивные* механизмы регуляции кровотока. К активным механизмам относят факторы, непосредственно влияющие на систему микроциркуляции – изменение тонуса сосудистой стенки и просвета сосуда, в результате чего создаются поперечные колебания кровотока. Выделяют эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы.

К *пассивным* механизмам относят факторы, действующие вне системы микроциркуляции – пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен, которые формируют продольные колебания и изменяют давление и объем крови. Активные и пассивные механизмы регуляции изменяют скорость и концентрацию эритроцитов, вызывая модуляцию тока крови в виде колебательного процесса (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Факторы, влияющие на модуляцию кровотока.

Амплитудно-частотный анализ с вейвлет-преобразованием позволяет нормировать показатели ритмов колебаний микрокровотока: *эндотелиального* (Аэ), *нейрогенного* (Ан), *миогенного* (Ам), *дыхательного* (Ад) и *сердечного* (Ас). Основными показателями при расчете спектрально-амплитудного спектрального анализа являются: А – амплитуда, F – частота (Рисунок 4).

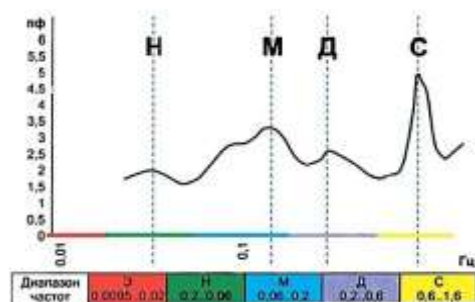


Рисунок 4 – Амплитудно-частотный анализ ЛДФ-граммы путем вейвлет-преобразования. *Примечание:* максимальные амплитуды каждого из спектров располагаются по вертикальной оси. Частотные диапазоны располагаются по горизонтальной оси: Э – эндотелиальный спектр, Н – нейрогенный спектр, М – миогенный спектр, Д – дыхательный спектр, С – сердечный спектр.

Частота колебаний в амплитудно-частотном спектре укладывается в диапазоне от 0,0095 до 1,6 Гц. Одними из наиболее значимых в диагностике заболеваний

пародонта являются *медленные* (низкочастотные) волны флаксмоций (диапазон частот 0,05-0,2 Гц). К ним относят *эндотелиальные* (0,009-0,02 Гц), *нейрогенные* (0,02-0,05 Гц) и *миогенные* (0,07-0,15 Гц) волны. Эндотелиальные флаксмоции напрямую связаны с состоянием эндотелия микрососудов. Нейрогенные флаксмоции дают представление о влиянии симпатической системы на гладкие мышцы артериол и артериальные участки артериоло-венулярных анастомозов. Увеличение амплитуды нейрогенного ритма свидетельствует о снижении сосудистого тонуса. Миогенные флаксмоции показывают состояние мышечного тонуса прекапилляров, которые регулируют приток крови и вазомоторную активность сосудистой стенки.

К *быстрым* (высокочастотным) волнам относят *дыхательные* (0,15-0,4 Гц). Данный тип флаксмоций связан с веноулярным компонентом микроциркуляторного русла пародонта. Увеличение амплитуды дыхательного ритма указывает на ухудшение оттока и изменение объема крови в веноулярном звене.

Природа сердечных флаксмоций (0,8-1,6 Гц) обусловлена изменениями скорости движения эритроцитов по микрососудам в ответ на разность давления при систоле и диастоле.

Амплитудно-частотный спектральный анализ позволил оценить влияние нейрогенного, миогенного и эндотелиального компонентов тонуса микрососудов пародонта. *Нейрогенный тонус* (НТ) прекапиллярных резистивных микрососудов рассчитывался по формуле:

$$НТ = \frac{\sigma}{A_n}$$

σ – среднее квадратическое отклонение М;

A_n – наибольшее значение амплитуды колебаний потока крови в нейрогенном спектре.

Миогенный тонус (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров обратно пропорционален амплитуде колебаний потока крови миогенного спектра (A_m) и определялся по формуле:

$$MT = \frac{\sigma}{A_m}$$

Различие в регуляции тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров учитывалось оценкой *показателя шунтирования* (ПШ), который вычислялся по формуле:

$$\text{ПШ} = MT / NT = A_n / A_m$$

Физиологический смысл данной формулы заключается в следующем. Увеличение миогенного тонуса приводит к повышению тонуса прекапиллярных сфинктров, и, соответственно, снижению поступающей крови в капилляры, что увеличивает шунтирование крови по анастомозам. Увеличение нейрогенного тонуса приводит к вазоконстрикции артериоловеноулярных анастомозов и уменьшению шунтирования крови. Таким образом, показатель шунтирования прямо пропорционален миогенному тонусу и обратно пропорционален нейрогенному тонусу.

Методика проведения исследования

Диагностическое исследование пациентов проводили в положении сидя. Датчик располагали в области свободной зоны десны фронтальных и жевательных зубов верхней и нижней челюстей (16-15, 21, 25-26, 36-35, 41, 45-46). Давление на датчик исключали фиксацией руки на подлокотнике кресла. Продолжительность исследования составляла по 3 мин в каждой из исследуемых областей (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Методика проведения лазерной доплеровской флоуметрии.

Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) было проведено 248 исследований.

2.2.4. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ)

Диагностика микрогемодинамических изменений в тканях пародонта проводили методом *ультразвуковой доплерографии* (УЗДГ) с помощью компьютеризированного ультразвукового доплерографа для исследования кровотока «Минимакс-Допплер-К» модель НБ (ООО «СП-Минимакс», г. Санкт-Петербург; регистрационный номер № ФСР 2007/00810) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Ультразвуковой доплерограф «Минимакс-Допплер-К» модель НБ

Метод ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) основан на эффекте Допплера, который регистрирует изменение частоты отраженного ультразвукового сигнала от движущихся частиц (эритроцитов) на величину, пропорциональную скорости их движения, и определяется формулой:

$$V = F_d \times C / 2F_g \cos \alpha$$

V – скорость потока форменных элементов в сосуде;

F_d – доплеровский сдвиг частоты;

F_g – частота генератора;

C – скорость распространения УЗ в среде 1540 м/с;

α – угол между осью потока и осью отраженного ультразвукового луча.

Качественная оценка доплерограмм складывается из визуальной и акустической картин. Визуальным отображением доплеровского сигнала является доплеровский спектр, который в процессе быстрого преобразования Фурье раскладывается по интенсивности в зависимости от скорости потока крови. Кривая спектра отражает профиль скорости потока в каждый момент времени с выделением среднего значения скорости. Амплитуда колебаний соответствует скорости движения эритроцитов внутри сосудов: чем больше скорость, тем дальше от изолинии находится точка спектра. Самые быстрые частицы располагаются в центре сосудов, более медленный кровоток ближе к стенкам. Таким образом, верхняя часть спектра описывает центральный поток, а нижняя часть спектра – пристеночные области. Линия, разделяющая верхнюю и нижнюю части цветовой шкалы, называется изолинией, что соответствует нулевой скорости.

Характер кровотока постоянно изменчив: элементы крови движутся с разными скоростями и в разных направлениях. Соответственно, скорость кровотока также величина непостоянная, характеристику которой определяют показателям линейной и объемной скорости кровотока. Цветовое кодирование помогает различить частицы, движущиеся по направлению датчика (располагаются в верхней части от изолинии) или от него (располагаются в нижней части от изолинии).

Преимущественный тип кровотока в исследуемой области определяется на основании визуальной картины и акустического сигнала.

Акустическая картина *артериального* отдела микрососудистого русла характеризуется тихим пульсирующим шумом, напоминающим биение сердца. Визуальный сигнал имеет четкий рисунок с чередованием систолических и диастолических пиков (Рисунок 7а).

При получении сигнала от микрососудов *венулярного* типа звуковую картину можно сравнить с «шумом морского прибоя». При визуальной оценке доплерограммы обращали внимание на равномерность окрашенного спектра и отсутствие острых пиков (Рисунок 7б).

При озвучивании сосудов *капиллярного* типа звуковой сигнал имеет тихий шуршащий тон. Кривая визуального сигнала была монофазна (Рисунок 7в).

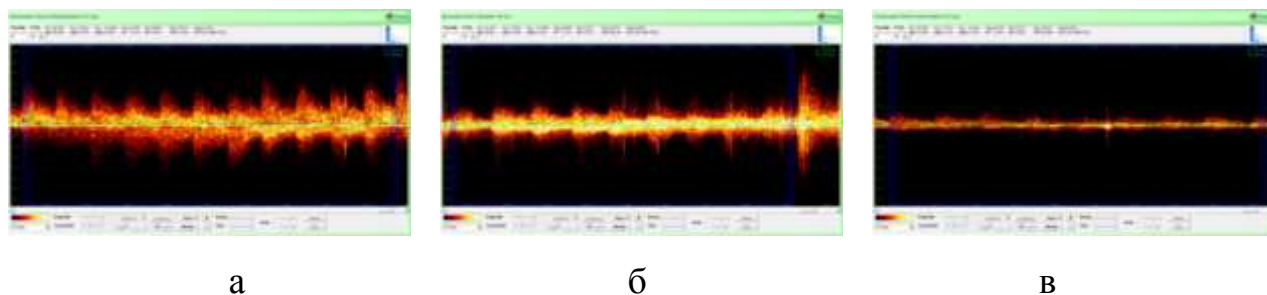


Рисунок 7 – Сигнал, характеризующий сосуды артериального (а), веноулярного (б) и капиллярного (в) типа.

Обработку полученных данных проводили автоматически программным обеспечением «Минимакс-Допплер-К версия 2.1», которое анализировало участок доплерограммы без артефактов.

Количественную оценку доплерограмм проводили на основании анализа форм огибающего спектра с определением следующих показателей.

Линейные скорости кровотока (см/сек):

V_{as} – максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости;

V_{am} – средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости;

Объемные скорости кровотока (мл/сек):

Q_{as} – систолическая объемная скорость по кривой средней скорости;

Q_{am} – средняя объемная скорость по кривой средней скорости;

Индексы (перф.ед.):

PI – индекс пульсации (Гослинга), отражает упруго-эластические свойства артерий и снижается с возрастом;

RI – индекс сопротивления (Пурсело) кровотока дистальнее места измерения.

Методика проведения исследования

Для получения качественного сигнала применяли контактную среду – акустический гель. Максимальный по звуку и амплитуде сигнал получали путем изменения угла наклона датчика ($\approx 60^\circ$). Диагностика проводилась

высокочастотным ультразвуковым датчиком 25 МГц на глубину до 5 мм. Исследование гемодинамики микроциркуляторного русла пародонта проводили по 6 точкам в области свободной десны жевательных и фронтальных зубов верхней и нижней челюстей (16-15, 21, 25-26, 36-35, 41, 45-46) без давления на датчик (Рисунок 8). Контроль адекватного снятия доплеровской программы проводили по акустическому и визуальному сигналам.



Рисунок 8 – Методика проведения ультразвуковой доплерографии.

Методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) было проведено 240 исследований.

2.2.5. Метод оптической тканевой оксиметрии (ОТО)

Исследование оксигенации в тканях пародонта проводили методом *оптической тканевой оксиметрии* (ОТО) с помощью многофункционального диагностического лазерного комплекса «ЛАКК-М» (ООО «ЛАЗМА», г. Москва; регистрационный номер № ФСР 2009/05953) в режиме «ЛДФ+спектрометрия» со встроенным в комплекс каналом пульсоксиметрии артериальной крови.

В основе метода лежит спектрофотометрический анализ различных фракций гемоглобина, которые определяются при зондировании ткани волнами разной длины (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Датчик оптической тканевой оксиметрии

Оксигемоглобин (HbO_2) идентифицируется в красном спектре с длиной волны 630 нм, дезоксигемоглобин (Hb) – в зеленом спектре с длиной волны 530 нм. Глубина зондирования данных длин волн составляет около 1 мм, что является местом расположения сосудов микроциркуляторного русла.

Метод оптической тканевой оксиметрии (ОТО) оценивает усредненный показатель сатурации кислорода в смешанной крови микроциркуляторного русла (SO_2).

$$\text{SO}_2 = \frac{\text{Do2Hb}}{\text{Do2Hb} + \text{DHHb}}$$

Do2Hb – доли света, поглощаемые оксигенированной фракцией гемоглобина;
 DHHb – доли света, поглощаемые дезоксигенированной фракцией гемоглобина.

С помощью данного метода определяли *индекс перфузионной сатурации кислорода в тканях пародонта* (Sm):

$$\text{Sm} = \frac{\text{SO}_2}{\text{M}} (\%)$$

SO_2 – сатурация кровотока в микроциркуляторном русле;

M – среднее значение перфузии микрокровотока.

Важным диагностическим критерием метаболизма кислорода в тканях пародонта являлся *индекс удельного потребления кислорода в тканях* (U):

$$\text{U} = \frac{\text{SpO}_2}{\text{SO}_2} (\%)$$

SpO₂ – сатурация артериальной крови.

Методика проведения исследования

Измерение оксигенации в тканях пародонта проводили в области свободной зоны десны фронтальных и жевательных зубов верхней и нижней челюстей (16-15, 21,25-26, 36-35, 41, 45-46) по 3 мин в каждой точке в положении пациента сидя в кресле. Датчик располагали на слизистой оболочке десны без давления (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Методика проведения оптической тканевой оксиметрии

Методом оптической тканевой оксиметрии (ОТО) было проведено 240 исследований.

2.2.6. Метод локальной флуоресцентной спектроскопии

Применяемые в клинической практике фотосенсибилизаторы обладают повышенной тропностью (сродством) для всех тканей, имеющих высокое содержание ретикулоэндотелиальных компонентов.

Большинство изученных в настоящее время фотосенсибилизаторов при системном (внутривенном) введении распределяются в нормальных тканях также, как и в патологических. Избирательность их накопления в ткани достигается за счет длительного удерживания в патологической ткани и более быстрого выведения из окружающей здоровой ткани.

Избирательность накопления и удержания фотосенсибилизатора в тканях, а также возможность его обнаружения по спектрам характерной флюоресценции составляет основу флюоресцентной диагностики. В основе флюоресцентной диагностики лежат два явления:

а) избирательность накопления фотосенсибилизаторов в тканях и возможность их обнаружения по характерной флюоресценции из освещаемой лазерным излучением области;

б) различия в интенсивности и спектральном составе собственной (ауто-) флюоресценции здоровых и патологических тканей при возбуждении лазерным излучением в видимом и УФ диапазонах спектра.

Флюоресцентная диагностика позволяет при сканировании пятна возбуждающего лазерного излучения по поверхности ткани прослеживать фармакинетику выведения фотосенсибилизатора из тканей с целью оптимизации режима фотодинамического воздействия, а также для контроля за состоянием тканей в процессе ФДТ. Использование флюоресцентной диагностики помогает проводить ФДТ с минимальным повреждением окружающих нормальных тканей.

Препарат Ревиксан относится к препаратам нового поколения. Он создан на основе производных хлорофилла «А» и обладает сильным поглощением как в полосе Соре (401 нм), так и в красной области спектра с максимумом на 601 нм. Максимум флюоресценции фотосенсибилизатора Ревиксан находится в области 660–680 нм.

Для проведения локальной спектроскопии используется разработанная ООО «Кластер» (ИОФ РАН, Москва) компьютеризованная спектрально-флюоресцентная диагностическая установка «Спектр – “Кластер”» (рег. № 29/05020401/3958-02). Данная установка включает в себя: волоконно-оптическое устройство доставки лазерного излучения и сбора флюоресцентного излучения; спектрометр; компьютер IBM PC AT; специализированное программное обеспечение и лазерный источник излучения для возбуждения флюоресценции.

Для доставки возбуждающего лазерного излучения к ткани и регистрируемого излучения флюоресценции – к фотоприемнику применяется совместимый со стандартными эндоскопами Y-образный кольцевой волоконно-оптический диагностический катетер. Один из концов катетера представляет собой одиночное волокно, идущее от лазера к ткани. Другой конец катетера – пучок приходящих от ткани к спектрографу волокон. На третьем конце катетера, располагаемом непосредственно у поверхности ткани, собираются все волокна, причем волокна доставки излучения флюоресценции размещены вокруг центрального волокна, по которому поступает возбуждающее лазерное излучение.

Излучение флюоресценции, собираемое многожильным оптическим кабелем, направляется в спектрограф и разлагается в спектр, характерный для данного препарата. Спектр флюоресценции регистрируется многоканальным фотоприемником, отображается на экране дисплея и может быть сохранен в памяти ЭВМ.

Для целей флюоресцентной диагностики рекомендуется использовать источники лазерного излучения с длинами волн генерации, соответствующими максимумам полос поглощения молекулы фотосенсибилизатора.

Чтобы не вызывать необратимых фотодинамических повреждений слизистой оболочки и кожных покровов при диагностическом исследовании, плотность энергии локального лазерного облучения на поверхности ткани в процессе одного исследования должна быть менее 1 Дж/см^2 . Поэтому средняя мощность лазерного излучения, возбуждающего флюоресценцию, не должна превышать 10 мВт. Кроме того, при высокой плотности мощности лазерного излучения возникает обесцвечивание фотосенсибилизатора.

Флюоресцентно-диагностическое обследование больных проводили по следующей схеме:

– аутофлюоресцентная диагностика проводилась до введения фотосенсибилизатора, в ходе исследования измерялась аутофлюоресценция как нормальных, так и патологических участков;

- флюоресцентная диагностика после аппликации фотосенсибилизаторов проводилась в различные сроки после его нанесения (до 10 мин), а также в процессе проведения фотодинамической терапии при дозе облучения 60 Дж, 70 Дж, 80 Дж, 100 Дж;

- излучение возбуждающего лазера через волоконно-оптический кабель подводится к поверхности ткани и, облучая ее, вызывает аутофлюоресценцию ткани либо, при возбуждении в красной области спектра, экзогенную флюоресценцию предварительно нанесенного препарата фотосенсибилизатора. Производится медленное сканирование поверхности, внимательно анализируется отображаемая в реальном времени на мониторе компьютера диагностическая информация.

В среднем при каждом обследовании записывалось от 10 до 30 спектров флюоресценции. Все спектры флюоресценции записывались в файл (фамилия пациента.lvs).

Регистрация каждого спектра проводилась в условиях контакта конца катетера с поверхностью ткани.

В отличие от порфиринов, хлорины (Ревиксан) имеют очень сильное поглощение в красной области спектра с максимумом на 660 нм. Флюоресценция Ревиксана эффективно возбуждается излучением на длине 660 нм, т.е. там, где эндогенные флюорохромы не возбуждаются. Таким образом, при флюоресцентных исследованиях биотканей после введения препаратов на основе хлоринов (Ревиксан) регистрируемый спектр флюоресценции ткани фактически представляет собой спектр экзогенной флюоресценции нанесенного препарата.

Для нормировки спектров флюоресценции при возбуждении в красной области спектра использовали величину обратного диффузно-рассеянного в ткани сигнала возбуждающего лазерного излучения. Информативным диагностическим параметром при этом являлась нормированная флюоресценция тканей F_N , которая определялась отношением интегральной интенсивности флюоресценции в диапазоне 655÷780 нм к интегральной интенсивности обратного диффузно-

рассеянного в ткани сигнала возбуждающего лазерного излучения в диапазоне 627÷638 нм. Величина F_N определяется как

$$F_N = \frac{2c\varepsilon q}{\alpha(1 - 4D^2\alpha^2)},$$

где c , ε и q – концентрация, молекулярная экстинкция и квантовый выход флюоресценции фотосенсибилизатора соответственно; D и α – коэффициент диффузии излучения в ткани, и эффективный коэффициент ослабления излучения в ткани соответственно.

Если оптические свойства патологической ткани и нормы близки, а также, если фотосенсибилизатор имеет однородный химический состав, то флюоресцентная контрастность K_F равна отношению концентраций фотосенсибилизатора в патологической ткани и нормы, т.е. отражает химическую селективность накопления препарата относительно окружающей здоровой ткани. Если же препарат неоднороден по своему химическому составу, то флюоресцентная контрастность отражает оптическую селективность накопления препарата.

Таким образом, при использовании лазерного источника возбуждения в красной области спектра на установке «Спектр–«Кластер»» в реальном времени измерялся спектр экзогенной флюоресценции ткани и происходил мониторинг величины нормирования флюоресценции $F_N(\text{ткань})$. Эта величина отображается в правом верхнем углу монитора компьютера напротив номера записи спектра и автоматически записывалась в протоколе обследования.

Методом флюоресцентной спектроскопии проведено 60 исследований.

2.2.7. Рентгенологическое обследование

Для уточнения диагноза проводилось рентгенологическое исследование – ортопантомография, выполненная на цифровом панорамном рентгенологическом аппарате «ORTHOPOS XG» (SIRONA Dental Systems GmbH, Германия;

регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФСЗ 2011/09064 от 29.03.2011г.).

С помощью рентгенологического исследования оценивали анатомические особенности зубочелюстной системы, состояние зубов и периапикальных тканей, наличие или отсутствие межзубных перегородок, структуру кортикальной пластинки и губчатой кости, а также степень атрофии костной ткани верхней и нижней челюстей.

В ходе рентгенологического исследования было проведено 120 ортопантограмм.

2.2.8. Метод фотодинамической терапии (ФДТ)

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения: одним из компонентов служит фотосенсибилизатор, другим – свет, светодиодное излучение красное, светодиодный излучатель, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора (662 нм).

Сущность ФДТ состоит в избирательном фотоповреждении патологических клеток, что обеспечивается разностью концентрации фотосенсибилизатора в патологической и здоровой ткани, а также локальности подведения света.

Фотосенсибилизатор геля Ревиксан, представляет собой трикислоту хлорина Е6 с длиной поглощающей волны 660 нм, выпускаемый в форме геля с концентрацией активного вещества Ревиксан (Декларация о соответствии ЕАС на основании протокола 51050722577 от 14.07.2022).

Излучение проводили с помощью аппарата фототерапевтического светодиодного красного излучения АФС «Спектр», выпускаемого ООО «Лазер-медцентр», Россия, регистрационное удостоверение №ФСР 2011/10396 от 23.10.2013 (Рисунок 11).

Параметры времени и плотности энергии зависят от характера и площади патологического процесса.



Рисунок 11 – Светодиодный аппарат АФС «Спектр»

Методика проведения ФДТ заключалась в следующем: после снятия зубных отложений и кюретажа пародонтальных карманов при хроническом генерализованном пародонтите средней степени на десневой край в области половины одной из челюстей наносили гель Ревиксан из шприца на 5 мин, предварительно изолировав десневой край ватными валиками, затем его смывали и проводили воздействие светодиодным излучением, длиной волны 660 нм в непрерывном режиме с помощью специальной дугообразной насадки, соединенной со светодиодным прибором АФС «Спектр». Плотность энергии составляла 95 Дж/см^2 . Время воздействия равнялось 10 мин. В следующее посещение (через 1–2 дня) эта процедура повторялась в такой же последовательности на другом участке. Курс лечения составлял 4 процедуры.

Фармакокинетика геля Ревиксан в тканях десны оценивалась по интенсивности его флюоресценции с помощью спектров флюоресценции методом локальной флюоресцентной спектроскопии.

Для измерения спектров флюоресценции использовалась спектрально-флюоресцентная диагностическая установка «Спектр-«Кластер»» (рег. № 29/05020401/3958-02) (Рисунок 12).



Рисунок 12 - Компьютеризованная спектрально-флюоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер»

Методика проведения представлена на рисунке 13.



Рисунок 13 – Методика проведения ФДТ

2.2.9. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики: вычисляли среднеарифметические величины, ошибку среднеарифметической, среднеквадратической отклонение, коэффициент вариации. Достоверность различий между средними величинами определяли по критерию Стьюдента.

Глава 3. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита методом ФДТ

3.1. Результаты локальной флюоресцентной диагностики при проведении фотодинамической терапии

По данным флюоресцентной диагностики была изучена фармакокинетика фотопрепарата «Ревиксан» к световому излучению в тканях десны для разработки режимов и плотности светового воздействия при применении светодиодного излучения.

При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести нормированный индекс флюоресценции I_f через 3 мин. и 5 мин. после нанесения препарата составил в среднем $15,0 \pm 2,5$ усл.ед.; $20,3 \pm 3,5$ усл.ед., соответственно. Максимальная концентрация препарата в тканях десны достигалась на 5 мин и составила $6,6 \pm 0,5$ мкг/мл. Через 6, 7, 8 и 10 мин светодиодного облучения индекс флюоресценции составил $19,3 \pm 1,5$ усл.ед.; $13,0 \pm 1,6$ усл. ед.; $10,1 \pm 2,1$ усл. ед. и $5,5 \pm 0,8$ усл. ед., соответственно.

Таким образом, для хронического генерализованного пародонтита средней степени время максимального накопления геля «Ревиксан» составляет 5 минут, а время светового облучения, при котором происходит инактивация препарата при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести - 10 мин. (Рисунок 14).

Следует отметить, что флюоресцентная диагностика в тканях пародонта с гелем «Ревиксан» проведена впервые.

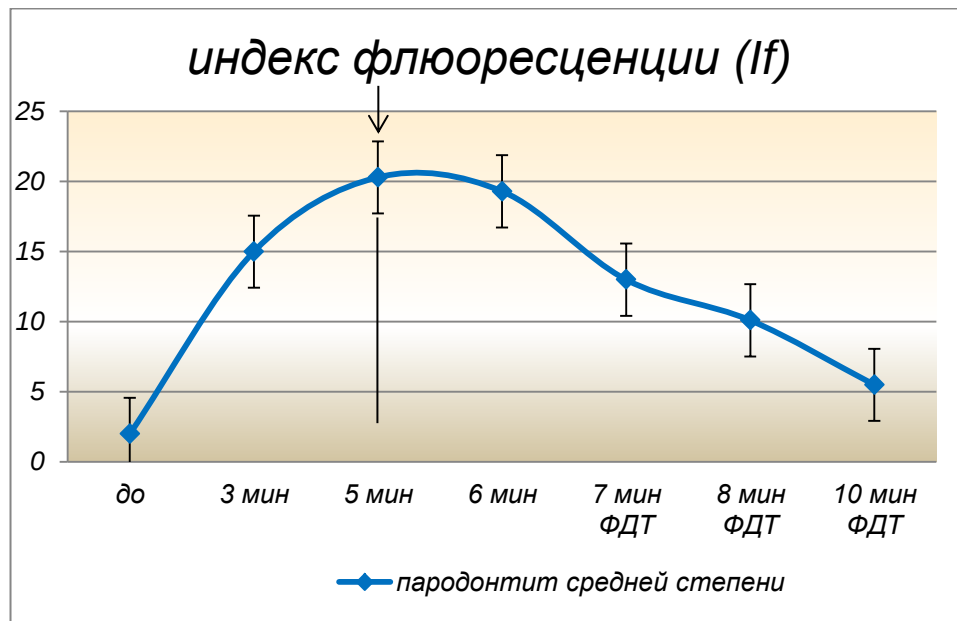


Рисунок 14 - Динамика индекса флюоресценции (I_f) при применении геля «Ревиксан» при проведении ФДТ

3.2. Результаты клинического состояния пародонта после ФДТ

Жалобы пациентов *при хроническом генерализованном пародонтите средней степени* состояли в 90% случаев из кровоточивости десен при чистке зубов, а также при приеме пищи. При этом отмечали также подвижность зубов (15%), а также неприятные ощущения со стороны десневого края (25%), неприятный запах изо рта (30%).

Объективно при осмотре отмечали гиперемию, отечность десневого края. При зондировании определяли кровоточивость, а также пародонтальные карманы глубиной от 4 до 6 мм (в 70% случаев), серозный экссудат в пародонтальных карманах.

При этом при оценке состояния пародонта в основной группе индекс гигиены Грина-Вермиллиона (ОHI-S) составил $2,57 \pm 0,10$, что было выше почти в 4,5 раза уровня интактного пародонта. Значения пародонтального индекса (PI) составляло $4,80 \pm 0,30$, индекс кровоточивости (SBI) достигал $2,60 \pm 0,17$, что превышало нормальные значения в 4,8 раза и 2,6 раза, соответственно (Таблица 1).

Через 2 нед. после лечения в основной группе значения клинических индексов значительно улучшились. Гигиенический индекс Грина-Вермиллиона (ОHI-S) составил $0,22 \pm 0,02$, что было ниже в 11,3 раза исходного состояния. Пародонтальный индекс (PI) равнялся $1,10 \pm 0,05$, что было ниже исходного значения в 4,4 раза. Индекс кровоточивости (SBI) равнялся 0, что свидетельствовало о купировании воспалительного процесса в тканях пародонта (см. Таблица 1).

Через 1 мес. и 3 мес. положительная динамика клинических индексов сохранялась, они сохраняли достигнутые значения.

Через 6 мес. в основной группе отмечалось сохранение положительной динамики. При осмотре – слизистая оболочка была бледно-розового цвета, десневой край плотный, жалобы отсутствовали. При этом гигиенический индекс Грина-Вермиллиона (ОHI-S) составлял $0,25 \pm 0,03$, что было близко к уровню

после лечения. Пародонтальный индекс (PI) и индекс кровоточивости (SBI) оставались в пределах достигнутых значений (Рисунок 15).

Таблица 1 - Динамика клинических индексов после ФДТ ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	ФДТ (n = 32)			Контроль (n = 28)		
	OHI-S	PI	SBI	OHI-S	PI	SBI
До лечения	2,90 $\pm$ 0,10	4,50 $\pm$ 0,20	2,90 $\pm$ 0,17	2,49 $\pm$ 0,23	4,75 $\pm$ 0,18	2,70 $\pm$ 0,20
Через 2 нед. после лечения	1,22 $\pm$ 0,02	2,10 $\pm$ 0,05	0	1,60 $\pm$ 0,10	2,60 $\pm$ 0,17	1,00 $\pm$ 0,02
Через 1 мес.	0,45 $\pm$ 0,01	1,15 $\pm$ 0,02	0	0,60 $\pm$ 0,10	2,60 $\pm$ 0,10	0,62 $\pm$ 0,10
Через 3 мес.	0,45 $\pm$ 0,02	1,15 $\pm$ 0,02	0	0,70 $\pm$ 0,10	2,80 $\pm$ 0,13	1,20 $\pm$ 0,10
Через 6 мес.	0,45 $\pm$ 0,03	1,15 $\pm$ 0,02	0	1,81 $\pm$ 0,03	3,20 $\pm$ 0,12	1,92 $\pm$ 0,01
Через 12 мес.	0,50 $\pm$ 0,03	1,16 $\pm$ 0,08	0	1,98 $\pm$ 0,15	4,50 $\pm$ 0,01	2,90 $\pm$ 0,10
N	0,56 $\pm$ 0,06	0	0	0,56 $\pm$ 0,06	0	0

Примечание: Достоверность различий «р» рассчитывалась относительно показателей до лечения и составляла $p < 0,01$; p_1 – рассчитывалась в сравниваемых группах и составляла $p_1 < 0,01$.

Через 12 месяцев в 95% случаев в основной группе полученная тенденция сохранялась, что соответствовало удовлетворительному клиническому состоянию пародонта. В 5% случаев отмечали ухудшение клинического состояния, которое оставалось выше исходных значений.

В контрольной группе через 2 нед. отмечали положительную динамику клинических индексов, но они были в 1,7 раза – 2,3 раза выше основной группы. Через 1 и 3 мес. отмечалась дальнейшая тенденция роста уровня клинических индексов в 25% случаев.

Дальнейшее наблюдение через 6 месяцев показало в 75% случаев индекс гигиены Грина-Вермиллиона (OHI-S) имел тенденцию роста в 2,7 р., что было ниже исходных данных. Индекс кровоточивости (SBI) определялся и его значение

составило $1,92 \pm 0,01$, что было ниже исходных данных в 1,4 раза. Пародонтальный индекс (PI) возрастал в 1,5 раза по сравнению с результатами после лечения.

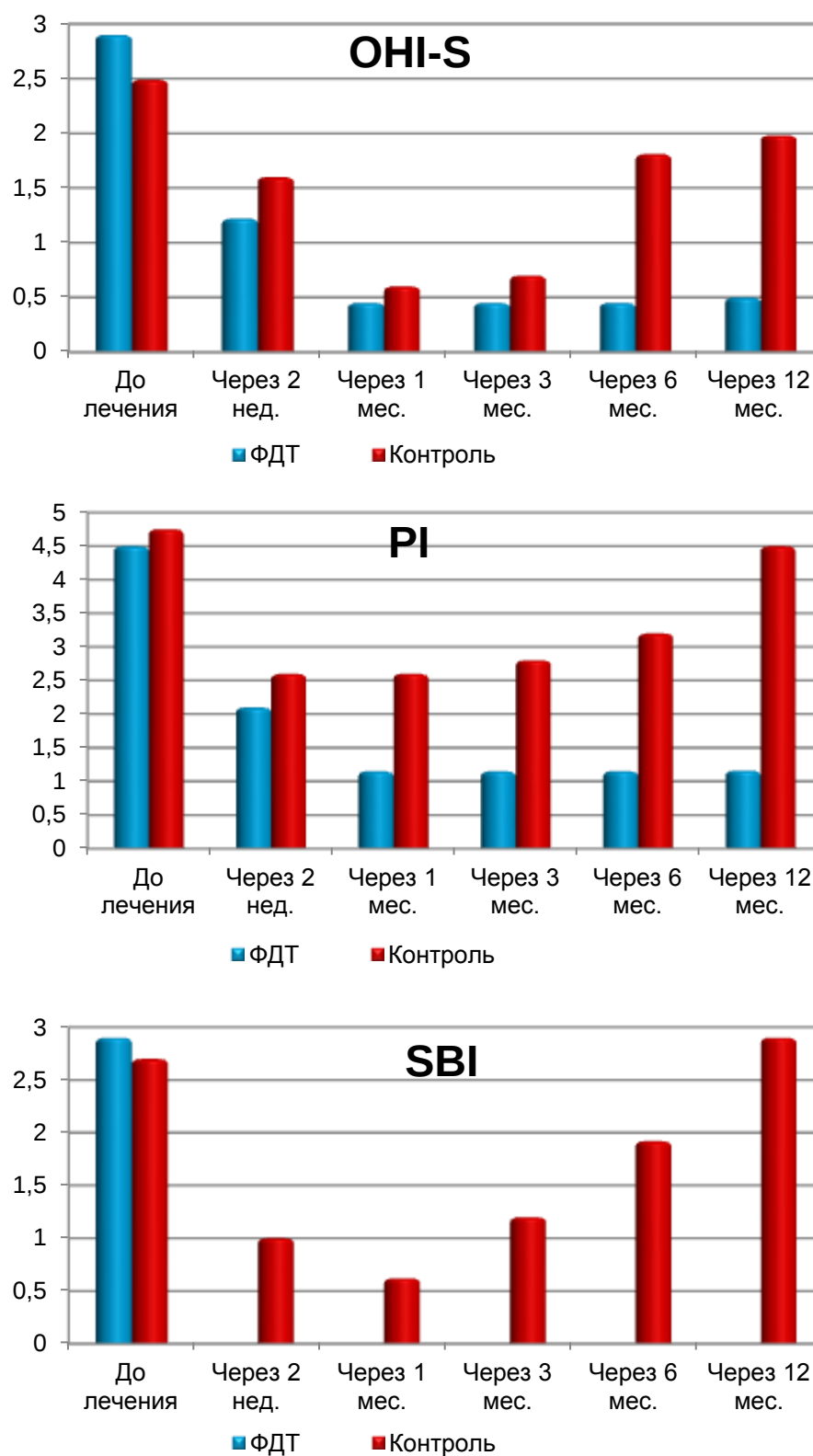


Рисунок 15 – Динамика клинических индексов ($M \pm m$) при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени

Через 12 месяцев в контрольной группе отмечалось дальнейшее увеличение клинических индексов, что составляло 1,5 раза, по сравнению с предыдущими результатами, но они оставались выше исходных значений.

В 25% случаев отмечалось ухудшение клинического состояния тканей пародонта, которое приближалось к исходному.

Таким образом, анализ клинических результатов показал, что гигиенический индекс (ОHI-S) имел наименьшие значения после лечения в обеих группах; в контрольной группе последовательно возрастал через 3, 6 и 12 месяцев. В основной группе (ФДТ) достигнутая положительная динамика была стойкой (Рисунок 16).



Рисунок 16 - Клиническая картина состояния пародонта до и после ФДТ хронического генерализованного пародонтита средней степени

Рентгенологическая картина при хроническом генерализованном пародонтите средней степени характеризовалась очаговыми или распространенными деструктивными изменениями, которые приводили к разрушению перегородок в пределах $\frac{1}{3}$ их высоты. При этом также отмечалась разная степень активности костного процесса, которая определялась характером и четкостью контуров разрушенных отделов, наличием или отсутствием зон остеопороза (Рисунок 17).

В отдаленные сроки наблюдения, через 12 месяцев, у пациентов, в лечении которых применялась ФДТ рентгенологическая картина улучшалась по

сравнению с исходной, что характеризовалось снижением резорбции костной ткани.



До лечения



Через 12 мес.

Рисунок 17 - Рентгенограммы пациентов до и после ФДТ хронического генерализованного пародонтита средней степени с применением геля «Ревиксан»

Через 12 мес. у пациентов контрольной группы в рентгенологической картине отмечалось увеличение резорбции костной ткани альвеолярного отростка (Рисунок 18).



До лечения



Через 12 мес.

Рисунок 18 - Рентгенограммы пациентов до и после лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени (контрольная группа)

3.3. Результаты ПЦР-диагностики после проведения фотодинамической терапии

Установлено, что ДНК ключевого пародонтопатогена *P. gingivalis* была выявлена в содержимом пародонтальных карманов 8 (26,7%) из 30 зубов при первичном исследовании (до лечения), при повторном визите через 1 неделю – из 5 (16,7%) зубов, через месяц – из 10 (33,3%), через 3 месяца – из 8 (26,7%) зубов и отсутствовала через 6 месяцев во всех обследованных участках. Как до лечения, так и в динамике чаще всего определяли *A. actinomycetemcomitans*: в участках из 14 (46,7%), 0 (0,0%), 19 (63,3%), соответственно, и 18 (60,0%) зубов через 3 и 6 месяцев. Отметим, что при повторном анализе данный вид микробов не определили ни в одном участке, но в дальнейшем *A. actinomycetemcomitans* выявляли чаще, но статистически не достоверно, чем до лечения. С такой же тенденцией идентифицировали ещё один пародонтопатоген I порядка [72] *T. forsythia*: из 12 (40,0%), 1 (3,3%), 21 (70,0%), 17 (56,7%) и 3 (10,0%) участков. *P. intermedia* обнаружили в 8 (26,7%) случаях до лечения, 4 (13,3%) – через неделю, 9 (30,0%) – через месяц, а также повторно через 3 месяца, но не выявили в конце исследования через 6 месяцев. Частота идентификации *T. denticola* также характеризовалась волнообразной динамикой с отсутствием на второй и четвёртый сроки: 8 (26,7%), 0 (0,0%), 7 (23,0%), 0 (0,0%), но восстановлением до 15 (50,0%) случаев через 6 месяцев (Таблица 2).

Таблица 2 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в субгингивальной биопленке в области пародонтальных карманов, n (%).

Вид микробов	Сроки исследования				
	1 (До)	2 (1 нед.)	3 (1 мес.)	4 (3 мес.)	5 (6 мес.)
<i>P. gingivalis</i>	8 (26,7%)	5 (16,7%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	0 (0%)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	14 (46,7%)	0 (0,0%)*	19 (63,3%)	18 (60,0%)	18 (60,0%)
<i>T. forsythia</i>	12 (40,0%)	1 (3,3%)*	21 (70,0%)	17 (56,7%)	3 (10,0%)
<i>T. denticola</i>	11 (33,3%)	0 (0,0%)*	7 (23,0%)	0 (0,0%)*	15 (50,0%)
<i>P. intermedia</i>	8 (26,7%)	4 (13,3%)	9 (30,0%)	9 (30,0%)	0 (0%)

Примечание: * – статистически значимо достоверная разница относительно 1-го срока наблюдений при $p < 0,05$.

Из таблицы 3 видно, что до лечения только в 10 (33,3%) пародонтальных карманах отсутствовали оцениваемые бактерии, ко второму сроку их не выявили в 24 (80,0%), к третьему – в 5 (16,7%), четвертому – в 7 (23,3%), пятому – в 2 (6,7%) участках. Один вид пародонтопатогенов до лечения определили в 7 (23,3%) случаях и далее в динамике – в 3 (10,0%), 12 (40,0%) и 7 (23,3%) участках. Одновременно два вида микробов встречались реже: в 4 (13,3%), 2 (6,7%), 6 (20,0%) и 8 (26,7%) участках, соответственно. Три вида в ассоциации отмечены в 2 (6,7%), 1 (3,3%), 1 (3,3%) и 4 (13,3%) участках. Ассоциации из четырех видов обнаружены до лечения в содержимом пародонтальных карманов в 5 (16,7%) участках, отсутствовали при повторном наблюдении, но выявлены при третьем посещении – в 6 (20,0%) участках и через 3 мес. – в области 4 (13,3%) участков. Пять видов пародонтопатогенов в ассоциации до лечения были выявлены только в 2 (6,7%) участках и далее не идентифицированы.

Таблица 3 - Частота выявления ассоциаций пародонтопатогенных видов бактерий в субгингивальной биопленке в области пародонтальных карманов, n (%).

Количество видов бактерий в ассоциации	Сроки исследования				
	1 (До)	2 (1 нед.)	3 (1 мес.)	4 (3 мес.)	5 (6 мес.)
0	10 (33,3%)	24 (80,0%)*	5 (16,7%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)*
1	7 (23,3%)	3 (10,0%)	12 (40,0%)	7 (23,3%)	22 (3,3%)*
2	4 (13,3%)	2 (6,7%)	6 (20,0%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)
3	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)
4	5 (16,7%)	0 (0%)*	6 (20,0%)	4 (13,3%)	0 (0%)*
5	2 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: * – статистически значимо достоверная разница относительно 1-го срока наблюдений при $p < 0,05$.

Таким образом, на всех этапах наблюдения в исследуемом материале выявляли 1 или 2 вида пародонтопатогенов в ассоциации (в 36 % участках до лечения и 50 % – после лечения). В таком соотношении (за исключением *P. gingivalis*) они не должны способствовать прогрессированию пародонтита. Реже

встречались варианты с 3-4 видами бактерий (в 23% - 26% случаев), которые могут быть связаны с прогрессированием пародонтита [73, 91].

Отсутствие изначально обнаруженного самого неблагоприятного варианта из 5 видов пародонтопатогенов после фотодинамической терапии можно считать хорошим прогностическим признаком.

На рисунках 19-21 представлены результаты определения частоты встречаемости изучаемых видов бактерий в содержимом пародонтальных карманов резцов, премоляров и первых моляров, линия тренда, её уравнение и коэффициент детерминации (величина достоверности аппроксимации R^2). На 7-е сутки во всех исследуемых участках наблюдалось статистически достоверно значимое снижение частоты встречаемости бактерий по сравнению частотой до лечения.

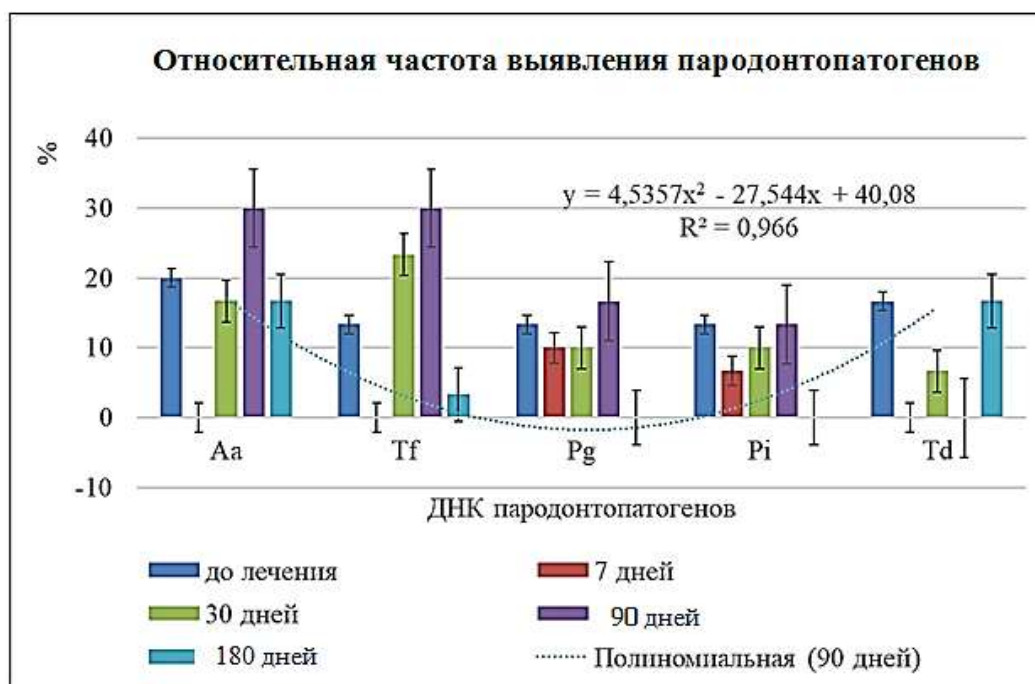


Рисунок 19 - Относительная частота выявления пародонтопатогенов в области моляров.

Примечание: здесь и в таблицах 2,3 Aa - *A. actinomycetemcomitans*, Tf - *T. forsythia*, Pg - *P. gingivalis*, Pi - *P. intermedia*, Td - *T. denticola*. Линия тренда - ..., y – уравнение линии тренда, R^2 – коэффициент детерминации.

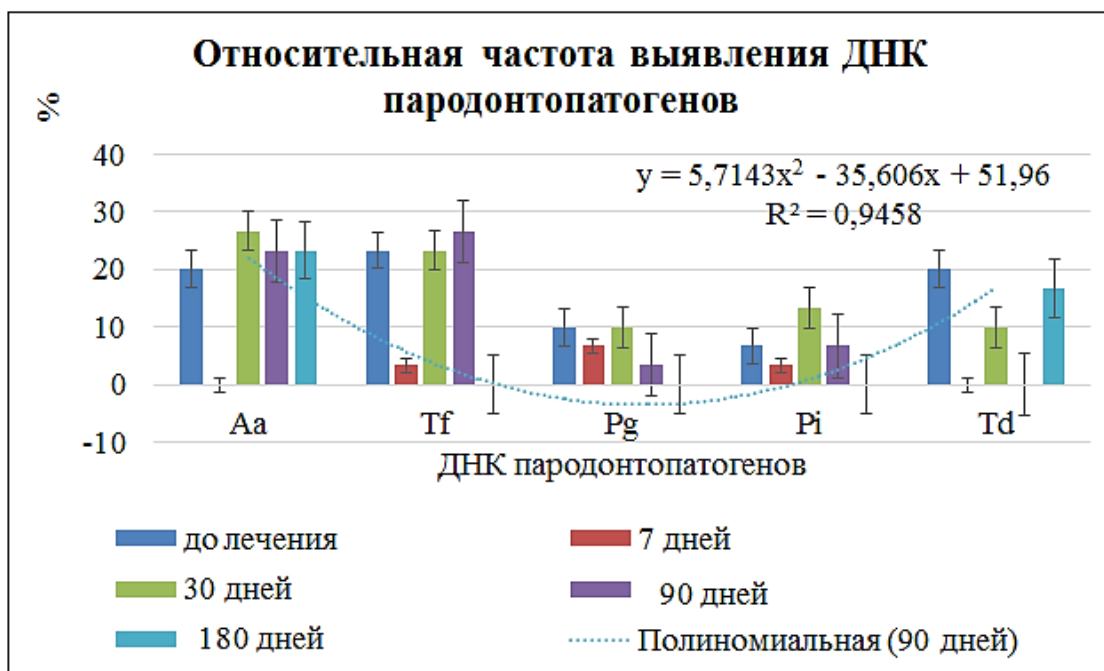


Рисунок 20 - Относительная частота выявления пародонтопатогенов в области премоляров

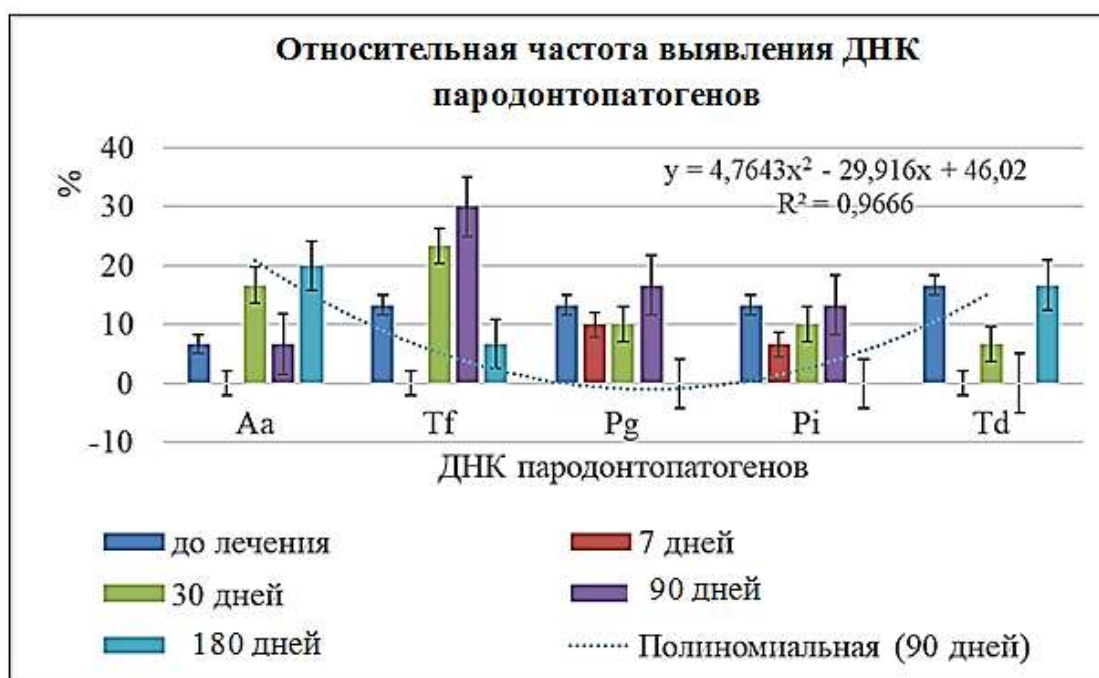


Рисунок 21 - Относительная частота выявления пародонтопатогенов в области резцов

Через 30 дней в области первых моляров и резцов также отмечено достоверное снижение частоты выявления *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. denticola*. В пародонтальных карманах в области премоляров разница в частоте выявления *P. gingivalis* была статистически не достоверна, но отмечен статистически

достоверный рост встречаемости *P. intermedia* и снижение *T. denticola*. В тоже время ДНК *A. actinomycetemcomitans* выявляли реже, чем до лечения в области моляров (разница не достоверна), но чаще в области премоляров и резцов (разница статистически значимо достоверна). *T. forsythia* встречалась статистически достоверно чаще в области моляров и резцов.

При полном отсутствии ДНК *T. denticola* через 3 месяца после лечения, через 6 месяцев она выявлена в половине обследованных участков (разница статистически не достоверна). Вариации частоты идентификации других пародонтопатогенов было также статистически значимо не достоверным.

Таким образом, колебания относительной частоты встречаемости пародонтопатогенов до и после лечения статистически не достоверна. Но с учетом описанных результатов и “линии тренда” можно предположить как снижение, так и рост частоты встречаемости всех видов микробов в дальнейшем.

Из таблицы 4 видно, что только у 3 (30%) из 10 пациентов был выделен ключевой пародонтопатоген *P. gingivalis* при первичном осмотре, а также через неделю после начала лечения, через месяц – у 4 (40%), через 3 месяца – у 6 (60%), но через 6 месяцев ни у одного пациента. Практически с такой частотой выявляли пигментообразующий вид II порядка *P. intermedia*: 4 (40%), 3 (30%), 4 (40%), 7 (70,0%) и 0 (%). Наиболее часто изначально были идентифицированы *T. forsythia* – у 8 (80,0%) человек, по 7 (70,0%) пациентов имели *A. actinomycetemcomitans* и *T. denticola*. Через неделю только у 1 (10%) человека определена *T. forsythia* и ни у одного пациента два других вида микробов. Тем не менее у всех больных определяли *A. actinomycetemcomitans* и *T. forsythia* последующие через 1 и 3 месяца, а через 6 месяцев – у 8 (80%) и 3 (30%) человек, соответственно. ДНК *T. denticola* была определена у 3 (30%) человек только через месяц после проведенного лечения, но к последнему сроку наблюдений уже у 6 (60%) человек. Таким образом, через 6 месяцев после лечения частота выявления *A. actinomycetemcomitans* практически не изменилась, *T. denticola* при значительном снижении в течение 3 месяцев, к последнему сроку вернулась на исходный

уровень, а *T. forsythia* и *P. intermedia* статистически достоверно значимо снизилась вплоть до полного исчезновения.

Таблица 4 - Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в субгингивальной биопленке обследованных пациентов, n (%).

Вид микробов	Сроки исследования				
	1 (До)	2 (1 нед.)	3 (1 мес.)	4 (3 мес.)	5 (6 мес.)
<i>P. gingivalis</i>	3 (30,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0 (0%)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	7 (70,0%)	0 (0%)*	10(100,0%)	10 (100,0%)	8 (80,0%)
<i>T. forsythia</i>	8 (80,0%)	1 (10,0%)*	10(100,0%)	10 (100,0%)	3(30,0%)*
<i>T. denticola</i>	7 (70,0%)	0 (0%)*	3 (30,0%)	0 (0%)*	6 (60,0%)
<i>P. intermedia</i>	4 (40,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	7 (70,0%)	0 (0%)*

Примечание: * – статистически значимо достоверная разница при $p < 0,05$.

Наибольшее снижение содержания пародонтопатогенов через 7 дней после лечебных мероприятий может быть связано с прямым эффектом проводимых процедур, а последующий рост встречаемости – с выходом бактерий из более глубоких биотопов, с учетом того, что все эти виды микробов являются внутриклеточными паразитами, проникающими в клетки тканей пародонта и выживающими в них при неблагоприятных условиях [97].

Таким образом, при лечении пародонтита средней степени тяжести в течение трех месяцев после применения ФДТ с гелем "Ревиксан" происходит волнообразное изменение частоты идентификации пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* и *T. denticola* в содержимом пародонтальных карманов при $p > 0,05$ [44]. Через 6 месяцев полностью элиминированы *P. gingivalis* и *P. intermedia*, в 50 % исследованных участков выявлены 1-2 вида пародонтопатогенов, 3-4 вида – в 27% пародонтальных карманов, в 23% участков пародонтопатогены не выявлены [44].

Необходимы повторные курсы лечения при идентификации 3-4 видов пародонтопатогенов I и II порядка, либо только *P. gingivalis*.

3.4. По данным ЛДФ динамика показателей микроциркуляции в тканях пародонта после ФДТ

При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести уровень тканевого кровотока был снижен в 1,8 раза, его интенсивность (σ) и вазомоторная активность микрососудов (K_v) также были ниже в 1,7 раза и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с нормой.

Через 1 нед. в основной группе после ФДТ отмечалась тенденция улучшения показателей микроциркуляции: уровень кровотока (M) возрастал на 21,6%, его интенсивность (σ) и вазомоторная активность микрососудов (K_v) повышались на 51,5% и 23,2%, соответственно, что свидетельствовало об усилении кровотока в микроциркуляторном русле (Таблица 5, Рисунок 22).

Через 1 мес. после ФДТ отмечалась дальнейшая положительная динамика показателей микроциркуляции в тканях десны. При этом, уровень кровотока (M) имел тенденцию дальнейшего роста на 23,7%, его активность (σ) усиливалась на 25% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Вазомоторная активность микрососудов (K_v) возрастала на 30%, что характеризовало усиление кровотока в микроциркуляторном русле.

Через 3 мес. тенденция роста показателей сохранялась: уровень кровотока (M) возрастал на 5,9%, его интенсивность (σ) усиливалась на 4% и приближались к значениям близким к норме, что сохранялось *через 6 и 12 мес.*

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о значительном повышении уровня микроциркуляции после проведения ФДТ [32].

В контрольной группе показатели микроциркуляции *через 1 нед.* после лечения также повысились, что характеризовалось улучшением тканевого кровотока, который возрастал на 7%, его активность (σ) повышалась на 28,6%, а прирост вазомоторной активности микрососудов (K_v) составил 8%, что характеризовало тенденцию улучшения микроциркуляции в тканях пародонта.

Таблица 5 - Показатели микроциркуляции по данным ЛДФ после ФДТ ($M \pm m$)

Сроки наблюдений	Обследуемые группы											
	ФДТ (n=32)						Группа контроля (n=28)					
	М, усл.ед.	%	σ , усл. ед.	%	K_v , %	%	М, усл.ед.	%	σ , усл. ед.	%	K_v , %	%
До лечения	12,50±0,50		1,32±0,20		9,50±0,10		12,80±0,20		1,40±0,01		10,00±0,10	
После лечения через 1 нед.	15,20±0,20 $p<0,01$	+21,6	2,00±0,30 $p<0,01$	+51,5	11,70±0,16 $p<0,01$	+23,2	13,70±0,10 $p<0,01$	+7	1,80±0,02 $p<0,01$	+28,6	10,80±0,20 $p<0,01$	+8
Через 1 мес.	18,80±0,30 $p<0,01$	+23,7	2,50±0,10 $p<0,01$	+25	15,30±0,20 $p<0,01$	+30,8	16,30±0,20 $p<0,01$	+19	2,20±0,01 $p<0,01$	+22,2	14,80±0,30 $p<0,01$	+37
Через 3 мес.	19,90±0,10 $p<0,01$	+5,9	2,60±0,10 $p<0,05$	+4	15,50±0,20 $p<0,01$	+1,3	17,80±0,30 $p<0,05$	+9,2	2,50±0,02 $p<0,01$	+13,6	15,80±0,10 $p<0,05$	+6,8
Через 6 мес.	19,50±0,10 $p<0,01$	-2	2,60±0,20 $p<0,05$	0	15,60±0,10 $p<0,01$	+0,6	17,50±0,20 $p<0,05$	-1,7	2,20±0,02 $p<0,01$	-12	11,70±0,10 $p<0,01$	-25,9
Через 12 мес.	19,50±0,10 $p<0,05$	0	2,60±0,10 $p<0,05$	0	15,40±0,20 $p<0,01$	-1,3	17,00±0,40 $p<0,05$	-2,9	1,80±0,01 $p<0,01$	-22	10,80±0,50 $p<0,05$	-8,3
Норма	20,00±1,10		2,70±0,60		15,60±0,70		20,00±1,10		2,70±0,60		15,60±0,70	

Примечание: достоверность различий «р» рассчитывалась относительно уровня до лечения, достоверность различий (p_1) в сравниваемых группах составила $<0,01$.

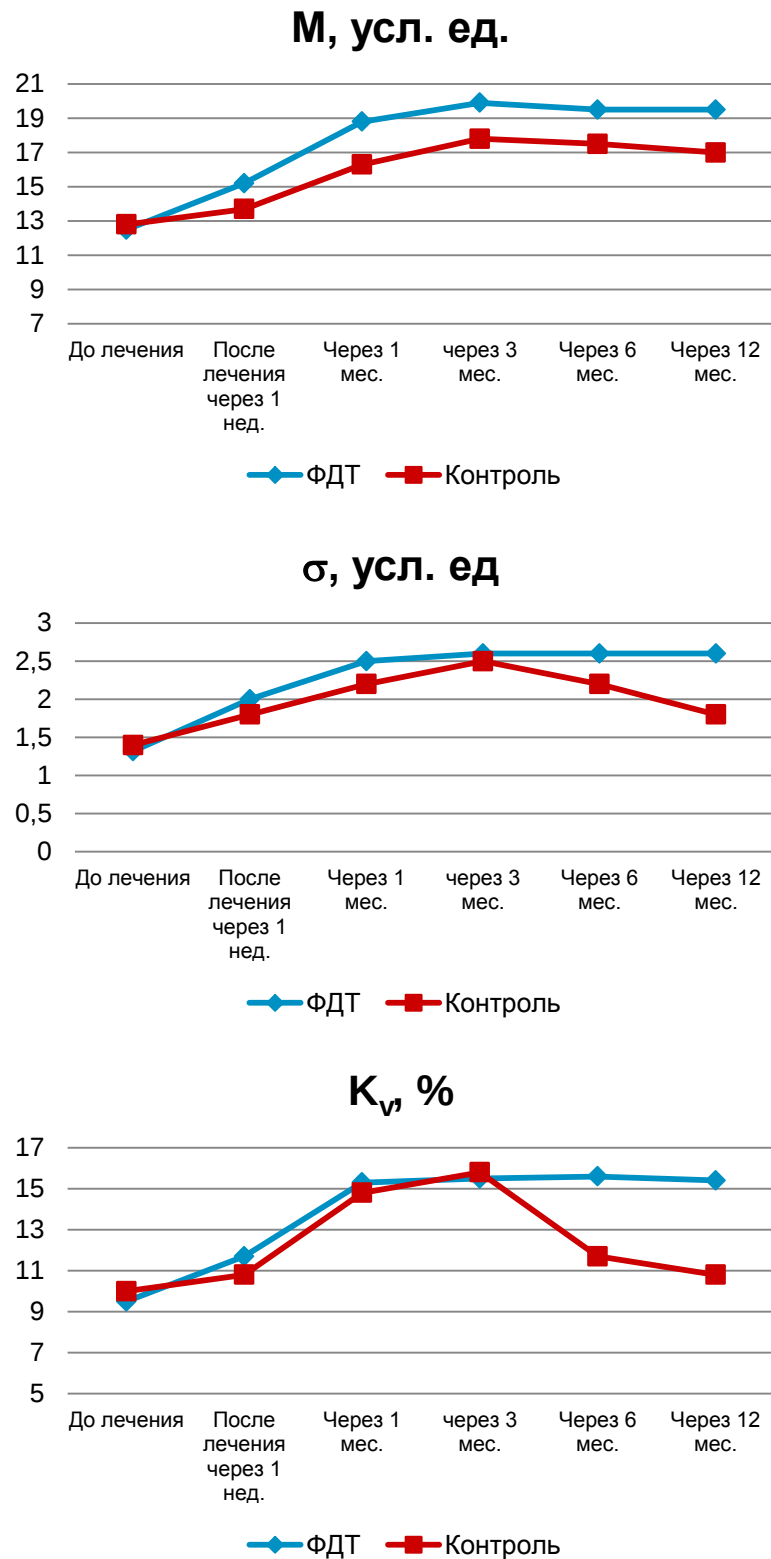


Рисунок 22 - Динамика показателей тканевого кровотока (M , σ , K_v) до и после лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести

Через 1 мес. прирост кровотока (М) составил 19%, его активность (σ) возрастала на 22,2%, вазомоторная активность микрососудов (K_v) увеличивалась на 40%, что характеризовало дальнейшее улучшение микроциркуляции.

Через 3 мес. после лечения прирост показателей М, σ , K_v составил 9,2%, 13,6% и 6,8%, соответственно, что сохранялось и через 6 мес.

При этом, тенденция повышения показателей была менее выражена, чем в группе с ФДТ.

Через 6 мес. после лечения показатели кровотока имели тенденцию снижения: (М) падал на 1,7%, его активность (σ) уменьшалась на 12%, а вазомоторная активность (K_v) на 25,9%, что характеризовало тенденцию снижения тканевого кровотока в микроциркуляторном русле в тканях пародонта.

Через 12 мес. после лечения тенденция снижения показателей микроциркуляции сохранялась: уровень тканевого кровотока (М), его активность (σ) и вазомоторная активность микрососудов (K_v) падали на 2,9%, 22% и 8,3%, соответственно.

Таким образом, в контрольной группе после лечения улучшение микроциркуляторных показателей составляло 15-20%.

После проведения ФДТ при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени через 1 неделю по данным Вейвлет-анализа ЛДФ-грамм в микроциркуляторном русле тканей десны показатели нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов снижались на 35,7% и 20%, соответственно, по сравнению с исходными данными, что характеризовало снижение механизмов регуляции микрососудов. При этом, показатель шунтирования резко снижался на 40% и равнялся $1,10 \pm 0,01$, что свидетельствовало о падении шунтирующего кровотока, вследствие чего отмечалось снижение венозного застоя в микроциркуляторном русле в тканях пародонта (Таблица 6, Рисунок 23).

Таблица 6 - Динамика показателей амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм (Вейвлет-анализ)

Сроки наблюдений	ПШ				НТ				МТ			
	ФДТ	%	Группа контроля	%	ФДТ	%	Группа контроля	%	ФДТ	%	Группа контроля	%
До лечения	1,83±0,03		1,81±0,01		0,70±0,02		0,65±0,05		0,79±0,02		0,78±0,02	
После лечения через 1 нед.	1,10±0,01	-40	1,45±0,01	-20	0,45±0,01	-35,7	0,49±0,02	-25	0,63±0,03	-20	0,65±0,03	-16,7
Через 1 мес.	0,85±0,01	-23	1,10±0,02	-24	0,42±0,01	-6	0,45±0,01	-8	0,45±0,01	-28,6	0,55±0,01	-15,4
Через 3 мес.	0,80±0,01	-6	1,10±0,03	0	0,38±0,01	-9,5	0,55±0,01	+22	0,43±0,01	-4,4	0,60±0,02	+9
Через 6 мес.	0,80±0,02	0	1,20±0,02	+9	0,40±0,01	+5,3	0,60±0,03	+9	0,43±0,01	0	0,65±0,02	+8
Через 12 мес.	0,80±0,01	0	1,65±0,03	+37,5	0,40±0,01	0	0,60±0,05	0	0,43±0,01	0	0,78±0,03	+20
Норма	<0,93±0,15				0,42±0,07				0,43±0,04			

Примечание: * - достоверность различий до и после лечения составляла $p < 0,05$

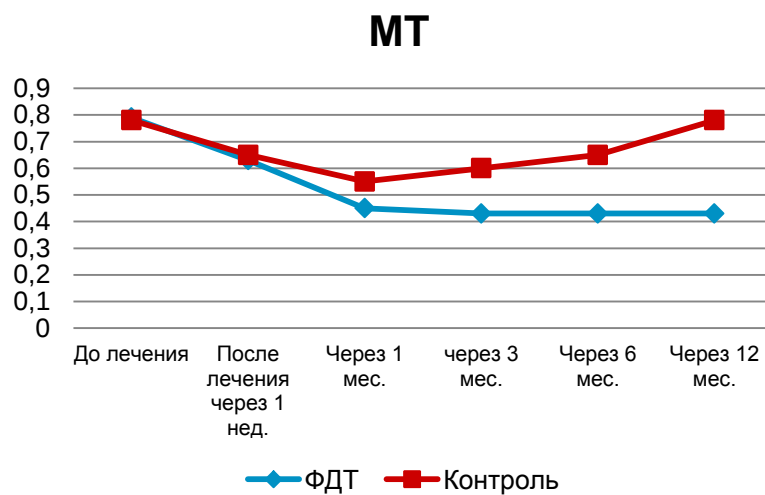
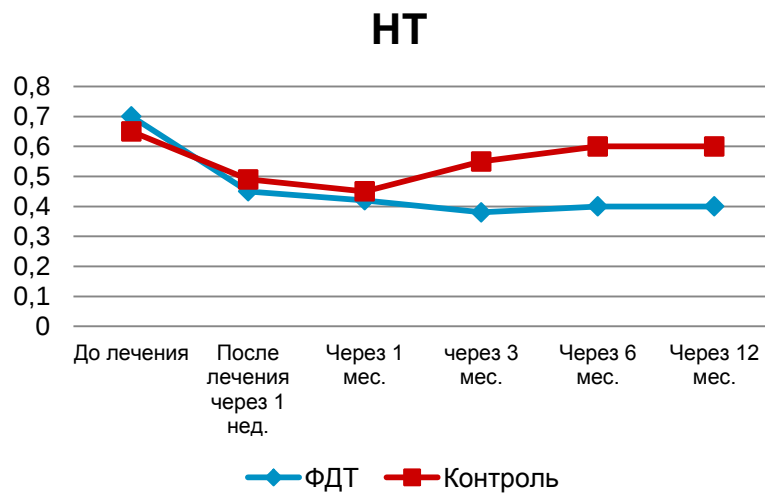
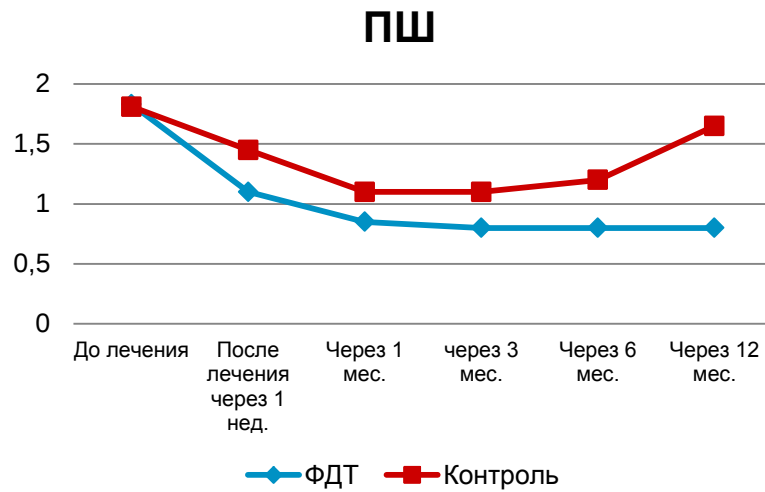


Рисунок 23 - Динамика показателей амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм после ФДТ.

примечания: ПШ – показатель шунтирования,
НТ – нейрогенный тонус,
МТ – миогенный тонус

Через 1 мес. после ФДТ нейрогенный тонус снижался на 6%, при этом, миогенный тонус падал на 28,6%, что привело к дальнейшему снижению показателя шунтирования (на 23%), что свидетельствовало о снижении венозного застоя в микроциркуляторном русле тканей десны.

Через 3 мес. тенденция снижения показателей НТ и МТ на 9,5% и 4,4%, соответственно, сохранялась.

Через 6 мес. после ФДТ нейрогенный тонус снижался на 5,3%, миогенный тонус не изменялся, оставаясь в пределах нормальных значений. Вследствие этого, показатель шунтирования не изменялся и был ниже значений $1,0 \pm 0,01$, что свидетельствовало о значительном улучшении кровообращения в микроциркуляторном русле.

Через 12 мес. значения нейрогенного и миогенного тонуса соответствовали достигнутым значениям, что свидетельствовало о нормализации механизмов регуляции микрососудов. Соответственно, показатель шунтирования оставался на прежнем уровне, что характеризовало нормализацию тканевого кровотока.

Таким образом, было установлено, что фотодинамическое воздействие способствует восстановлению механизмов регуляции в системе микроциркуляции и нормализации тканевого кровотока [32, 34, 48].

В группе контроля после лечения отмечалась также тенденция улучшения тканевого кровотока в микрососудах.

Через 1 нед. после лечения нейрогенный и миогенный тонус снижались на 25% и 16,7%, соответственно, что характеризовало тенденцию улучшения регуляторных механизмов микрососудистой системы (см. Таблица 6, Рисунок 23).

При этом, показатель шунтирования снижался на 20% по сравнению с исходными данными, что было выражено в меньшей степени, чем в основной группе, и был выше 1,0, что характеризовало сохранение уровня шунтирующего кровотока.

Через 1 мес. после лечения отмечалась тенденция дальнейшего снижения НТ и МТ (на 8% и 15,4%, соответственно), но они не достигали нормальных значений.

Через 3 мес. после лечения НТ и МТ имели тенденцию повышения на 22% и 9%, соответственно, что характеризовало усиление венозного застоя в микроциркуляторном русле.

Через 6 мес. уровни нейрогенного и миогенного тонуса повышались на 9% и 8%, соответственно, что свидетельствовало о росте миогенного механизма в регуляции микрососудов. При этом показатель шунтирования также возрастал на 9%, что характеризовало тенденцию дальнейшего усиления шунтирующего кровотока в микроциркуляторном русле, что приводило к ослаблению нутритивного кровотока и ухудшению кровообращения в системе микроциркуляции.

Через 12 мес. после лечения уровень нейрогенного тонуса сохранялся на том же уровне, а миогенный тонус возрастал на 20%, вследствие чего показатель шунтирования возрастал на 37%, что свидетельствовало об усилении венозного застоя вследствие воспаления в тканях пародонта.

Таким образом, по данным Вейвлет-анализа ЛДФ-грамм механизмы регуляции тканевого кровотока восстанавливались через 1 мес. после применения ФДТ в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени, что сохранялось и в отдаленные сроки наблюдения через 3, 6 и 12 мес. В контрольной группе после применения местной терапии через 3 мес. механизмы регуляции тканевого кровотока возрастали, что приводило к усилению венозного застоя в тканях пародонта.

3.5. Оценка состояния микрогемодинамики в тканях пародонта по данным УЗДГ после ФДТ

После проведения фотодинамической терапии (ФДТ) с применением геля «Ревисксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени через 1 нед. в тканях пародонта значительно улучшалось состояние микрогемодинамики.

При этом, по данным УЗДГ линейная максимальная систолическая скорость кровотока (V_{as}) и средняя линейная скорость кровотока (V_{am}) возрастали на 48,5% и 95,1%, соответственно, что характеризовало усиление скорости тканевого кровотока в микроциркуляторном русле.

Также отмечался существенный прирост средней объемной (Q_{am}) и систолической объемной (Q_{as}) скорости кровотока, которые увеличивались на 51,4% и 58,3%, соответственно, что характеризовало усиление микрогемодинамики. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) снижались на 14,8% и 24,1%, соответственно, что свидетельствовало об усилении тока крови в микроциркуляторном русле в тканях десны и коррелировало с показателями линейной и объемной скорости кровотока (Таблица 7, Рисунок 24,25,26).

Таким образом, фотодинамическое воздействие в тканях пародонта оказывало стимулирующее влияние на микрогемодинамику [33].

Через 1 мес. тенденция дальнейшего роста показателей скорости кровотока сохранялась. Так, линейная систолическая (V_{as}) и объемная систолическая скорость кровотока (Q_{as}) возрастали на 8,3% и 35,5%, соответственно. Также средняя линейная (V_{am}) и средняя объемная скорость кровотока (Q_{am}) возрастали на 1,2% и 35,7%, соответственно. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) продолжали снижаться (на 1,3-0,6%), что характеризовало улучшение тока крови в микроциркуляторном русле.

Через 3 мес. тенденция улучшения показателей микрогемодинамики сохранялась.

Таблица 7 – Динамика скорости кровотока в тканях десны после ФДТ и в контрольной группе по данным УЗДГ (М±m)

Показатели Сроки	ФДТ (n=32)						Контрольная группа (n=28)						Норма
	до лечения	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	до лечения	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	
Vas	0,4040 ±0,0030	0,6000 ±0,0030	0,6500 ±0,0025	0,6580 ±0,0077	0,6550 ±0,0042	0,6580 ±0,0050	0,4010 ±0,0030	0,5000 ±0,0010	0,6000 ±0,0010	0,5000 ±0,0024	0,4500 ±0,0030	0,4000 ±0,0020	0,6990 ±0,0020
%		+48,5	+8,3	+1,2	-0,5	+0,5		+24,7	+20	-16,7	-10	-11	
Vam	0,2030 ±0,0050	0,3960 ±0,0050	0,4000 ±0,0035	0,4000 ±0,0032	0,4000 ±0,0022	0,4050 ±0,0030	0,2020 ±0,0010	0,2810 ±0,0032	0,3200 ±0,0030	0,3200 ±0,0060	0,3000 ±0,0020	0,2020 ±0,0030	0,4140 ±0,0020
%		+95,1	+1	0	0	+1,3		+39,1	+13,9	0	-6,3	-32,7	
Qas	0,0240 ±0,0023	0,0380 ±0,0127	0,0515 ±0,0020	0,0500 ±0,0015	0,0500 ±0,0030	0,0500 ±0,0020	0,0260 ±0,0032	0,0350 ±0,0029	0,0400 ±0,0020	0,0270 ±0,0026	0,0200 ±0,0010	0,0185 ±0,0080	0,0496 ±0,0017
%		+58,3	+35,5	-2,9	0	0		+34,6	+14,3	-32,5	-25,9	-7,5	
Qam	0,0185 ±0,0025	0,0280 ±0,0035	0,0380 ±0,0030	0,0330 ±0,0030	0,0320 ±0,0030	0,0320 ±0,0025	0,0185 ±0,0044	0,0280 ±0,0042	0,0320 ±0,0030	0,0320 ±0,0040	0,0280 ±0,0020	0,0250 ±0,0050	0,0329 ±0,0021
%		+51,4	+35,7	-13,2	-3	0		+51,4	+14,3	0	-12,5	-10,7	
RI	0,9752 ±0,0050	0,8310 ±0,0125	0,8200 ±0,0055	0,7310 ±0,0065	0,7320 ±0,0030	0,7320 ±0,0012	0,9900 ±0,0022	0,7620 ±0,0030	0,7620 ±0,0030	0,7740 ±0,0030	0,8000 ±0,0020	0,8800 ±0,0030	0,7320 ±0,0050
%		-14,8	-1,3	-10,9	+0,1	0		-23	0	+1,6	+3,4	+10	
PI	2,2660 ±0,0020	1,7200 ±0,0026	1,7100 ±0,0020	1,7400 ±0,0016	1,7400 ±0,0020	1,7400 ±0,0020	2,2050 ±0,0030	1,9050 ±0,0040	1,9550 ±0,0040	2,1600 ±0,0020	2,2000 ±0,0050	2,2080 ±0,0020	1,7400 ±0,0090
%		-24,1	-0,6	+1,8	0	0		-13,6	+2,6	+10,5	+1,9	+0,4	

Примечание: достоверность различий в сравниваемых группах и на этапах наблюдений составляла $p < 0,05$, * - $p > 0,05$

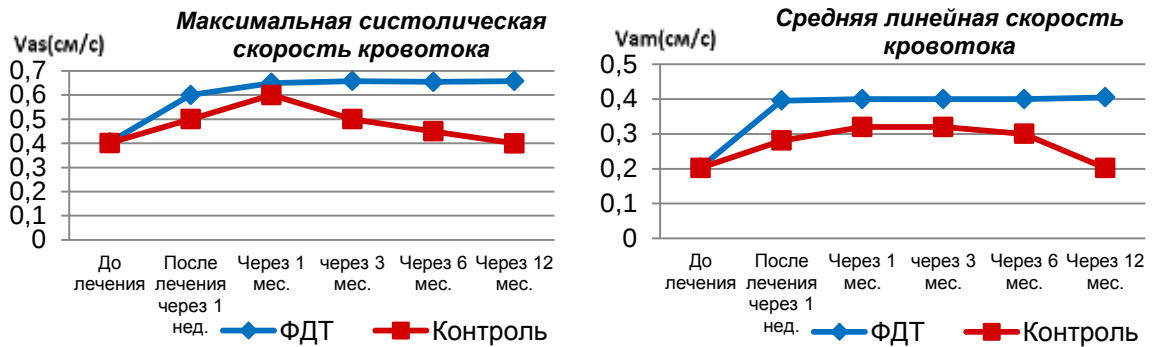


Рисунок 24 - Динамика показателей линейной скорости кровотока в тканях десны по данным УЗДГ после ФДТ

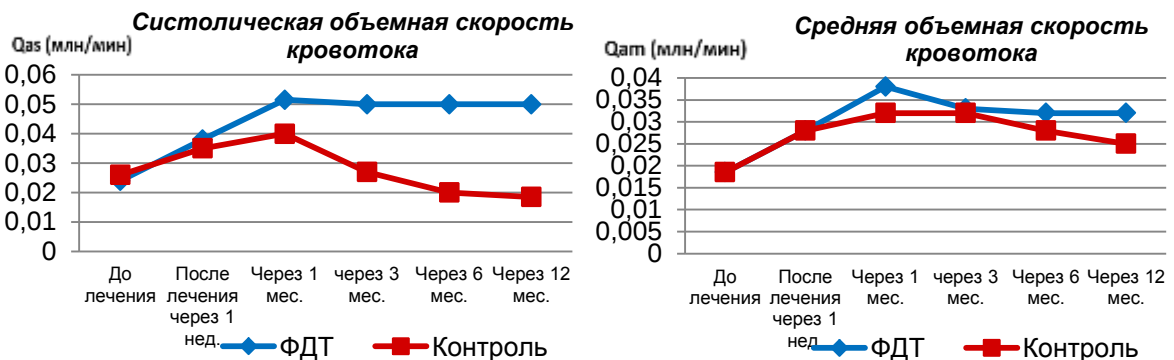


Рисунок 25 - Динамика показателей объемной скорости кровотока в тканях десны по данным УЗДГ после ФДТ

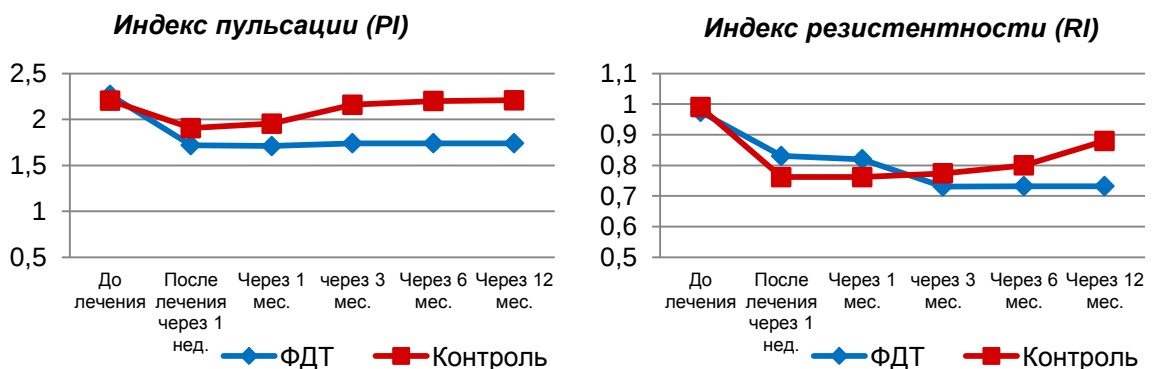


Рисунок 26 - Динамика индекса пульсации (PI) и индекса сопротивления кровотока (RI) после ФДТ

Через 6 мес. показатели микрогемодинамики в тканях пародонта сохраняли свои значения. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) также оставались на достигнутых значениях, что характеризовало нормализацию микрогемодинамики в тканях пародонта, что сохранялось и через 12 мес. [33]

В контрольной группе через 1 нед. после лечения показатели микрогемодинамики также повышались: линейная максимальная систолическая

скорость кровотока (V_{as}), средняя линейная скорость кровотока (V_{am}) возрастали на 24,7% и 39,1%, соответственно, по сравнению с исходными значениями, что характеризовало усиление кровотока в микрососудах, но было в меньшей степени, чем в основной группе. Систолическая объемная и средняя объемная скорости кровотока (Q_{as} , Q_{am}) также увеличивались на 34,6% и 51,4%, соответственно, что также было выражено в меньшей степени. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) снижались на 23% и 13,6%, соответственно, оставаясь выше нормы, что характеризовало сохранение затрудненного тока крови в микроциркуляторном русле.

Через 1 мес. после лечения сохранялась тенденция роста линейных (V_{as} , V_{am}) и объемных (Q_{as} , Q_{am}) скоростей кровотока на 20%-13,9% и 14,3%, соответственно, что характеризовало тенденцию улучшения гемодинамики, но в меньшей степени, чем в основной группе. Индексы сопротивления (RI) и пульсации (PI) сохраняли свои значения.

Через 3 мес. отмечалась тенденция снижения показателей гемодинамики на 16-32,9% в системе микроциркуляторного русла.

Через 6 мес. динамика снижения гемодинамики сохранялась. Так, максимальная систолическая скорость кровотока (V_{as}), средняя линейная скорость кровотока (V_{am}), систолическая объемная скорость кровотока (Q_{as}) и средняя объемная (Q_{am}) скорость снижались на 10%, 6,3%, 25,9% и 12,5%, соответственно. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) повышались на 3,4% и 1,9%, соответственно, что характеризовало нарастание венозного застоя в микрососудах.

Через 12 мес. после проведенного лечения максимальная систолическая (V_{as}) снижалась на 11%, и была ниже исходных значений. Средняя линейная скорость кровотока (V_{am}) снижалась на 32%, приближаясь к исходным значениям. Систолическая и средняя объемные скорости кровотока (Q_{as}) снижались на 7,5% и 10,7%, соответственно, оставаясь выше исходного уровня. Индекс резистентности (RI) и индекс пульсации (PI) повышались, что характеризовало усиление гемодинамических нарушений.

Таким образом, в контрольной группе гемодинамика улучшалась, но не достигала нормы, и через 3 мес. снижалась, а через 6 и 12 мес. в еще большей степени.

Типичные УЗДГ – граммы на этапах лечения ФДТ представлены на рисунке 27.

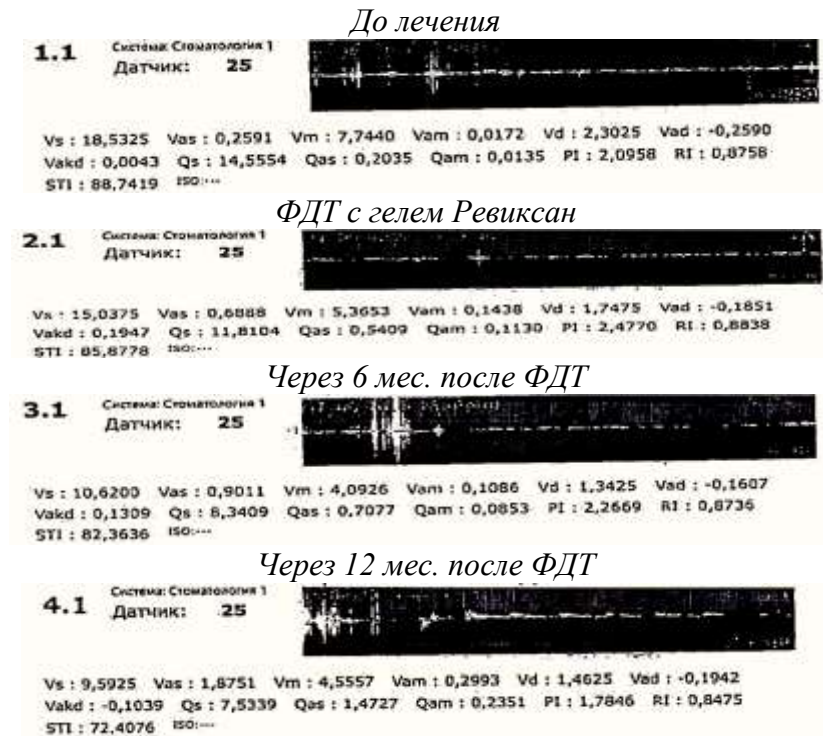


Рисунок 27 - Типичные УЗДГ – граммы в тканях пародонта после ФДТ

Таким образом, после применения ФДТ при лечении *хронического генерализованного пародонтита средней степени* гемодинамика значительно улучшалась [33]. Применение ФДТ с гелем Ревиксан значительно улучшает показатели гемодинамики, что сохраняется через 3, 6 и 12 мес. В контрольной группе при применении стандартного метода лечения по данным УЗДГ также улучшается гемодинамика, что сохраняется до 3 мес. Через 6 мес. – показатели снижались, но оставались выше исходных, а через 12 мес. – приближались к исходным данным.

3.6. Динамика показателей кислородного метаболизма в тканях пародонта после ФДТ

При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести индексы перфузионной сатурации кислорода (S_m) и удельного потребления кислорода (U) составили $3,35 \pm 0,05\%$ и $1,12 \pm 0,10\%$, соответственно, что свидетельствовало о снижении процессов кислородного метаболизма в тканях десны (Таблица 8, Рисунок 28).

Таблица 8 – Показатели оптической тканевой оксиметрии в тканях пародонта до и после лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	S_m (%)				U (%)			
	Группа ФДТ	%	Группа контроля	%	Группа ФДТ	%	Группа контроля	%
До лечения	$3,50 \pm 0,05$		$3,45 \pm 0,03$		$1,12 \pm 0,10$		$1,15 \pm 0,10$	
После лечения через 1 нед.	$4,05 \pm 0,10$	+15,7	$3,90 \pm 0,05$	+13	$1,55 \pm 0,11$	+38,4	$1,30 \pm 0,18$	+13
Через 1 мес.	$4,65 \pm 0,05$	+14,8	$3,95 \pm 0,05$	+1,3	$1,85 \pm 0,10$	+19,4	$1,38 \pm 0,20$	+6,2
Через 3 мес.	$4,70 \pm 0,13$	+1,1	$3,70 \pm 0,10$	-6,3	$1,70 \pm 0,12$	-8,1	$1,30 \pm 0,12$	-5,8
Через 6 мес.	$4,75 \pm 0,01$	+1,1	$3,40 \pm 0,10$	-8,1	$1,70 \pm 0,14$	0	$1,30 \pm 0,13$	0
Через 12 мес.	$5,79 \pm 0,12$	+21,9	$3,45 \pm 0,20$	+1,5	$1,75 \pm 0,10$	+2,9	$1,20 \pm 0,10$	-7,7
Норма	$4,49 \pm 0,52$				$1,45 \pm 0,20$			

Примечание: достоверность различий до и после лечения составляла $p < 0,05$; * - $p > 0,05$

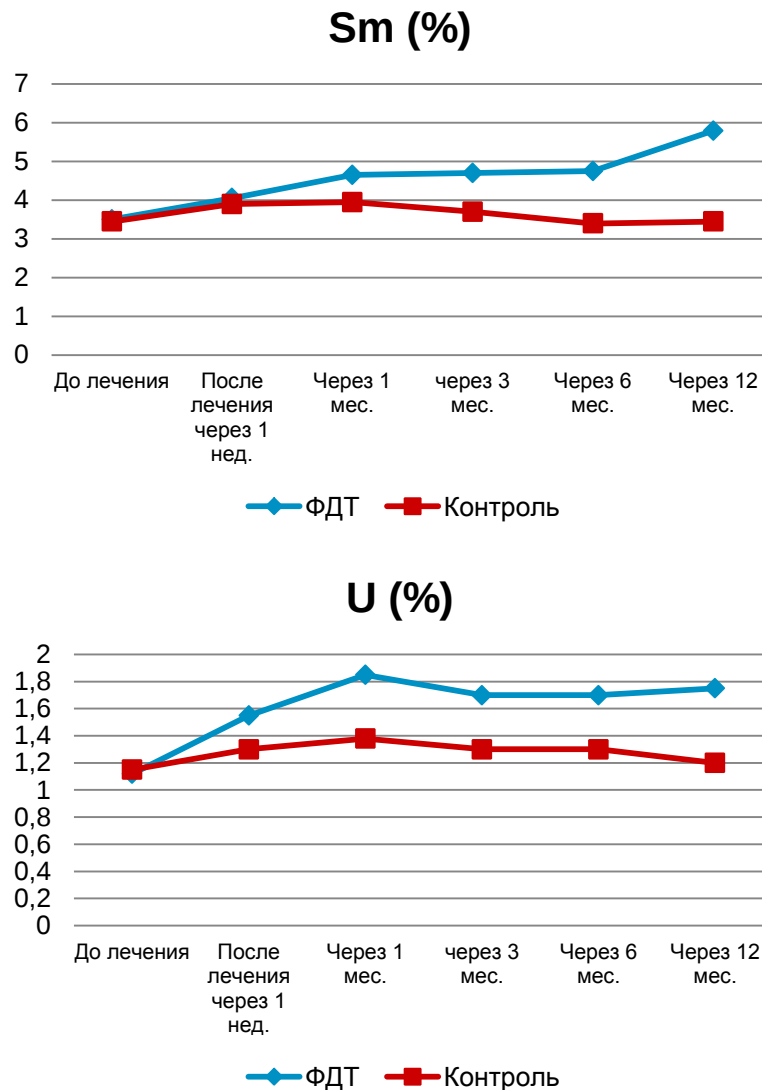


Рисунок 28 - Показатели оптической тканевой оксиметрии (ОТО) в тканях пародонта до и после ФДТ

Через 1 нед. после ФДТ в тканях десны показатели оксигенации возрастали: индексы перфузионной сатурации кислорода (Sm) и удельного потребления кислорода (U) увеличивался на 15,7% и 38,4%, соответственно, что свидетельствовало об усилении кислородного метаболизма, вследствие снижения гипоксии в тканях пародонта.

Через 1 мес. – индексы перфузионной сатурации кислорода (Sm) и удельного потребления кислорода (U) возрастали на 14,8% и 19,4%, соответственно, что характеризовало усиление процессов кислородного потребления тканями пародонта, что сохранялось и *через 3 мес.*

Через 6 мес. их значения стабилизировались, что сохранялось и *через 12 мес.*[32, 34, 48].

В контрольной группе через 1 нед. после лечения также отмечалась положительная динамика показателей оксигенации: индекс перфузионной сатурации кислорода (Sm) и индекс удельного потребления кислорода (U) в слизистой оболочке тканей десны повышались на 13%, что свидетельствовало о повышении уровня оксигенации и потребления кислорода и снижении гипоксии в тканях пародонта.

Через 1 мес. – значения удельного потребления кислорода (U) и индекса перфузионной сатурации кислорода (Sm) повышались на 6,2% и 1,3%, соответственно.

Через 3 и 6 мес. эти показатели имели тенденцию снижения на 6,3% и 5,8%, соответственно; и 8,1%, соответственно, что характеризовало снижение кислородного обмена в тканях пародонта.

Через 12 мес. отмечалось дальнейшее снижение показателей оксигенации в тканях пародонта.

При этом, индекс перфузионной сатурации кислорода (Sm) падал до уровня исходных значений, а удельное потребление кислорода (U) уменьшалось на 7,7%, что характеризовало снижение потребления кислорода в тканях вследствие развития гипоксии.

Таким образом, в контрольной группе *через 6 мес.* показатели кислородного обмена снижались на 8,1%, *через 12 мес.* до исходного уровня.

Глава 4. Обсуждение результатов собственных исследований и заключение

На основании флюоресцентной диагностики была изучена фармакокинетика фотопрепарата «Ревиксан» к световому излучению в тканях десны для разработки режимов и плотности светового воздействия при применении светодиодного излучения.

При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести нормированный индекс флюоресценции I_f через 3 и 5 мин после нанесения препарата составил в среднем $15,0 \pm 2,5$ усл.ед.; $20,3 \pm 3,5$ усл.ед., соответственно. Максимальная концентрация препарата в тканях десны достигалась на 5 мин и составила $6,6 \pm 0,5$ мкг/мл. Через 6, 7, 8 и 10 мин светодиодного облучения индекс флюоресценции составил $19,3 \pm 1,5$ усл.ед.; $13,0 \pm 1,6$ усл. ед.; $10,1 \pm 2,1$ усл. ед. и $5,5 \pm 0,8$ усл. ед., соответственно.

Таким образом, для хронического генерализованного пародонтита средней степени время максимального накопления геля «Ревиксан» составляет 5 минут, а время светового облучения, при котором происходит инактивация препарата при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести - 10 мин.

Следует отметить, что флюоресцентная диагностика в тканях пародонта с гелем «Ревиксан» проведена впервые.

Анализ клинического состояния тканей пародонта показал, что пациенты в основном жаловались в 95% случаев на кровоточивость десен при чистке зубов, а также при приеме пищи, подвижность зубов (10%), а также неприятные ощущения со стороны десневого края (25%), неприятный запах изо рта (30%).

При осмотре отмечали гиперемию, отечность десневого края. При зондировании определялась кровоточивость десен, при зондировании пародонтальные карманы глубиной от 4 до 6 мм (в 80% случаев), и в области жевательных зубов отделяемое в пародонтальных карманах в виде серозного экссудата.

При этом, индекс гигиены Грина-Вермиллиона (ОHI-S) был выше в 2,4 раза уровня интактного пародонта, значения пародонтального индекса (PI) и индекса

кровоточивости (SBI) превышали нормальные значения в 4,5 раза и 2,9 раза, соответственно.

Через 2 нед. после лечения в основной группе отмечалась положительная динамика клинических индексов. Гигиенический индекс Грина-Вермиллиона (ОHI-S) стал ниже исходного состояния в 2,4 раза. Пародонтальный индекс (PI) был ниже исходного значения в 1,8 раза, индекс кровоточивости (SBI) равнялся 0, что свидетельствовало о купировании воспалительного процесса в тканях пародонта.

Через 1, 3 и 6 мес. положительная динамика клинических индексов сохранялась.

Через 12 месяцев в основной группе в 90% случаев полученная тенденция сохранялась, что соответствовало удовлетворительному клиническому состоянию пародонта. В 10% случаев отмечали тенденцию ухудшения клинического состояния, которое оставалось выше исходных значений.

В контрольной группе через 2 нед. также отмечали положительную динамику клинических индексов, но они были в 1,3 раза – 1,7-2,7 раза выше основной группы. *Через 1 и 3 мес.* отмечалась дальнейшая тенденция роста клинических индексов в 25% случаев.

Дальнейшее наблюдение *через 6 месяцев* показало в 75% случаев индекс гигиены Грина-Вермиллиона (ОHI-S), индекс кровоточивости (SBI), пародонтальный индекс (PI) имели тенденцию роста в 3,1 р., 1,4 р. и 1,3 р., соответственно, по сравнению с результатами после лечения, что сохранялось и *через 12 месяцев*.

В 25% случаев отмечалось ухудшение клинического состояния тканей пародонта, которое приближалось к исходному.

Таким образом, анализ клинических результатов показал, что гигиенический индекс (ОHI-S) имел наименьшие значения после лечения в обеих группах; в контрольной группе последовательно возрастал через 3, 6 и 12 месяцев. В основной группе (ФДТ) достигнутая положительная динамика была стойкой.

Рентгенологическая картина при хроническом генерализованном пародонтите средней степени характеризовалась очаговыми или распространенными деструктивными изменениями, которые приводили к разрушению перегородок в пределах $\frac{1}{3}$ их высоты. При этом также отмечалась разная степень активности костного процесса, которая определялась характером и четкостью контуров разрушенных отделов, наличием или отсутствием зон остеопороза.

В отдаленные сроки наблюдения, через 12 месяцев, у пациентов, в лечении которых применялась ФДТ рентгенологическая картина улучшалась по сравнению с исходной, что характеризовалось снижением резорбции костной ткани, в контрольной группе в рентгенологической картине через 12 месяцев отмечалось увеличение резорбции костной ткани альвеолярного отростка.

С целью выявления эффективности ФДТ была проведена ПЦР-диагностика. По данным ПЦР-диагностики было установлено, что частота выявления ДНК пародонтопатогенных видов бактерий у пациентов обследованной группы при хроническом генерализованном пародонтите средней степени была различной. Так, до лечения ДНК *A. actinomycetemcomitans* была выявлена у 80% больных. *P. gingivalis* выявили у 90% пациентов. *P. intermedia* идентифицировали у 60% больных. *T. forsythia* и *T. denticola* определили с частотой – 100% и 80%, соответственно.

После проведенного ФДТ лечения среднее содержание всех идентифицированных ранее видов пародонтопатогенов значительно уменьшилось [44].

Установлено, что ДНК ключевого пародонтопатогена *P. gingivalis* была выявлена в содержимом пародонтальных карманов в 8 (26,7%) из 30 зубов при первичном исследовании (до лечения), при повторном визите через 1 неделю – из 5 (16,7%) зубов, через месяц – из 10 (33,3%), через 3 месяца – из 8 (26,7%) зубов и отсутствовала через 6 месяцев во всех обследованных участках. Как до лечения, так и в динамике чаще всего определяли *A. actinomycetemcomitans*: в участках из 14 (46,7%), 0 (0,0%), 19 (63,3%), соответственно, и 18 (60,0%) зубов через 3 и 6

месяцев. Отметим, что при повторном анализе данный вид микробов не определили ни в одном участке, но в дальнейшем *A. actinomycetemcomitans* выявляли чаще, но статистически не достоверно, чем до лечения. С такой же тенденцией идентифицировали ещё один пародонтопатоген I порядка [72] *T. forsythia*: из 12 (40,0%), 1 (3,3%), 21 (70,0%), 17 (56,7%) и 3 (10,0%) участков. *P. intermedia* обнаружили в 8 (26,7%) случаях до лечения, 4 (13,3%) – через неделю, 9 (30,0%) – через месяц, а также повторно через 3 месяца, но не выявили в конце исследования через 6 месяцев. Частота идентификации *T. denticola* также характеризовалась волнообразной динамикой с отсутствием на второй и четвертый сроки: 8 (26,7%), 0 (0,0%), 7 (23,0%), 0 (0,0%), но восстановлением до 15 (50,0%) случаев через 6 месяцев [44].

На всех этапах наблюдения в исследуемом материале выявляли 1 или 2 вида пародонтопатогенов в ассоциации (в 36 % участках до лечения и 50 % – после лечения). В таком соотношении (за исключением *P. gingivalis*) они не должны способствовать прогрессированию пародонтита. Реже встречались варианты с 3-4 видами бактерий (в 23% - 26% случаев), которые могут быть связаны с прогрессированием пародонтита [73, 91].

Отсутствие изначально обнаруженного самого неблагоприятного варианта из 5 видов пародонтопатогенов после фотодинамической терапии можно считать хорошим прогностическим признаком.

Таким образом, колебания относительной частоты встречаемости пародонтопатогенов до и после лечения статистически не достоверна. Но с учетом описанных результатов и “линии тренда” можно предположить как снижение, так и рост частоты встречаемости всех видов микробов в дальнейшем.

Установлено, что только у 3 (30%) из 10 пациентов был выделен ключевой пародонтопатоген *P. gingivalis* при первичном осмотре, а также через неделю после начала лечения, через месяц – у 4 (40%), через 3 месяца – у 6 (60%), но через 6 месяцев ни у одного пациента. Практически с такой частотой выявляли пигментообразующий вид II порядка *P. intermedia*: 4 (40%), 3 (30%), 4 (40%), 7 (70,0%) и 0 (%). Наиболее часто изначально были идентифицированы *T. forsythia*

– у 8 (80,0%) человек, по 7 (70,0%) пациентов имели *A. actinomycetemcomitans* и *T. denticola*. Через неделю только у 1 (10%) человека определена *T. forsythia* и ни у одного пациента два других вида микробов. Тем не менее у всех больных определяли *A. actinomycetemcomitans* и *T. forsythia* последующие через 1 и 3 месяца, а через 6 месяцев – у 8 (80%) и 3 (30%) человек, соответственно. ДНК *T. denticola* была определена у 3 (30%) человек только через месяц после проведенного лечения, но к последнему сроку наблюдений уже у 6 (60%) человек. Таким образом, через 6 месяцев после лечения частота выявления *A. actinomycetemcomitans* практически не изменилась, *T. denticola* при значительном снижении в течение 3 месяцев, к последнему сроку вернулась на исходный уровень, а *T. forsythia* и *P. intermedia* статистически достоверно значимо снизилась вплоть до полного исчезновения.

Наибольшее снижение содержания пародонтопатогенов через 7 дней после лечебных мероприятий может быть связано с прямым эффектом проводимых процедур, а последующий рост встречаемости – с выходом бактерий из более глубоких биотопов, с учетом того, что все эти виды микробов являются внутриклеточными паразитами, проникающими в клетки тканей пародонта и выживающими в них при неблагоприятных условиях [97].

Таким образом, при лечении пародонтита средней степени тяжести в течение трех месяцев после применения ФДТ с гелем "Ревиксан" происходит волнообразное изменение частоты идентификации пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* и *T. denticola* в содержимом пародонтальных карманов при $p > 0,05$ [44]. Через 6 месяцев полностью элиминированы *P. gingivalis* и *P. intermedia*, в 50 % исследованных участков выявлены 1-2 вида пародонтопатогенов, 3-4 вида – в 27% пародонтальных карманов, в 23% участков пародонтопатогены не выявлены.

Необходимы повторные курсы лечения при идентификации 3-4 видов пародонтопатогенов I и II порядка, либо только *P. gingivalis*.

В связи с тем, что значительную роль в трофике тканей пародонта играет система микроциркуляции, было проведено методом ЛДФ исследование микроциркуляции на этапах лечения.

Так, исходное состояние уровня микроциркуляции при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести было снижено, что характеризовалось падением в 1,9 раза уровня кровотока (М), его интенсивности (σ) и вазомоторной активности микрососудов (K_v) в 1,8 раза и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с интактным пародонтом.

После ФДТ *через 1 нед.* в основной группе отмечалась тенденция улучшения показателей микроциркуляции: уровень кровотока (М) возрастал на 21,6%, его интенсивность (σ) и вазомоторная активность микрососудов (K_v) усиливались на 51,5% и 23,2%, соответственно, что характеризовало рост уровня тканевого кровотока в микроциркуляторном русле.

Через 1, 3 и 6 мес. отмечался дальнейший рост показателей микроциркуляции в тканях десны, которые возрастали на 23,7%, 25% и 30%, соответственно, что сохранялось *через 12 мес.* [32, 34].

В контрольной группе показатели микроциркуляции (М, σ , K_v) *через 1 нед.* после лечения также повышались, но в меньшей степени на 7%, 28,6% и 8%, соответственно, что характеризовало тенденцию улучшения микроциркуляции в тканях пародонта.

Через 1 мес. значения тканевого кровотока (М, σ , K_v) увеличивались на 19-40% и 9-13% *через 3 мес.*, что характеризовало дальнейшее улучшение гемодинамики.

При этом, тенденция улучшения показателей была менее выражена, чем в группе с ФДТ.

Через 6 мес. после лечения отмечалась тенденция снижения тканевого кровотока в микроциркуляторном русле в тканях пародонта на 12-26%, что в дальнейшем *через 12 мес.* усиливалось на 8-22%.

Следует отметить, что, несмотря на общее снижение, показатели M , σ , K_v оставались выше исходных значений на 40%, 28% и 2%, соответственно,

Таким образом, в контрольной группе после лечения улучшение микроциркуляторных показателей составляло от 15-20%.

После проведения ФДТ при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени через 1 неделю по данным Вейвлет-анализа ЛДФ-грамм в микроциркуляторном русле тканей десны показатели нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов снижались на 35,7% и 20%, соответственно, по сравнению с исходными данными, что характеризовало снижение механизмов регуляции микрососудов. При этом, показатель шунтирования резко снижался на 40% и равнялся $1,00 \pm 0,01$, что свидетельствовало о падении шунтирующего кровотока, вследствие чего отмечалось купирование венозного застоя в микроциркуляторном русле в тканях пародонта, что сохранялось через 1, 3 и 6, 12 мес.

Таким образом, было установлено, что фотодинамическое воздействие способствует восстановлению механизмов регуляции в системе микроциркуляции и нормализации тканевого кровотока [32, 34].

В группе контроля после лечения отмечалась также тенденция улучшения шунтирующего кровотока в микрососудах, который снижался на 20% по сравнению с исходными данными, что было выражено в меньшей степени, чем в основной группе, но был выше 1,0, что характеризовало сохранение венозного застоя в микроциркуляторном русле, что сохранялось через 1, 3, 6 и 12 мес.

Таким образом, по данным Вейвлет-анализа ЛДФ-грамм механизмы регуляции тканевого кровотока восстанавливались через 1 мес. после применения ФДТ в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени, что сохранялось и в отдаленные сроки наблюдения через 3, 6 и 12 мес. В контрольной группе после применения местной терапии через 3 мес. механизмы регуляции тканевого кровотока нарушались, что приводило к усилению венозного застоя в тканях пародонта.

После проведения фотодинамической терапии (ФДТ) с применением геля «Ревисксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени через 1 нед. в тканях пародонта значительно улучшалось состояние микрогемодинамики [33].

При этом, по данным УЗДГ линейная максимальная систолическая скорость кровотока (V_{as}) и средняя линейная скорость кровотока (V_{am}) возрастали на 48,5% и 95,1%, соответственно, что характеризовало усиление скорости кровотока в микроциркуляторном русле.

Также отмечался существенный прирост средней объемной (Q_{am}) и систолической объемной (Q_{as}) скорости кровотока, которые увеличивались на 51,4% и 58,3%, соответственно, что характеризовало усиление микрогемодинамики. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) снижались на 14,8% и 24,1%, соответственно, что свидетельствовало об усилении тока крови в микроциркуляторном русле в тканях десны и коррелировало с показателями линейной и объемной скорости кровотока.

Таким образом, фотодинамическое воздействие в тканях пародонта оказывало стимулирующее влияние на микрогемодинамику, через 1, 3, 6 и 12 мес. тенденция дальнейшего роста показателей скорости кровотока сохранялась, что свидетельствовало о нормализации перфузии тканей пародонта кровью после ФДТ с применением геля Ревисксан [33].

В контрольной группе через 1 нед. после лечения показатели микрогемодинамики также повышались, но в меньшей степени: линейная максимальная (V_{as}) и средняя систолическая скорости (V_{am}) возрастали на 24,7% и 39,1%, соответственно. Систолическая объемная и средняя объемная скорости кровотока (Q_{as} , Q_{am}) также возрастали на 34,6% и 51,4%, соответственно, что также было выражено в меньшей степени. Индекс периферического сопротивления (RI) и индекс пульсации (PI) снижались на 23% и 13,6%, соответственно, оставаясь выше нормы, что характеризовало сохранение затрудненного тока крови в микроциркуляторном русле.

Через 1, 3 мес. отмечалась тенденция снижения показателей гемодинамики на 16-32,9% в системе микроциркуляторного русла, *через 6 мес.* динамика снижения гемодинамики усиливалась (V_{as} , V_{am} , Q_{as} , Q_{am} < на 13-25,9%), что характеризовало нарастание венозного застоя в микрососудах, что сохранялось и *через 12 мес.*

Таким образом, в контрольной группе гемодинамика улучшалась, но не достигала нормы, и через 3мес. снижалась, а через 6 и 12 мес. в еще большей степени.

Таким образом, после применения ФДТ при лечении *хронического генерализованного пародонтита средней степени* гемодинамика значительно улучшалась. Применение ФДТ с гелем «Ревиксан» значительно повышало показатели гемодинамики, что сохранялось через 3, 6 и 12 мес.

В контрольной группе при применении стандартного метода лечения по данным УЗДГ также улучшалась гемодинамика, что сохранялось до 3 мес. Через 6 мес. – показатели снижались, но оставались выше исходных, а через 12 мес. – приближались к исходным данным.

Было проведено изучение состояния кислородного обмена в тканях пародонта. При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести индексы перфузионной сатурации кислорода (Sm) и удельного потребления кислорода (U) составили $3,35 \pm 0,05\%$ и $1,12 \pm 0,10\%$, соответственно, что свидетельствовало о снижении процессов кислородного метаболизма в тканях десны.

Через 1 нед. после ФДТ в тканях десны показатели оксигенации возрастали: индексы перфузионной сатурации кислорода (Sm) и удельного потребления кислорода (U) увеличивался на 15,7% и 38,4%, соответственно, что характеризовало усиление кислородного метаболизма, вследствие снижения гипоксии в тканях пародонта, что усиливалось через 1, 3 и 6 мес. на 14,8% и 19,4%, соответственно, и сохранялось *через 12 мес.* [32, 34, 48]

В контрольной группе через 1 нед. после лечения также отмечалась положительная динамика показателей оксигенации: индекс перфузионной сатурации кислорода (Sm) и индекс удельного потребления кислорода (U) в слизистой оболочке тканей десны повышались на 13%, что свидетельствовало о повышении уровня оксигенации и потребления кислорода и снижении гипоксии в тканях пародонта, *через 1, 3 и 6 мес.* характеризовалось снижение потребления кислорода в тканях вследствие развития гипоксии

Через 12 мес. отмечалась динамика дальнейшего снижения показателей оксигенации в тканях пародонта до исходного уровня.

Таким образом, проведенное лабораторное и клинико-функциональное исследование состояния пародонта после лечения показало эффективное воздействие ФДТ на состояние микроциркуляции и кислородного метаболизма в тканях пародонта, а также на снижение бактериальной нагрузки, в том числе к полной элиминации *P. gingivalis* и *T. denticola*.

Выводы

1. Применение ФДТ с гелем «Ревиксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести приводит к эффективному снижению содержания ДНК – пародонтопатогенных видов бактерий, нормализует клиническое состояние пародонта, а также активизирует систему микроциркуляции и кислородный метаболизм в тканях пародонта.

2. После ФДТ по данным клинического исследования наблюдается снижение индекса гигиены (ОHI-S), пародонтального индекса (PI) и индекса кровоточивости (SBI) в 2,4р., 1,8р. и 1,8р., соответственно, что сохраняется через 6 мес. и в 90% случаев через 12 мес. В контрольной группе динамика клинических индексов менее выражена, что сохраняется до 3-х мес. в 75% случаев, и снижается в еще большей степени через 6 и 12 мес.

3. При лечении пародонтита средней степени тяжести в течение трех месяцев после применения ФДТ с гелем "Ревиксан" происходит волнообразное изменение частоты идентификации пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* и *T. denticola* в содержимом пародонтальных карманов при $p > 0,05$ и элиминация *P. gingivalis* и *P. intermedia*. В 50% исследованных участков выявлены 1-2 вида пародонтопатогена, 3-4 вида – в 27% пародонтальных карманов, в 23% участков пародонтопатогены не выявлены.

4. Применение ФДТ с использованием геля «Ревиксан» в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени активизирует микроциркуляцию за счет повышения уровня тканевого кровотока на 51,2-80% и усиления микрогемодинамики, повышая линейную (Vas) и объемную (Qas) скорости кровотока на 51,4% и 58,3%, соответственно, что характеризует нормализацию функционирования микроциркуляции в тканях пародонта и сохраняется через 6 и 12 мес.

5. По данным Вейвлет-анализа ЛДФ-грамм фотодинамическая терапия с гелем «Ревиксан» оказывает эффективное воздействие на механизмы регуляции микрососудов, что приводит к снижению показателя шунтирующего кровотока

(ПШ) на 40%, и характеризует нормализацию венозного оттока в тканях пародонта, что сохраняется через 6 и 12 мес.

6. По данным оптической тканевой оксиметрии (ОТО) ФДТ с гелем «Ревиксан» эффективно повышает уровень оксигенации в тканях пародонта, за счет усиления перфузионной сатурации кислорода (S_m) на 30,5% и его удельного потребления (U) на 57,8%, что характеризует нормализацию уровня кислородного метаболизма в тканях десны и сохраняется через 6 и 12 мес.

7. По данным локальной флюоресцентной диагностики при проведении ФДТ с гелем «Ревиксан» при хроническом генерализованном пародонтите средней степени время максимального накопления геля «Ревиксан» составляет 5 минут, а время светового облучения, при котором происходит инактивация препарата – 10 минут.

Практические рекомендации

1. ФДТ с гелем «Ревиксан» рекомендуется применять для коррекции клинико-функциональных нарушений в тканях пародонта, эффективного воздействия на пародонтопатогены при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

2. При проведении ФДТ с гелем «Ревиксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени следует учитывать, что время максимального накопления геля составляет 5 мин., а время светового облучения, при котором происходит инактивация препарата, составляет – 10 мин.

3. Методика применения ФДТ при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени состоит в следующем: после снятия зубных отложений и кюретажа пародонтальных карманов на десневой край из шприца под давлением наносится гель «Ревиксан», затем в течение 5 мин. остается на десне, затем смывается и проводится воздействие светодиодным светом в течение 10 мин., который доставляется с помощью специальной дугообразной насадки, соединенной с прибором. Длина волны составляет 660 нм в непрерывном режиме, мощность на выходе – 0,2 Вт, время воздействия – 10 мин, плотность энергии 95 Дж/см². Курс лечения – 4 процедуры.

4. Эффективность ФДТ с применением геля «Ревиксан» при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести составляет 100% - через 6 мес., 90% - через 12 мес.

5. Повторные курсы ФДТ рекомендуется проводить через 6 мес. при идентификации 3-4 видов пародонтопатогенов I и II порядков, либо только *P. gingivalis*.

Список литературы

1. Абдурахманова, С.А. Обзор современных фитопрепаратов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта / С.А. Абдурахманова, Г.С. Рунова // Российская стоматология, 2018. -11 (4). – С. 37–41.
2. Амхадова, М.А. Эффективность применения фотодинамической терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным парадонтитом /М.А. Амхадова, И.С. Копецкий, В.В. Прокопьев// Российский стоматологический журнал. -Т.20.- №1.-2016- С. 12-15.
3. Бабаян, Е.Г. Применение фотодинамической терапии при лечении заболеваний тканей пародонта / Е.Г. Бабаян // Сборник «Актуальные вопросы клинической стоматологии». -2017. - С.83-85.
4. Базилян, Э.А. Перспективные лазерные технологии в терапии заболеваний пародонта / Э.А. Базилян, Н.В. Сырникова, А.А. Чунихин // Пародонтология. – 2017. - 3(84). - С. 55-59.
5. Бакурова, В.А. Развитие фотодинамической терапии (литературный обзор). / В.А. Бакурова, О.В. Димитриади // Вестник последипломного медицинского образования. - 2010. -№3. - С.47-49.
6. Балмасова, И.П. Микроэкология пародонта: взаимосвязь локальных и системных эффектов / И.П. Балмасова, В.Н. Царев, О.О. Янушевич и др. // М.: Практическая медицина. – 2021. – 264 с.
7. Бахарева, В.Ю. Исследование микрофлоры и определение качественного состава пародонтопатогенов методом ПЦР у пациентов с кариесом цемента и наружной цервикальной резорбцией / В.Ю. Бахарева, Э.Г. Маргарян, Е.И. Селифанова, И.М. Макеева// Стоматология.- Т.100.- №6.- 2021.- С.19-23.
8. Беленова, И.А. Сохранить молодость пародонта: правда или миф? Стратегия и тактические подходы в периодонтологии на основе профилактической, предиктивной, персонифицированной медицины/ И.А. Беленова, В.А. Митронин, А.В. Сударева, С.В. Старцева, М.С. Васильева, Е.А.

Олейник // Эндодонтия today. – 2022. - 20 (1): 0–0. DOI: 10.36377/1683-2981-2022-20-1-0-0.

9. Белоклицкая, Г.Ф. Оценка клинической эффективности фотодинамической терапии при комплексном лечении генерализованного пародонтита /Г.Ф. Белоклицкая, Е.Ю. Афанасенко // Молодой ученый. - №21. – 2015. – С.254-258.

10. Брусов, С.С. Влияние положительного заряда в структуре фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на фотоиндуцированную противоопухолевую активность / С. С. Брусов, А. В. Ефременко, В. С. Лебедева, Е. Ю. Щепелина, и др. // Российский биотерапевтический журнал. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 87-92.

11. Гейниц, А.В. Фотодинамическая терапия в лечебной практике / А.В. Гейниц, Р.Ф. Баум, А.М. Зарецкий // Лечащий врач. - 2005. - № 2. - С. 74-75.

12. Гейниц, А.В. Современный взгляд на механизм фотодинамической терапии. Фотосенсибилизаторы и их биодоступность / А.В. Гейниц, А.Е. Сорокатый, Д.М. Ягудаев и др. // Урология. - 2006. - №5. - С.94-98.

13. Гришачева, Т.Г. Сравнительный анализ эффектов фотосенсибилизаторов на сосуды микроциркуляторного русла: дис. ...канд. биол. наук: 03.03.01/ Гришачева Татьяна Георгиевна. - Спб., 2020. - 171 с.

14. Грудянов, А.И. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта / А.И. Грудянов, О.А. Зорина, А.А. Кулаков// Пародонтология. - 2011. - №2, Т.16. - С.18-22.

15. Демина, К.Ю. Эффективность сочетанного применения фотодинамической терапии и лазерного излучения при лечении воспалительных заболеваний пародонта: автореферат дисс.... канд. медицинских наук: 14.01.14 /Демина Кристина Юрьевна. – Краснодар, 2017. - 23с.

16. Дуванский, В.А. Влияние фотодинамической терапии на регионарную микроциркуляцию у больных с дуоденальными язвами по данным лазерной доплеровской флоуметрии / В. А. Дуванский // Лазерная медицина. 2006. - Вып. 3. - С. 47-51.

17. Дуванский, В.А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей / В.А. Дуванский // Лазерная медицина. - 2003. - № 7. - С. 41-43.
18. Дуванский, В.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв / В.А. Дуванский, В.И. Елисеенко // Лазерная медицина. -2006.- Вып. 2.-С. 10-14.
19. Ершова, Е.Ю. Фотодинамическая терапия *acne vulgaris* / Е. В. Ершова, Л. М. Каримов, С. С. Харнас // Актуальные аспекты лазерной медицины: материалы науч. практ. конф. - М., 2002. - С. 327-328.
20. Ефремова, Н.В. Патогенетическое обоснование применения фотосенсибилизаторов при воспалительных заболеваниях пародонта: дисс.... докт.мед.наук: 14.01.14 / Ефремова Наталья Владимировна. - М., 2016. - 211 с.
21. Ефремова, Н.В. Эффективность ФДТ в коррекции воспалительных изменений в тканях пародонта по данным экспериментальных исследований / Н.В. Ефремова, Е.К. Кречина, А.В. Волков // Эндодонтия Today. – 2016. - №2. – С. 13-15.
22. Ефремова, Н.В. Эффективность фотодинамического воздействия на пародонтопатогены при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.В.Ефремова, Е.К.Кречина, Л.К.Демидова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. - 2017. - Т. 16, №5. - С. 35.
23. Залевский, И.Д. Лазерные аппараты «Лахта-Милон»: фотодинамическая терапия и хирургические применения в стоматологии / И.Д. Залевский // Стоматолог-практик. - 2009. -№4. - С.80-82.
24. Кадырбаев, Г.Ф. Влияние фотодинамической терапии на состояние микроциркуляции тканей пародонта при лечении хронического гингивита / Г.Ф. Кадырбаев, М.Ф. Кабирова // XIVII Огарёвские чтения. – 2019. – С. 210-213.
25. Каплан, М. А. Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ / М. А. Каплан, В. Н. Капинус, Е. В. Ярославцева-Исаева, И. С. Спиченкова, и др. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2014. — Т. 3, № 1. — С. 8-14.

26. Караков, К.Г. Клинико-биохимическая оценка эффективности применения фотодинамической терапии и антиоксидантов при лечении пародонтита / К.Г. Караков, Ю.Н. Майборода, Г.В. Маркарова, К.С. Эльбекьян, В.А. Зеленский// Пародонтология. - 2013. - №3 (68). - С.30-33.
27. Караулов, А.В. Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии: учебное пособие /А.В. Караулов, М.С. Афанасьев, Н.Н. Петрищев. - М.: Контакт, 2020. – 144с.
28. Ковалевский А.М. Возможности применения физических методов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.М. Ковалевский, А.В. Потоцкая, Л.А. Подберёзкина, Э.Г. Борисова, Д.О. Шарафутдинова // - Ч.1; Институт стоматологии. – 2018. - №4. – С. 84-86.
29. Ковалевский, А.М. Комплексное лечение пародонтита / А.М.Ковалевский. - СПб: Нордмед-Издат, 1999. - 136 с.
30. Коршунова, А.В. Анализ эффективности фотодинамического отбеливания зубов с использованием фотосенсибилизатора хлорин Е6 /А.В. Коршунова, В.И. Макаров, А.В. Рябова и др. // Biomedical photonics.- Т.8.- №3.- 2019.- С.19-28.
31. Кречина, Е.К. Локальная флюоресцентная диагностика для оценки эффективности фотодинамической терапии / Е.К. Кречина, А.Ч. Мустафина, В.И. Макаров, М.В. Муравьев// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. - №3. – С.63-64.
32. Кречина, Е.К. Влияние фотодинамической терапии на состояние микроциркуляции и кислородного метаболизма в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита / Е.К. Кречина, А.В. Мягкова, М.М. Тарасова// Сборник тезисов III научно-практической конференции «Лазерная и фотодинамическая терапия: актуальные вопросы, достижения, инновации». - 2024: г. Обнинск. – С.44-45.
33. Кречина, Е.К. Эффективность ФДТ при лечении хронического генерализованного пародонтита по данным микрогемодинамики / Е.К. Кречина,

А.В. Мягкова, И.Е. Гусева, З.У. Абдурахманова, А.В. Рассадина, И.В. Погабало// Biomedical Photonics. – 2023. - №4S. - С. 69.

34. Кречина, Е.К. Оценка фотодинамического воздействия на состояние микроциркуляции и оксигенации в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита / Е.К. Кречина, А.В. Мягкова, З.У. Абдурахманова, А.В. Рассадина, И.Е. Гусева, И.В. Погабало// Стоматология. – 2024. - №2. – С.18-23.

35. Кречина, Е.К. Метод фототерапии воспалительных заболеваний пародонта с применением светодиодного излучателя «СПЕКТР»: методические рекомендации / Е.К. Кречина, М.В. Муравьев, А.Ч. Мустафина, Н.В. Ефремова // М., 2014. – 12с.

36. Кречина, Е.К. Клинико-функциональное обоснование лечения хронического генерализованного пародонтита методом ФДТ / Е.К. Кречина, М.М. Тарасова, И.Е. Гусева, З.У. Абдурахманова, А.В. Рассадина // Клиническая стоматология. – 2024. - №4. – С.6-10.

37. Кречина, Е.К. Эффективность фотодинамической терапии с применением 1% геля Гелеофор при лечении пародонтита / Е.К. Кречина, Е.Ю. Кукса, И.Е. Гусева, О.П. Погонина, И.В. Погабало // Материалы XXI ежегодного научного форума «Стоматология 2019». - 2019. - С.84.

38. Кречина, Е.К. Метод фототерапии воспалительных заболеваний пародонта с применением светодиодного излучателя / Е.К. Кречина, Е.Ю. Кукса, И.Е. Гусева, Е.В. Рожнова// Biomedical Photonics. – Специальный выпуск. – 2019. – С. 44-45.

39. Кречина, Е.К. Антибактериальная эффективность ФДТ при лечении пародонтита / Е.К. Кречина, Н.В. Ефремова, И.Е. Гусева, Е.Ю. Кукса, Е.В. Рожнова // Стоматология. – 2018. - №6. – Выпуск 2. - С. 44.

40. Крихели, Н.И. Изменение стоматологического статуса пациентов при включении фотодинамической терапии в план комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести / Н.И.

Крихели, Е.В. Пустовойт, А.Е. Попова // Российская стоматология. – 2013. - №6(3). – С.16-22.

41. Кукса, Е.Ю. Клинико-функциональное обоснование лечения хронического генерализованного пародонтита методом фототерапии. – Автореф. диссер.канд. – Москва. -2023. – 27 с.

42. Лосев, Ф.Ф. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.В. Иванова, Е.Ю. Кукса, И.Е. Гусева // Стоматология. - 2023. - №2. - С. 11-15.

43. Лосев, Ф.Ф. Оценка состояния микрогемодинамики в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита с применением фотодинамической терапии / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.В. Иванова, Е.Ю. Кукса// Клиническая стоматология. - 2023. - №1. - С.68-72.

44. Лосев, Ф.Ф. Динамика показателей ПЦР-диагностики после лечения ФДТ / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, Е.Н. Николаева, А.В. Мягкова// Стоматология. – 2025. - №4. – С.22-26.

45. Лосев, Ф.Ф. Эффективность фотодинамического воздействия на клинико-функциональное состояние тканей пародонта при пародонтите / Ф.Ф. Лосев, Е.К. Кречина, М.М. Тарасова, З.У. Абдурахманова, А.В. Рассадина, И.Е. Гусева// Стоматология. – 2024. - №4. – С.5-9.

46. Малазония, Т.Т. Клинико-микробиологическое обоснование применения фотодинамической терапии и шинирования зубов в комплексном лечении заболеваний пародонта: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Малазония Тамар Тайгеровна. – М., 2018.- 181 с.

47. Мачинская, Е. А. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани / Е. А. Мачинская, В. И. Иванова-Радкевич // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2013. — Т. 2, № 4. — С. 28-32.

48. Мягкова, А.В. Эффективность фотодинамического воздействия при лечении хронического генерализованного пародонтита по данным

микрогемодинамики и оксигенации тканей пародонта / А.В. Мягкова// Стоматология. – 2024. - №3. – С.94-95.

49. Орехова, Л.Ю. Заболевания пародонта / Л.Ю. Орехова. - М.: Поли Медиа Пресс; 2004. – 432с.

50. Орехова, Л.Ю. Роль фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта /Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода // Пародонтология. - 2013. - №2 (67). - С.46-52.

51. Прокопьев, В.В. Антимикробная фотодинамическая терапия в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: автореферат дисс.... канд. медицинских наук: 14.01.14 / Прокопьев Виктор Валерьевич. – Тверь, 2018. – 25с.

52. Разина, И.Н. Клинико-микробиологическое обоснование применения лазерных технологий в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом: автореферат дисс.... канд. медицинских наук: 14.01.14, 03.02.03 /Разина Ирина Николаевна. – Тверь, 2017. – 25с.

53. Рисованная, О.Н. Экспериментальное изучение влияния бактериотоксической светотерапии на патогенные возбудители воспалительных заболеваний полости рта / О.Н. Рисованная // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.-2005.-№3.- С. 22-27.

54. Романенко, И.Г. Патоморфологическая характеристика слизистой оболочки десны при проведении ФДТ в лечении пародонтита у больных СД 2 типа / И.Г. Романенко, Д.С. Петров, И.А. Демьяненко // Актуальные вопросы стоматологии. - Сборник тезисов межвузовской конференции. - 27 ноября 2019г.- Москва: РУДН.- 2019. – С.150-153.

55. Салеев, Р.А. Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями /Р.А. Салеев, С.Л. Блашкова, Е.В. Крикун и др. // Biomedical photonics.- Т.10.- №1.- 2021.- С.17-24.

56. Самусенков, В.О. Обоснование применения фотодинамической терапии в экспериментальных исследованиях *in vitro* со штаммами пародонтопатогенных бактерий и грибов *Candida* / В.О. Самусенков, В.Н. Царев,

Е.В. Ипполитов, М.С. Подпорин, С.Т. Ильясова// Стоматология для всех. – 2019. - №2(87). – С.34-41.

57. Самусенков, В.О. Результаты клинико-лабораторных исследований при комплексном лечении хронического пародонтита средней степени тяжести с применением фотодинамической терапии / В.О. Самусенков, В.Н. Царев, Е.В. Ипполитов и др.// Российская стоматология. – 2021. - №3. – С.3-8.

58. Самусенков, В.О. Результаты клинико-лабораторных исследований при комплексном лечении хронического пародонтита легкой степени с использованием фотодинамической терапии / В.О. Самусенков, В.Н. Царев, Е.В. Ипполитов, М.С. Подпорин, К.А. Гришаева // Стоматология для всех. - 2021. - №2 (95). - С.38-41.

59. Самусенков, В.О. Фотодинамическая терапия в лечении заболеваний пародонта / В.О. Самусенков, В.Н. Царев, Е.В. Ипполитов, А.В. Юмашев, И.А. Юдин // Стоматология для всех. – 2020. - №4(93). – С.12-14.

60. Сеираниду, З.А. Восстановительное лечение больных пародонтитом с применением ниосомальных форм фитоэкстрактов в комплексе с лазерной фотодинамической терапией: автореферат дисс.... канд. медицинских наук: 14.03.11 /Сеираниду Зинаида Анастасовна. – Пятигорск, 2018. - 25с.

61. Соловьева, А.М. Эпидемиологическое исследование пародонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А.М. Соловьева, С.К. Матело, А.А. Тотолян [и др.] // Стоматолог. - 2005. - №6. - С. 16-26.

62. Спектр, С. Применение метода антибактериальной фотодинамической терапии при лечении различных форм хронического пародонтита с использованием терапевтической лазерной системы «Helbo Photodynamic Systems» (Австрия) / С. Спектр // DentalMarket— 2005.— №5.

63. Странацко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование / Е.Ф. Странацко, В.Н. Каменская // Лазерная медицина. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 44-49.

64. Тарасова, М.М. Фотодинамическая терапия при лечении хронического генерализованного пародонтита: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.7 / Тарасова Мария Михайловна. – М., 2024.- 110 с.

65. Узденский, А. Б. Биофизические аспекты фотодинамической терапии / А. Б. Узденский // Биофизика сложных систем. — 2016. — Том 61, вып. 3. —С. 547-557.

66. Узденский, А. Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии / А. Б. Узденский. — СПб: Наука, 2010. — 321 с.

67. Усманова, И.Н. Клинико-микробиологическая эффективность применения фотодинамической терапии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста / И.Н. Усманова, А.П. Герасимова, М.Ф. Кабирова и др.// Пародонтология. – 2015. - №2(75). – С.67-72.

68. Утюж, А.С. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний пародонта с применением лечебно-диагностического комплекса «Флюорит-4С» / А.С. Утюж, А.В. Юмашев, Е.И. Исаков, А.Л. Макаров, Р.М. Лушков // Клиническая стоматология. – 2017. - №4(84). – С.22-25.

69. Филоненко, Е. В. Фотодинамическая терапия в клинической практике / Е. В. Филоненко, Л. Г. Серова // Biomedical Photonics. — 2016. — Т. 5, № 2. — С. 26-37.

70. Флейшер, Г.М. Применение фотодинамической терапии для лечения хронического пародонтита / Г.М. Флейшер, Л.В. Пашута // Dental Magazine. – 2017. - №3(159). – С.30-34.

71. Фурцев, Т.В. Сравнительный анализ диодного лазера и фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита средней степени тяжести / Т.В. Фурцев, Е.А. Липецкая // Российский стоматологический журнал. - 2012. - №2. - С.35-37.

72. Царев, В.Н. Лабораторная диагностика (неклостридиальной) анаэробной инфекции / В.Н. Царев. В кн.: Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. / Под

ред. А.С. Лабинской, Н. Н. Костюковой // М.: Бином. – 2013. – Книга 3, Т.1. – С. 439–453.

73. Царев, В.Н. Микробная биопленка и ее роль в этиологии болезней пародонта / В.Н. Царев, Е.В. Ипполитов. В кн.: Пародонтология: национальное руководство / Под ред. О. О. Янушевича, Л. А. Дмитриевой // М.: Гэотар-Медиа. – 2018. – С. 64–71.

74. Цепов, Л.М. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный, М.М. Нестерова // Пародонтология . - №2(75). – 2015.

75. Цыб, А.Ф. Фотодинамическая терапия. / А.Ф. Цыб - М., МИА. -2009. - 192с.

76. Шугайлов, И.А. Инновационная методика фотодинамической терапии в эндодонтии и пародонтологии / И.А. Шугайлов, Н.Н. Булгакова, А.Р. Джанчатова, А.А. Максименко // Пародонтология. - 2012. – № 4(65). – С.26–33.

77. Abdel-Kader, M.H. Photodynamic therapy: from theory to application / M.H. Abdel-Kader. — Heidelberg: Springer, 2014. — 312 p. Access mode: <https://www.springer.com/gp/book/9783642396281>.

78. Abrahamse, H. New photosensitizers for photodynamic therapy / H. Abrahamse, M. R. Hamblin // Biochem. J. — 2016. — Vol. 473, No. 4. — P. 347364. DOI: 10.1042/bj20150942.

79. Ahad, A. Effect of Antimicrobial Photodynamic Therapy as an Adjunct to Nonsurgical Treatment of Deep Periodontal Pockets: A Clinical Study / A. Ahad, A.K. Lamba, F. Faraz et al. // J. Lasers Med. Sci. - 2016. - Vol.7(4). - P.220-226.

80. Allison, R. R. Photosensitizers in clinical PDT / R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca, X. H. Hu, et al. // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2004. — No. 1. — P. 27-42. DOI: 10.1016/S1572-1000(04)00007-9

81. Baptista, M. S. Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways / M. S. Baptista, J Cadet, P. Di Mascio, et al. // J.

Photochem. Photobiol. — 2017. — Vol. 93, No. 4. — P. 912-919. DOI: 10.1111/php.12716.

82. Buzza, H. H. Evaluation of vascular effect of Photodynamic Therapy in chorioallantoic membrane using different photosensitizers / H. H. Buzza, L. V. Silva, L. T. Moriyama, V.S. Bagnato, C. Kurachi // J. Photochem. Photobiol. B: Biology. — 2014. — Vol. 138. — P. 1-7. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2014.04.023.

83. Castano, A. P. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three — Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction / A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R. Hamblin // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2005, Jun. — Vol. 2, No. 2. — P. 91-106. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8.

84. Chala, M. Adjunctive Use of Lasers in PeriImplant Mucositis and Peri-Implantitis Treatment: A Systematic Review / M. Chala, E. Anagnostaki, V. Mylona, et al. // Dentistry Journal. — 2020. - №8(3). - P.68.

85. De Annunzio, S. R. Chlorin, Phthalocyanine, and Porphyrin Types Derivatives in Phototreatment of Cutaneous Manifestations: A Review / S. R. De Annunzio, N. C. S. Costa, R. D. Mezzina, M. A. S. Graminha, et al. / Int. J. Mol. Sci. — 2019, Aug. 8. — Vol. 20, No. 16. — P. 3861. DOI: 10.3390/ijms20163861.

86. Fingar, V. H. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction / V. H. Fingar, T. J. Wieman, K. W. Doak // Cancer Res. — 1990, May 1. — Vol. 50, No. 9. — P. 2599-2603.

87. Fingar, V. H. The role of microvascular damage in photodynamic therapy: The effect of treatment on vessel constriction, permeability, and leukocyte adhesion / V. H. Fingar, T. J. Wieman, S. A. Wiehle, P. B. Cerrito // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52, No. 18. — P. 4914-4921.

88. Foote, C.S. Definition of type I and type II photosensitized oxidation / C.S. Foote // Photochem. Photobiol. - 1991. - Vol.54. - P.659.

89. Jean L Bolognia, Joseph L Jorizzo, and Julie V Schaffer. Dermatology, Third Edition / Jean L Bolognia, Joseph L Jorizzo, and Julie V Schaffer. — 2012. - P. 2237–2250.

90. Jung, G.U. Effects of adjunctive daily phototherapy on chronic periodontitis: a randomized single-blind controlled trial / G.U. Jung, J.W. Kim, S.J. Kim, E.K. Pang // *J. Periodontal. Implant Sci.* - 2014. - Vol.44 (6). - P. 280-287.
91. Hajishengallis, G. Oral polymicrobial communities: Assembly, function, and impact on diseases / G. Hajishengallis, R.J. Lamont, H. Koo// *Cell Host Microbe.* – 2023. - Vol.31(4). - P.528-538. doi: 10.1016/j.chom.2023.02.009. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36933557; PMCID: PMC10101935.
92. Hegde, V. Antimicrobial efficacy of triple antibiotic-loaded chitosan nanoparticles activated with photochemical disinfection: A microbiological and confocal microscopic analysis / V. Hegde, S. Srilatha, A. Vangala, N. Khandwawalla, A. Mujawar // *JCD.* – 2022. - Vol. 25 (3) - P. 252-257.
93. Kellesarian, S.V. Efficacy of scaling and root planing with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy on the expression of cytokines in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: A systematic review / S.V. Kellesarian, V.R. Malignaggi, T. Abduljabbar et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2016. - Vol.16. - P.76-84.
94. Ko, A. Photodynamic therapy of *Porphyromonas gingivalis* via liposome-encapsulated sensitizers / A. Ko, M. Yee, P. Skupin-Mrugalska, N. Düzgünes // *J. Calif. Dent. Assoc.* - 2013. - Vol.41 (11). - P.827-830.
95. Komerik, N. Factors influencing the susceptibility of Gram-negative bacteria to toluidine blue O-mediated lethal photosensitization/ N.Komerik, M.Wilson// *J Apple Bacteriol.* – 2002. - Vol.92. – P. 618-623.
96. Konopka, K. Photodynamic therapy in dentistry / K. Konopka, T. Goslinski // *J. Dent. Res.* - 2007. - Vol.86, №8. - P.694-707.
97. Lamont, R.J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R.J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // *Nat Rev Microbiol.* – 2018. - Vol.16(12). - P.745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x. PMID: 30301974; PMCID: PMC6278837.
98. Leman, J. A. Photodynamic therapy: applications in dermatology / J. A. Leman, C. A. Morton // *Expert. Opin. Biol. Fher.*- 2002. - Vol. 2. - P. 45-53.

99. Lipson, R.L. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative / R.L. Lipson, E.J. Baldes // *Arch. Dermatol.* - 1960. - Vol.82. - P.509-516.
100. Maas, A. L. Tumor vascular microenvironment determines responsiveness to photodynamic therapy / A. L. Maas, S. L. Carter, E. P. Wileyto, J. Miller, et al. // *Cancer Res.* — 2012. — Vol 72. — P. 2079-2088.
101. Macdonald, I.J. Basic principles of photodynamic therapy / I.J. Macdonald, T.J. Dougherty // *J. Porphyrins Phthalocyanines.* -2001. - Vol.5, Iss.2. - P.105-129.
102. Madar-Balakirski, N. Permanent occlusion of feeding arteries and draining veins in solid mouse tumors by vascular targeted photodynamic therapy (VTP) with Tookad / N. Madar-Balakirski, C. Tempel-Brami, V. Kalchenko // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5, No. 4. — P. e10282. DOI: 10.1371/journal.pone.0010282.
103. Mahmoudi, H. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control bacterial infections / H. Mahmoudi, A. Bahador, M. Pourhajibagher, M. Y. Alikhani // *Journal of Lasers in Medical sciences*, ISSN 2228-6721, [S.I]. — 2018. — Vol. 9, No. 3. — P. 154-160. DOI: 10.22037/jlms.v9i3.19113.
104. Malik, Z. The bactericidal activity of a deuteroporphyrin-hemin mixture on grampositive bacteria. A microbiological and spectroscopic study / Z. Malik, H. Ladan, Y. Nitzan, B. Ehrenberg // *J Photochem Photobiol B.* – 1990. - N6. - P.419-430.
105. Mang, T.S. Photodynamic inactivation of normal and antifungal resistant *Candida* species / T.S. Mang, L. Mikulski, R.E. Hall// *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2010. - №7 (2). - P. 98-105.
106. Meisel, P. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of art / P. Meisel, T. Kocher. *J Photochem photobiol.* – 2005. - Vol. 79. – P. 159–170.
107. Metcraft, D. Enhancement of erythrosine-mediated, photodynamic therapy of *Streptococcus mutans* biofilms by light fractionation / D. Metcraft, C. Robinson, D. Devine et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* -2006. - Vol.58 (1). - P.190-192.
108. Middelburg, T. A. The effect of light fractionation with a 2-h dark interval on the efficacy of topical hexyl-aminolevulinate photodynamic therapy in normal mouse skin / T. A. Middelburg, de H. S. Bruijn, A. van der Ploeg-van den Heuvel, H. A.

Neumann, et al. // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2013. — Vol. 10. — P. 703709. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.09.002.

109. Miskoski, S. Singlet Molecular oxygen - mediated photo - oxidation of tetracyclines kinetics, mechanism and microbiological implications / S. Miskoski, E. Sanchez, M. Garavano et al. // J. Photochem. Photobiol. B. - 1998. - Vol.43. - P.164-171.

110. Mombelli, A. Microbiological Response to Periodontal Therapy and Multivariable Prediction of Clinical Outcome / A. Mombelli et al. // J Periodontol. — 2017. — Vol. 88 — P. 1253-1262.

111. Moritz, A. Oral laser application / A. Moritz, F. Beer, K. Goharkhay et al. - ISBN-10: 1850971501, Berlin, 2006.

112. Nitzan, Y. Inactivation of gram-negative bacteria by photosensitized porphyrins / Y. Nitzan, M. Gutterman, Z. Malik, B. Ehrenberg // Photochem Photobiol. — 1992. - Vol.55. - P. 89-96.

113. Nonnenmacher, C. Quantitative detection of periodontopathogens by real-time PCR / C. Nonnenmacher, A. Dalpke, R. Mutters, K. Heeg // Journal of Microbiological Methods. — 2004. - N59. - P. 117-125.

114. Ochsner, M. Photodynamic therapy in squamous cell carcinoma / M. Ochsner // J. Photochem. Photobiol. B. - 2001. - Vol.52. - P.42-48.

115. Ohlerth, S. Changes in vascularity and blood volume as a result of photodynamic therapy can be assessed with power Doppler ultrasonography / S. Ohlerth, D. Lalueva, J. Buchholz, M. Roos, et al. // Laser Surg. Med. — 2006. — Vol. 38, No. 3. — P. 229-234.

116. Ozog, D. M. Photodynamic therapy: A Clinical consensus Guide / D. M. Ozog, A. M. Rkein, S. G. Fabi, M. H. Gold, et al. // Dermatol. Surg. — 2016, Jul. — Vol. 42, No. 7. — P. 804-827.

117. Pariser, D. M. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis results of a prospective randomized multicenter trial / D. M. Pariser, N. J. Lowe, D. M. Stewart // J. Am. Acad. Dermatol. -2003. -Vol. 48. - №2.-P. 227-232.

118. Pavani, C. Effect of zinc insertion and hydrophobicity on the membrane interactions and PDT activity of porphyrin photosensitizers / C. Pavani, A. F. Uchoa, C.

S. Oliveira, et al. // Photochemical and Photobiological Sciences. — 2009. — Vol. 8, No. 2. — P. 233-240. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247516>.

119. Ramich, T. Subgingival plaque sampling after combined mechanical and antibiotic nonsurgical periodontal therapy / T. Ramich et al. // Clin Oral Investig. — 2015. - Vol.19(1). - P.27-34.

120. Rapozzi, V. Evidence that photoactivated pheophorbide a causes in human cancer cells a photodynamic effect involving lipid peroxidation/ V. Rapozzi, M. Miculan, L.E. Xodo // Cancer Biol. Ther. - 2009. -Vol.8 (14). - P.1318-1327.

121. Reed, M. W. R. A comparison of the effects of photodynamic therapy on normal and tumor blood vessels in the rat microcirculation / M. W. R. Reed, T. J. Wieman, D. A. Schuschke, M. T. Tseng, et al. // Radiation Research. — 1989. — Vol. 119, No. 3. — P. 542-552.

122. Risovannyj, S. I. Fotoaktiviruemaja dezinfekcija v endodontii / S.I. Risovannyj, O.N. Risovannaja // Dental Jug. - 2006. - №6/41. - P. 22-25.

123. Ronay, V. In vitro evaluation of the oxidation efficacy of transgingival photodynamic therapy / V. Ronay, W. Buchalla, P. Sahrman et al. // Acta Odontol. Scand. - 2013. - Jan 16.

124. Senge, M. O. Platelets, photosensitizers, and PDT / M. O. Senge, M. W. Radomski // Photodiagnosis Photo Ther. — 2013 Feb. — Vol. 10, No 1. — P. 116. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.08.004.

125. Sharma, M. Toluidine bluemediated photodynamic effects on staphylococcal biofilms. Antimicrob / M. Sharma, L. Visai, F. Bragheri et al. // Agents Chemother. — 2008. - Vol. 52(1). - P. 299-305.

126. Sharman, W.M. Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications / W.M. Sharman, C.M. Allen, J.E. Van Lier // Drug. Discov. Today. - 1999. - Vol.4. - P.507-517.

127. Souza, E. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis / E. Souza, A.C. Medeiros, B.C. Gurgel et al. // Lasers Med Sci. - 2016. -Vol.31 (1). - P.187-196.

128. Swider, K. Effect of Different Laser Wavelengths on Periodontopathogens in Peri-Implantitis: A Review of In Vivo Studies / K. Swider, M. Dominiak, K. Grzech-
Leśniak, J. Matys // *Microorganisms*. – 2019. - №7(7). - P.189.

129. Takasaki, A.A. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases / A.A. Takasaki, A. Aoki, K. Mizutani et al. // *Periodontol*. 2000. - 2009. - Vol.51. - P. 109-140.

130. Usacheva, M.N. Comparison of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms / M.N. Usacheva, M.C. Teichert, M.A. Biel // *Lasers Surg. Med.* - 2001. - Vol. 29. - №2. - P. 165-173.

131. Utyuzh, A.S. Adhesion of periodontal pathogens to materials used for long-term temporary crowns / A.S. Utyuzh, D.A. Nikolenko, A.V. Yumashev, I.R. Volchkova, V.O. Samusenkov // *Periodico Tche Quimica*. – 2019. - N16(33) - P. 60-69.

132. Wang, W. Photodynamic therapy induced vascular damage: an overview of experimental PDT / W. Wang, L. T. Moriyama, V. S. Bagnato // *Laser Phys. Lett.* — 2013. — Vol. 10, No. 2. DOI: 10.1088/1612-2011/10/2/023001.

133. Xiao, Z. Whole bladder photodynamic therapy for orthotopic superficial bladder cancer in rats: a study of intravenous and intravesical administration of photosensitizers / Z. Xiao, K. Brown, J. Tulip // *J. Urol.* -2003. - Vol. 169. - № 1.-P. 352-356.

134. Xiu, W. Potentiating hypoxic microenvironment for antibiotic activation by photodynamic therapy to combat bacterial biofilm infections / W. Xiu, L. Wan, K. Yang, X. Li, L. Yuwen, H. Dong, Y. Mou, D. Yang, L. Wang // *Nature Communications*. – 2022. - Vol. 13(1). - P. 3875.



**ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ
ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ**

Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АРЕАЛ", Место нахождения: 117485, РОССИЯ, ГОРОД МОСКВА, УЛИЦА ПРОФСОЮЗНАЯ, 88/20, 69, Адрес места осуществления деятельности: 119334, РОССИЯ, Г Москва, ул Бардина, дом 4 строение 2, ОГРН: 1117746506976, Номер телефона: +7 4953353360, Адрес электронной почты: info@areal-med.ru

В лице: Генеральный директор МКРТЧЯН ВАРСИК МКРТИЧЕВНА

заявляет, что Гели косметические: REVIXAN DERMA, REVIXAN DERMA PRO, REVIXAN DERMA IPL, REVIXAN DERMA 630, REVIXAN DERMA ACNE, REVIXAN DENT, REVIXAN EXFO, REVIXAN DAY SERUM, R-DUO DERMA, R-DUO DERMA PRO, R-DUO DERMA IPL, R-DUO DERMA 630, R-DUO DERMA ACNE, R-DUO DENT, R-DUO EXFO, R-DUO DAY SERUM

Изготовитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АРЕАЛ", Место нахождения: 117485, РОССИЯ, ГОРОД МОСКВА, УЛИЦА ПРОФСОЮЗНАЯ, 88/20, 69, Адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: 119334, РОССИЯ, Г Москва, ул Бардина, дом 4 строение 2
Документ, в соответствии с которым изготовлена продукция: ГОСТ 31695-2012; от 13.07.2012
Коды ТН ВЭД ЕАЭС: 3304, 3308900000
Серийный выпуск

Соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 О безопасности парфюмерно-косметической продукции

Декларация о соответствии принята на основании протокола 51050722577 **выдан** 14.07.2022 испытательной лабораторией "Испытательная микробиологическая лаборатория Общества с ограниченной ответственностью "Центр Новых Технологий плюс" RA.RU 21HA14; Схема декларирования: 3д;

Дополнительная информация: Разработано и произведено по заказу ООО «Ревиксан»

Декларация о соответствии действительна с даты регистрации по 14.07.2027 **включительно**



М.П. _____ М.П. _____
 (подпись) «Ареал» МКРТЧЯН ВАРСИК МКРТИЧЕВНА (Ф.И.О. заявителя)
 Регистрационный номер декларации о соответствии: ЕАЭС N RU Д-RU.РА04.В.94962/22
 Дата регистрации декларации о соответствии: 15.07.2022