

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ордена Трудового Красного Знамени

Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Выдашенко Алена Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ ПОСТКОВИДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ В  
САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ УСЛОВИЯХ КРЫМА**

Научно-квалификационная работа

Аспирант 3-го года обучения кафедры пропедевтики стоматологии

Направления подготовки 31.06.01 «Клиническая медицина»

Профиль «Стоматология»

**Научный руководитель:**

заведующий кафедрой  
пропедевтики стоматологии  
доктор медицинских наук,

Галкина О.П.

г. Симферополь

2024 г.

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Особенности воздействия SARS-CoV-2 на слизистую оболочку и органы рта .....	10
1.2. Клиническая характеристика постковидного синдрома в стоматологии.....	13
1.3. Предлагаемые подходы к терапии стоматологической патологии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией. ....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	19
2.1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов и методы оценки уровня гигиены рта.....	19
2.2. Микробиологический метод.....	23
2.3. Экспериментальные исследования. ....	27
2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	28
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
3.1. Микробиологическое исследование до начала лечения.....	29
3.2. Микробиологическое исследование через месяц после лечения: общая характеристика.....	37
3.3. Результаты микробиологического исследования I группы через месяц после лечения .....	44
3.4. Результаты микробиологического исследования II группы через месяц после лечения .....	47
3.5. Результаты микробиологического исследования III группы через месяц после лечения .....	51
3.6. Результаты экспериментального исследования .....	54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	60
ВЫВОДЫ .....	61
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	63

## Введение

Проблема укрепления стоматологического здоровья населения является приоритетной задачей медицины в любой временной период. Заболевания органов рта являются серьезной глобальной проблемой, значимость которой растет из года в год. Согласно результатам эпидемиологической статистики, представленной Всемирной организацией здравоохранения, по состоянию на 2022 год стоматологическая заболеваемость более чем на 1 миллиард случаев превышает заболеваемость пятью основными категориями неинфекционных заболеваний (психические, сердечно-сосудистые, хронические респираторные и онкологические заболевания, а также диабет) [1].

Ротовая полость – это открытая, динамическая система, на состояние которой оказывают влияние большое количество разнообразных факторов, таких как особенности питания, уровень индивидуальной гигиены, психологические, социокультурные и экологические факторы [2]. Исследованиями последних лет все чаще подтверждается значительное увеличение риска возникновения патологии зубов и тканей пародонта на фоне общесоматической патологии [3, 4].

Так, зачастую пусковым фактором развития заболеваний органов рта является рост патогенной микрофлоры, который инициирует механизмы иммунного ответа, воспаления и деструкции тканей. Однако невозможно отрицать значительное влияние системных нарушений в развитии воспалительного процесса [5].

В основе корреляции между общим статусом и состоянием органов рта лежат метаболические, иммунологические, гемодинамические изменения и сдвиги микробиоценоза. Так, все процессы, протекающие в полости рта, так или иначе связаны с воздействием ряда экзогенных и эндогенных факторов, вследствие чего локальные изменения в полости рта влияют на функцию других

органов и систем, а общее состояние организма и его патология неизбежно отражается на стоматологическом здоровье [6].

Ключевым фактором успешной и эффективной профилактики и терапии патологии органов рта, развившихся на фоне других заболеваний, является формирование полноценного представления об особенностях этиологических и патофизиологических процессов этих нозологий, а также понимания механизмов их влияния на состояние полости рта [7].

К заболеваниям, наличие которых значительно повышает риск развития стоматологической патологии, относят патологию сердечно-сосудистой и эндокринной систем, пищеварительных органов. Весомый вклад также вносят системные аутоиммунные заболевания. В свою очередь, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертония, поражения эндокарда, ревматоидный артрит, в том числе ювенильный, наиболее часто ассоциируются с поражением пародонта [8, 9, 10, 11]. Кроме того, необходимо отметить, что изменения и поражения органов рта могут происходить в процессе и как осложнение фармакотерапии сопутствующего заболевания.

Сегодня в перечень таких заболеваний добился COVID-19. Все больше становится очевидной необходимость изучения механизмов взаимного негативного влияния SARS-CoV-2 и патологических процессов органов рта, а также создание алгоритмов их профилактики и минимизации.

Согласно отчету ВОЗ по состоянию на 31 марта 2024 года глобально было зарегистрировано более 775 млн. подтвержденных случаев заболеваемости SARS-CoV-2 [12]. Несмотря на то, что пандемия считается официально завершенной в мае 2023 года, ежедневно продолжают регистрироваться новые случаи заражения коронавирусной инфекцией, пусть и в меньших масштабах.

Возбудитель новой коронавирусной инфекции характеризуется высокой степенью вирулентности и патогенности, а также полиорганностью поражения. Известно, что развитие патологии различных тканей развивается не только за счет прямого повреждающего действия вируса, так и через изменения активности иммунной системы [13]. В данном контексте ротовая полость не является исключением. Так, вирус способен непосредственно проникать, размножаться и депонироваться в клетках слизистой рта, а также запускать патологические иммунные, метаболические и гемодинамические механизмы. Анализ общего и стоматологического здоровья пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, показал, что эта часть населения подвержена высокому риску развития стоматологических заболеваний, как в при активном течении заболевания, так и в составе постковидного симптомокомплекса [14].

В ряде проведенных исследований отмечается высокая гетерогенность клинических проявлений стоматологической патологии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией и/или с особенностями ее фармакотерапии.

Так, сообщается о высокой частоте встречаемости патологий вкусовой чувствительности, ощущения сухости во рту и воспалительных процессов в слюнных железах. Часто встречаются сведения о возникновении хронических рецидивирующих поражений слизистой оболочки рта (афтозный/герпетический стоматит), эритематозных поражениях, гингивитах, кровоточивости десен, язвах на языке. Результаты микробиологических исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости грибкового поражения слизистых, что вероятно соотносится с особенностями терапии SARS-CoV-2, поскольку во многие схемы лечения включены препараты с иммуносупрессорным действием [15].

Кроме того, отмечается и некоторая обратная корреляция: к группе повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 относятся лица, в анамнезе которых отмечаются хронические неинфекционные заболевания, а также патология органов рта [16].

Таким образом, до сегодняшнего дня единой точки зрения об особенностях стоматологических проявлений коронавирусной инфекции и постковидного синдрома нет. Однако результаты многочисленных проводимых исследований свидетельствуют о целесообразности включения обязательного стоматологического осмотра в диагностический перечень для лиц, перенесших SARS-CoV-2.

В данном контексте перед стоматологом стоит важная задача: своевременно установить диагноз патологии в составе коронавирусной инфекции и/или long covid, и подобрать наиболее оптимальный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, учитывая индивидуальные особенности и характер патологических изменений органов рта. Тем не менее, данный этап также остается эмпирическим, а ответственность в выборе верной лечебной тактики возлагается на каждого врача, так как унифицированных рекомендаций или стандартов оказания помощи такой категории больных также нет.

Формирование единого понимания об особенностях патогенеза и клинических проявлений стоматологических проявлений коронавирусной инфекции должно стать базой для формирования наиболее эффективного диагностического, профилактического и лечебного алгоритма, что позволит значительно улучшить качество оказания помощи этой группе пациентов.

**Цель исследования:** изучить особенности изменений слизистой оболочки рта после перенесенной коронавирусной инфекции, повысить эффективность стоматологической помощи лицам, перенесшим COVID-19, на этапе пребывания в санаторно-курортных учреждениях Крыма.

**Задачи исследования:**

1. Выявить и проанализировать особенности клинических проявлений патологии слизистой оболочки и пародонта рта у лиц с постковидным синдромом;

2. Изучить особенности микробиологических изменений слизистой у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию до и после проводимого лечения;

3. Оценить клиническую эффективность разработанных схем лечения в эксперименте на гуманизированных мышах.

4. На основании полученных данных сформировать алгоритм лечебно-профилактических стоматологических мероприятий, включающих использование средств природного происхождения Крыма.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в исследовании проведена комплексная оценка постковидного стоматологического статуса.

В клиническом наблюдении и исследовании определены и описаны функциональные характеристики и минерализующий потенциал ротовой жидкости и показатели регуляторной активности слюны в постковидном периоде.

В эксперименте изучены изменения гистоархитектоники слизистой оболочки рта в условиях инфицирования COVID-19 в моделях на мышах, чувствительных к COVID-19.

Впервые полученные результаты позволяют оптимизировать стандартный протокол лечения и реабилитации стоматологических больных в постковидном периоде с применением рапы Сакского озера, эфирного масла (можжевельное), аппликации.

### **Практическая и теоретическая значимость исследования**

Полученные данные свидетельствуют в пользу корреляционной связи между постковидным состоянием переболевших и изменениями стоматологического статуса, в частности, между характеристиками биологических жидкостей и иммунным статусом.

Разработанные способы коррекции функциональных и биохимических характеристик, регуляторных механизмов и иммунных показателей ротовой жидкости позволяют повысить эффективность оказания стоматологической помощи и улучшить качество жизни в постковидном периоде.

В работе предложены рекомендации по комплексу лечебно-профилактических стоматологических мероприятий, реабилитационных мер, включающих использование средств природного происхождения Крыма в условиях санаторно-курортного лечения.

### **Апробация результатов**

По материалам научно-квалификационной работы опубликована 1 научная статья в журнале. Опубликована обзорная статья «Оральные кандидозы, сочетанные с Covid-19» в журнале «Клиническая стоматология», 2022, №25(3), с. 14-21.

Выступления с научными докладами на различных конференциях и конгрессах:

1) 22.10.2021 – научно-практическая конференция «Крымская дентальная палитра».

Доклад: «Природные факторы Крыма в практике врача-стоматолога».

2) 22.03.2022 – Ежегодные научные чтения врачей Евпаторийского курорта

Доклад: «Стоматологическая помощь в постковидном периоде».

3) 21-22.04.2022 – конгресс «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии».

Доклад: «Рапа Сакского озера как средство коррекции уровня стоматологического здоровья при «лонг-ковиде».

4) 20-21.04.2023 – конгресс «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии».

Доклад: «Обоснование применения рапы Сакского озера в стоматологической практике у больных в постковидном периоде».



5) 28.03.2023 – научный семинар «Гигиена, здоровье и профилактика в стоматологии».

Доклад «Профилактика орального кандидоза в постковидном периоде».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности воздействия SARS-CoV-2 на слизистую оболочку и органы рта

Для наиболее полного понимания характеристик клинического течения и особенностей стоматологической патологии, развившейся на фоне вируса COVID-19 необходимо иметь представление о молекулярных механизмах, происходящих при инфицировании организма.

Так, патогенез коронавирусной инфекции – это сложный многоступенчатый процесс, который на сегодняшний день нельзя соотнести с какой-то конкретной локализацией в организме. Вне зависимости от наличия и тяжести поражения легочной ткани, SARS-CoV-2 может индуцировать патологические изменения метаболических процессов гепатобилиарной системы, сердца. [17-19].

Мультиорганность проявления инфекции объясняется особенностями процесса внутриклеточного внедрения. Так, известно, что проникновение SARS-CoV-2 в организм по большей части осуществляется с помощью эпителиоцитов верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Ключевым условием внедрения вируса в клетку является экспрессия 2 типов рецепторов: рецепторов ACE 2 и/или TMPRSS2. Большим количеством данных рецепторов характеризуются эндотелиоциты, альвеолоциты II типа, энтероциты, гладкомышечные клетки. Также ACE2 и TMPRSS2 рецепторы были обнаружены в слизистой рта, поджелудочной железе, сердце, головном мозге. [20-23].

Со стороны вируса взаимодействие с клетками макроорганизма обеспечивается поверхностным S-белком. Этот протеин состоит из двух функционально активных субъединиц – S1 и S2, каждая из которых отвечает за различные этапы проникновения вируса внутрь клетки.

Рецептор-связывающий домен (receptor binding domain) S1-субъединицы взаимодействует с таргетными рецепторами ACE2 и TMPRSS2, а мембраносвязывающий домен S2-субъединицы сливается с мембраной клетки [24, 25].

Указанные рецепторы ACE2 и TMPRSS2 в большом количестве содержатся в эпителиальных клетках слизистой рта. Также выделен ряд поверхностных молекул (например, фермент трансмембранной протеазы), содержащихся в тканях пародонта, могут потенциально принимать участие во внутриклеточной инвазии SARS-CoV-2. В результате этих процессов вирус не только использует слизистую рта как входные ворота в организм, но и провоцирует развитие локального воспалительного процесса [26].

Кроме того, результаты некоторых исследований свидетельствуют о весомом вкладе провоспалительных веществ (фурин, катепсин L) в проникновении SARS-CoV-2 внутрь клетки. Важно отметить, что высокие концентрации этих молекул на слизистой рта отмечаются при пародонтите, что подчеркивает двусторонние причинно-следственные связи между инфицированием коронавирусом и развитием стоматологической патологии [26, 27].

Хроническое воспаление, лежащее в основе патогенеза пародонтита, характеризуется повышенным синтезом и секрецией провоспалительных интерлейкинов, в частности, ИЛ-6 и ИЛ-17. ИЛ-6 совместно с ИЛ-1 играют ведущую роль в поражении дыхательных путей и формировании «цитокинового шторма» при SARS-CoV-2 [3, 42]. Таким образом, гиперпродукция цитокинов при пародонтите может вносить вклад в системное поражение, которым характеризуются тяжелые формы коронавирусной инфекции [1, 41, 43].

Важно отметить роль состояния микробиоты рта на патогенез и тяжесть течения COVID-19. Так, во многих исследованиях отмечена высокая частота встречаемости ко-инфекции другими микроорганизмами у пациентов с

коронавирусной инфекцией. При исследовании бронхиального отделяемого и промывных вод данной категории пациентов были идентифицированы *Veillonella*, *Carnocytophaga* и другие условно-патогенные микроорганизмы орального происхождения, в том числе анаэробы, рост которых может быть объяснен гипоксией легких [28].

Также известно, что вирус COVID-19 обладает значительной тропностью к эндотелию сосудов и способен вызывать патологию микроциркуляторного русла, которая проявляется в увеличении проницаемости сосудов и выбросе цитокинов. Это воздействие может привести к развитию локального эндотелита сосудов рта и/или к системному поражению сосудов, которые способствуют быстрой экспансии вирусных частиц [29].

Отдельного внимания заслуживают патогенетические механизмы постковидного синдрома. SARS-CoV-2 и/или вирусные частицы способны персистировать внутри клеток организма в течение длительного периода после клинического выздоровления. Внутриклеточное сохранение вируса неизбежно ведет к формированию хронического вялотекущего воспалительного процесса и к дисфункции иммунной системы. Среди прочих механизмов, способствующих персистенции патологических изменений в течение длительного времени, также выделяют генерализованные изменения иммунной реактивности, аутоиммунные процессы, коагулопатии, метаболические и эндокринные нарушения. [30, 31].

Таким образом, большое количество патогенетических факторов объясняет взаимное влияние коронавирусной инфекции и статуса стоматологического здоровья. Гиперпродукция цитокинов при хронических заболеваниях органов рта, а также при COVID-19 нарушает гомеостаз тканей, способствует ухудшению течения локального и системного воспаления, формированию совместного инфицирования, а также патологии иммунной системы.

## **1.2. Клиническая характеристика постковидного синдрома в стоматологии**

Постковидный синдром – это комплекс патологических изменений органов и систем, которые сохраняются длительно (более 12 недель) с момента реконвалесценции коронавирусной инфекции. Постковидный синдром затрагивает не только первично пораженные ткани, а весь организм в целом, а его проявления очень многообразны. На сегодняшний день трудно прогнозировать длительность сохранения постковидных проявлений у каждого конкретного пациента, так как в большинстве случаев этот период весьма индивидуален.

Проявления коронавирусного поражения и постковидного синдрома в стоматологии также характеризуются высокой степенью гетерогенности. Клиническая картина разнообразна и вариабельна у разных пациентов. Влияние на течение long covid оказывает большое количество факторов: возраст, общее состояние организма, общая иммунная резистентность, исходный стоматологический статус, анамнез по другим заболеваниям, уровень личной гигиены, а также особенности перенесенной коронавирусной инфекции.

По данным многочисленных исследований, патологические изменения органов рта проявлялись активными симптомами у большинства пациентов (более 65% случаев), реже были бессимптомными. Распространённость стоматологической патологии в составе постковидного встречались одинаково часто у лиц обоих полов (49% женщин и 51% мужчин). Однако патология полости рта характеризовались более тяжелым течением и вовлечением большего количества тканей у пациентов пожилого возраста и у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию в более тяжелой форме [29].

Оральные проявления коронавирусной инфекции разнообразны и включают язвенные, эрозивные буллёзные, везикулярные, пустулярные поражения слизистой оболочки, галитоз. Поражения наиболее часто

локализованы на языке, слизистой губ и неба. Однако нарушения вкусовой чувствительности являются первым признанным оральным симптомом SARS-CoV-2 [32].

Описанные в литературе наиболее часто диагнозы включают:

1. Рецидивирующие герпетические и герпетиформные поражения, характеризующиеся формированием большого количества эрозивных дефектов слизистой желтоватого цвета с гиперемизованным окаймлением. Кроме того, дисфункция локальной иммунной регуляции при коронавирусной инфекции способствует развитию вторичного герпетического гингивостоматита. При данной патологии слизистые характеризуются покраснением, отеком, гиперестезией, выраженной болезненностью. Кроме того, при остром течении заболевания могут появиться симптомы системной интоксикации (слабость, лихорадка, головная боль) [33, 34].

2. Грибковая инфекция, в том числе, оппортунистическая. Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным представителям микрофлоры организма. Однако экспансивный рост данных микроорганизмов может инициировать патологические процессы. На сегодняшний день трудно выделить единственную доминирующую первопричину этого процесса. Скорее всего, это результат потенцирующей совместной работы нескольких процессов: длительное антибактериальное лечение, включение в схемы лечения ковидной инфекции гормональных противовоспалительных препаратов, а также иммуносупрессия. Немаловажной проблемой в данном контексте является снижение уровня личной гигиены в острый период болезни [30].

Жалобы, предъявляемые пациентами при кандидозе, включают галитоз, чувство жжения, боль, извращение вкуса, в некоторых случаях – дисфагия. Макроскопически грибковая инфекция характеризуется появлением участков белого налета, преимущественно на спинке языка, слизистой щек и десен. Участки налета механически удаляются без дополнительного усилия, на их

месте обнаруживается гиперемированная, иногда изъязвленная и кровоточащая слизистая [13, 30, 35].

3. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит. При данной патологии пациенты предъявляют типичные жалобы: на наличие резко болезненного белесоватого округлого дефекта (афты), приподнятого над поверхностью слизистой оболочки, который не эпителизируется в течение длительного периода. Прилежащие ткани отечны и покрасневшие. Наиболее частая локализация – слизистая губ, щёк и языка [13, 35, 36].

4. Ксеростомия. Частой жалобой пациентов как при активном заболевании, так и при постковидном синдроме является чувство сухости во рту. Как и в случае кандидоза, ксеростомия может развиваться как побочный эффект фармакотерапии COVID-19 и/или как непосредственное проявление заболевания [13].

Известно, что вирус обладает тропностью к клеткам железистого эпителия слюнных желез; проникая внутрь сиалоцитов, SARS-CoV-2 вызывает острый или хронический сиалоаденит. При длительном прогрессировании воспалительных процессов слюнных желез происходит чрезмерная пролиферация соединительной ткани, склерозирование слюнных протоков и нарушение оттока слюны. В таком случае помимо жалоб на ощущение сухости в острой фазе больные могут отмечать боль и отёчность в околоушных и подчелюстных слюнных железах. Кроме того. Персистирующая гипосаливация повышает риск накопления солей в стенке протоков и формирования сиалолитиаза [13].

5. Временное снижение или исчезновение вкусовой и обонятельной чувствительности; в некоторых случаях отмечается искажение восприятия вкусов и запахов. Чаще всего эти явления возникают при поражении I пары черепно-мозговых нервов и/или при заложенности носа. В первом случае нарушения чувствительности более серьезные и сохраняются значительно

дольше, а также требуют применения интенсивных реабилитационных мер; во втором случае изменения преимущественно транзиторные, однако в целом в большинстве случаев пациенты отмечают восстановление сенсорных функций через разные временные промежутки [37, 38].

6. Кавасаки-подобный синдром, при котором отмечаются мультифокальное поражение органов рта: эритематозный, «географический» и/или «клубничный» язык, различные варианты глосситов, хейлитов [39].

7. Достаточно часто пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, отмечают появление ангулярного хейлита, который может быть следствием гиповитаминоза, в частности витаминов группы В, снижением иммунной резистентности и ко-инфицирования (отмечена особая роль стафилококковой инфекции) [33].

Наконец, у преобладающего числа пациентов, описанных в различных исследованиях, отмечаются патологические изменения тканей пародонта. В зависимости от индивидуальных особенностей (возраст, сопутствующая патология) отмечались различные проявления патологии пародонта: зубные камни и/или налет, воспалительные процессы тканей пародонта, гингивит, кровоточивость, нарушение фиксации зубов. Кроме того, изучение случаев совместного течения тяжелых форм пародонтита и коронавирусной инфекции показало, что данная группа пациентов чаще нуждалась в дополнительной респираторной поддержке [13, 40].

Таким образом, клиническая и микробиологическая картина постковидного синдрома в стоматологии разнообразна и, как правило, сочетает в себе признаки различной патологии органов рта. Патологические механизмы развития стоматологических заболеваний у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, также многообразны, однако понимание их является ключом к поиску наиболее эффективных путей оказания помощи данным пациентам.



### **1.3. Предлагаемые подходы к терапии стоматологической патологии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией**

На сегодняшний день стандартизированных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике стоматологических проявлений постковидного синдрома, а также стандартов оказания медицинской помощи данной категории пациентов нет. Это может быть объяснено рядом причин, важнейшими из которых являются относительная новизна исследуемой нозологии с одной стороны и многообразие патофизиологических, клинических и микробиологических особенностей патологии органов рта при COVID-19.

Во многих исследованиях подчеркивается важная роль врачей-стоматологов, задачей которых является проведение регулярных стоматологических осмотров, своевременное выявление заболеваний органов рта, а также проведение санитарно-просветительской работы с целью повышения уровня индивидуальной ответственности и заботы о своем стоматологическом здоровье [41].

Выбор наиболее эффективного терапевтического подхода при патологии органов рта, ассоциированной с SARS-CoV-2, зависит от степени тяжести ее проявлений. Отмечается, что терапия должна быть комплексной и включать как местные, так и системные мероприятия.

Главная цель системной терапии – произвести общеукрепляющее действие на организм. В данном контексте нельзя недооценить значимость немедикаментозных методов лечения: соблюдение оптимального водного режима, рациональное питание и витаминная поддержка [37].

Основные задачи локального лечения включают: купирование болевого синдрома, ускорение заживления дефектов и предупреждения рецидивирования поражений слизистой оболочки. С этой целью возможно применение местных анестетиков в виде поверхностного обезболивания, локальное нанесение

антисептиков, противомикробных, антифунгальных, противовирусных, заживляющих средств [33, 37, 42].

В условиях борьбы с последствиями коронавирусной инфекции особенно важным является привлечение и популяризация реабилитационной и профилактической помощи в условиях санаторно-курортных учреждениях. Известно о повсеместной высокой загруженности санаторно-курортных организаций на территории Российской Федерации, несмотря на экономическую сторону вопроса [43].

Таким образом, реабилитация пациентов в постковидном периоде должна быть всесторонней и задействовать не только усилия лечащего врача-стоматолога, но и доступные рекреационные мероприятия, а также повышать уровень индивидуальной ответственности каждого пациента.

## ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Клиническая характеристика обследуемых лиц и методы оценки уровня гигиены рта

Отбор лиц для участия в исследовании проводился на базе филиала «Полтава-Крым» АО «Клинический санаторий «Полтава», г. Саки. Исследование было представлено и одобрено на очередном заседании комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Все пациенты, вошедшие в исследование, были информированы о целях и методах проводимого исследования и подписали добровольное согласие.

В исследование вошли 60 лиц, являющихся реконвалесцентами SARS-CoV-2. Первоначально была произведена работа с первичной медицинской документацией пациентов, а также опрос каждого пациента с последующим изучением анамнеза.

Данными, критически необходимыми для корректной интерпретации результатов исследования выбраны следующие:

- Пол;
- Возраст;
- Год заболевания;
- Характер течения перенесенной коронавирусной инфекции: легкий, среднетяжелый, тяжелый;
- Данные о сопутствующей патологии;
- Данные о вредных привычках.

Полученная на этом этапе информация представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Характеристика исследуемых лиц**

Характеристика	N (абс.)	%
<b>Возраст</b>		
45-52	30	50%
53-60	30	50%
<b>Пол</b>		
Мужской	20	33,3%
Женский	40	66,7%
<b>Год, в течение которого был перенесен SARS-CoV-2</b>		
2020	16	26,7%
2021	24	40%
2022	20	33,3%
<b>Характер течения заболевания</b>		
Легкое	22	36,7%
Среднетяжелое	31	51,6%
Тяжелое	7	11,7%
<b>Сопутствующие заболевания</b>		
Да	36	60%
Нет	24	40%
<b>Вредные привычки</b>		
Да	26	43,3%
Нет	34	56,7%

Таким образом, возраст пациентов, отобранных для исследования, находится в диапазоне от 45 до 60 лет, а средний возраст в выборке составил  $51,9 \pm 4,2$  года. 66,7% (40/60) исследуемых пациентов принадлежали к женскому полу, 33,3% (20/60) – мужскому.

Распределение по годам заболевания относительно равномерное: 40% (24/60) пациентов перенесли COVID-19 в 2021 году, 33,3% (20/60) – в 2022 году, 26,7% (16/60) – в 2021 году. При этом лишь у 36,7% (22/60) исследованных лиц заболевания протекало в легкой форме, в то время как у 51,6% (31/60) и 11,7% (7/60) – в среднетяжелой и тяжелой форме соответственно.

56,7% (34/60) заявили об отсутствии каких-либо побочных эффектов, а 43,3% (26/60) отметили наличие вредной привычки. При это все опрошенные в качестве вредной привычки называли табакокурение.

Сопутствующая патология отсутствовала у меньшей половины пациентов (40%; 24/60). У 60% (36/60) пациентов зафиксировано наличие хронических неинфекционных заболеваний органов и систем; при этом у 3 из них выявлено сочетание нескольких заболеваний. Подробная структура заболеваемости представлена в таблице 2.

**Таблица 2** – Структура заболеваемости исследуемых лиц

Заболевание	N (абс.)	%
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>		
Гипертоническая болезнь	13	21,7%
Хроническая сердечная недостаточность	1	1,7%
<b>Заболевания эндокринной системы</b>		
Аутоиммунный тиреоидит	2	3,3%

*Продолжение таблицы 2*

Гипотиреоз	2	3,3%
Сахарный диабет I типа	2	3,3%
Сахарный диабет II типа	6	10%
Несахарный диабет	1	1,7%
Заболевания желудочно-кишечного тракта		
Синдром раздраженного кишечника	1	1,7%
Язвенный колит	1	1,7%
Хронический панкреатит	1	1,7%
Заболевания органов дыхания		
ХОБЛ	2	3,3%
Хронический бронхит	1	1,7%
Другие заболевания		
Закрытоугольная глаукома	1	1,7%
Ревматоидный артрит	2	3,3%
Артроз коленного сустава	1	1,7%
Подагра	1	1,7%

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что среди исследованных пациентов преобладающими патологиями являются заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности – артериальная гипертония (21,7%), а также заболевания эндокринной системы: на долю

сахарного диабета II типа пришлось 10% случаев. Единично встречались заболевания ЖКТ, респираторных органов, а также системные заболевания.

На втором этапе был проведен стоматологический осмотр с целью оценки гигиенического состояния ротовой полости. При оценке использованы индексы гигиены, в частности:

- индекс КПУ: основан на оценке количества очагов кариеса (К), количестве установленных пломб (П) и количестве удаленных зубов (У).
- индекс Гринна-Вермиллиона: основан на определении количества налета на индексных зубах; производится подсчет баллов (от 0 до 3).

## **2.2. Микробиологический метод**

Поскольку методы визуального осмотра органов рта, а также применяемые для оценки уровня гигиены методы являются по большей части субъективными, на втором этапе было проведено микробиологическое исследование микробиоты полости рта до и после проводимого лечения.

Микрофлора человека – это сложная филогенетически сложившаяся экосистема микроорганизмов, населяющих открытые полости организма.

Микрофлора выполняет важные для жизнедеятельности организма функции: обеспечение колонизационной резистентности, иммуномодулирующая, синтетическая, детоксикационная, пищеварительная, антимуtagenная, антиканцерогенная. Кроме того, микрофлора поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения постоянства внутренней среды и здоровья человека в целом [44-47].

Ротовая полость – отдел желудочно-кишечного тракта, который определяет колонизационную резистентность и формирование микробиоты других биотопов пищеварительной и бронхолегочной систем в целом и может

рассматриваться как интегральный показатель здоровья человека [48, 49].

В ходе микробиологического исследования был изучен состав микрофлоры ротовой полости у исследуемых пациентов до и после применения рапы Сакского озера, эфирных масел, аппликаций хлоргексидина.

Пациенты были разделены на 3 равные группы: I группа ( $N_1 = 20$ ), II группа ( $N_2 = 20$ ), III группа ( $N_3 = 20$ ); каждая из групп получала разные варианты лечения (таблица 3).

**Таблица 3** – Использованные лечебные средства для разных групп

Группа	Лечебные средства		
	Рапа Сакского озера	Можжевеловое масло	Хлоргексидин
I	+	+	
II	+		
III			+

В I группе применялись рапа и можжевеловое масло; во II группе применялась только рапа, а в III группе – хлоргексидин. Рапа Сакского озера была использована в виде раствора для полоскания рта в разведении 1:3; можжевеловое масло и хлоргексидин применялись в виде местных аппликаций. Все использованные вещества официально зарегистрированы (подтверждено наличием регистрационного удостоверения), назначались согласно инструкциям по применению.

Обследование проводилось в 2 этапа. Первый этап проводился до начала



лечения, а второй – через месяц после проводимого лечения (применение рапы, эфирных масел, аппликаций хлоргексидина). Отбор и доставка биоматериала (ротовой жидкости) для исследования проводили согласно действующей нормативной документации. Исследуемый материал помещался в стерильный пластиковый контейнер, не позднее 2 часов после отбора, биоматериал был доставлен в бактериологическую лабораторию для исследования [50, 51].

Для исследования бактериальной составляющей микробиоты проводилось определение количественного состава микрофлоры ротовой жидкости, являющейся интегральной средой полости рта, с использованием классических методик, позволяющих выделить, известные представители индигенной, факультативной и транзитной микрофлоры. Бактериологический посев ротовой жидкости проводили по методу Голда. При изучении микробиоценоза использовали стандартные питательные среды согласно действующей нормативной документации [52-54]: мясопептонный агар (МПА) – для подсчета общего микробного обсеменения; желточно-солевой агар – для стафилококков; кровяной агар (КА) – для стрептококков; среда Сабуро – для дрожжеподобных грибов рода *Candida*, среда эндо для энтеробактерий. Проведен контроль питательных сред на стерильность. Посевы на питательных средах инкубировали в термостате в течение 1–2 суток, на среде Сабуро – около 5 суток.

Культивирование проводилось при температуре 37°C в термостате. Исследование энтеробактерий проходило в 3 этапа: первичная идентификация, установление рода и идентификация вида. Первичная идентификация проводилась на среде эндо с дальнейшим пересевом на среду Олькеницкого, на которой определяли способность создавать сероводород, а также ферментацию глюкозы, сахарозы, мочевины, лактозы. Биохимическая идентификация микроорганизмов, выделенных в комбинированной среде, позволила сделать вывод о возможной принадлежности культур к семейству энтеробактерий.

Затем выбирали дифференциально-диагностические тесты, которые были

необходимы для установления рода энтеробактерий, идентификации видов и внутривидовой дифференциации, составлявших заключительный этап бактериологического исследования. Применение желточно-солевого агара способствовало выявлению стафилококков. Инкубация длилась два дня при температуре 37°C, после чего изучали культуральные свойства отобранных штаммов. Дрожжеподобные грибы культивировали на среде Сабуро.

Идентификация отобранных грибов проводилась по определению типа филаментации, а также по ферментативной активности и наличию хламидоспор [56]. Культуральные свойства дрожжеподобных грибов определяли на агаровых средах. Вместе с тем, брали во внимание морфологию колоний, форму поверхности (гладкая, морщинистая), цвет (белый, коричневый, кремовый), консистенцию (кожистая, бахромчатая). Биохимическую идентификацию проводили с помощью ряда углеводов: лактозы, глюкозы, мальтозы, сахарозы, галактозы. Вид гриба определяли на базе его морфологических, культуральных и биохимических свойств.

#### **Определение активности антимикробных средств методом «колодцев»**

Для определения антифунгальной активности таурозида Sx1 использовали двухслойную заливку чашек Петри агаризованной средой.

Нижний слой содержал «голодный», незасеянный микроорганизмами агар высотой 10 мм (15 мл), после застывания на него вертикально устанавливали 3-6 тонкостенных цилиндра из нержавеющей стали диаметром 8 мм и высотой 10 мм. Вокруг цилиндров заливали верхний слой, состоящий из 13,5 мл МПА, расплавленного и охлаждённого до + 40° С, в который вносили 1,5 мл культуры: *C. albicans* ССМ 885, содержащей  $(2,5-1,5) \times 10^6$  КОЕ/мл, *E. coli*, содержащей  $1 \times 10^8$  КОЕ/мл, *S. aureus* содержащей  $1 \times 10^8$  КОЕ/мл. После застывания верхнего слоя агара цилиндры извлекали стерильным пинцетом и в образовавшиеся лунки помещали испытуемое вещество в объеме 50 мкл. Чашки помещали в

термостат при + 30° С на 24 ч. Учет результатов вели визуально по диаметру зон подавления роста культуры.

### **2.3. Экспериментальные исследования**

Целью экспериментального исследования является изучение эффективности применения рапы Сакского озера для лечения поражений полости рта в модельном эксперименте на гуманизированных мышах, чувствительных к COVID-19.

В эксперименте были использованы гуманизированные мыши B6. Cg-Tg(K18-ACE2)2PrImn Ifnar1- (Stock No. 035041, The Jackson Laboratory, США). Трансгенные мыши K18-ACE2 экспрессируют человеческий ACE2 рецептор, используемый вирусом SARS-CoV для проникновения в клетки. Рецепторы экспрессируются в клетках эпителия, включая эпителий дыхательных путей.

В эксперименте использовали животных в возрасте 7 недель, которых рандомизировано разделили на 2 группы: интактные и с моделью ТОРС. В каждой группе было по четыре самца и четыре самки.

ТОРС моделировали путем интраназального введения взвеси частиц вируса SARS-CoV-2, штамм дельта (30 мкл из пробирки с транспортной средой и биоматериалом мазка глотки больных людей после ПЦР-теста). Инфицирование мышей подтверждали на 3-и сутки после заражения с помощью ПЦР-диагностики.

В модели заболевания, начиная с 5-х суток эксперимента, полость рта мышей орошали чистым раствором рапы и с добавлением можжевелевого масла. Рапу разводили дистиллированной водой в соотношении 1:10. Масло добавляли из расчета 1 капля (10 мкл) на 1 мл готового раствора. Исследовали гистоархитектонику слизистой щеки и языка. Группами сравнения служили больные животные, получавшие орошение физраствором и интактные животные.

Исследования проводили на 5-й, 10-й и 30-й дни эксперимента. Экспериментальных мышей усыпляли при помощи эфирного наркоза, после чего декапитировали, затем извлекали слизистую щеки и язык. Органы фиксировали в 10% растворе формалина в течение 12 часов, после чего производилась дегидратация и пропитка парафином по стандартному протоколу.

Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином. Использовали аппарат для проводки карусельного типа, заливочную станцию, микротом и светлопольные микроскопы. Для фиксации, проводки и окраски использовали реагенты фирмы Biovitrum (Россия), стандартные протоколы гистологических исследований, согласно рекомендациям производителя.

Полученные препараты просматривали и фотографировали под микроскопом Leica DM2000 с камерой и объективами 10x и 40x. На полученных фотографиях в программе ImageJ измеряли толщину слизистой оболочки щеки и языка, и отдельно оценивали толщину рогового слоя не менее чем в 10 полях зрения.

#### **2.4. Статистическая обработка полученных данных**

В исследовании был применен метод корреляционного анализа.

Статистический анализ полученной информации проводился с помощью пакета программ Statistical 6,0 (StatSoftInc.) и программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США).

Для вычисления степени достоверности результатов статистического исследования и определения средней ошибки интенсивного показателя (P) по формуле (Ашмарин И.П., 1962):

$$m_p = \sqrt{\frac{P(100 - P)}{n}} \quad (1.5) \quad \text{или} \quad m_p = \sqrt{\frac{P(1 - P)}{n}} \quad (1.6)$$

### ГЛАВА 3. Результаты исследований

#### 3.1. Результаты микробиологического исследования до начала лечения

Исследование микробиоты ротовой жидкости выявило спектр микроорганизмов бактериальной составляющей, включая представителей родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida*, *Enterobacteriaceae* и неферментирующие микроорганизмы. Анализ количественных параметров бактериальной микрофлоры до применения рапы, эфирных масел и хлоргексидина позволил выделить следующие показатели микробиоценоза у 39 женщин и 21 мужчины (Таблица 4, 5, рисунок 1).

**Таблица 4** – Микробный пейзаж у пациентов до применения рапы Сакского озера, эфирных масел, аппликаций и хлоргексидина

№ пациента	Общее количество (КОЕ / мл)	Грибы	Стафилококки ( <i>Staphylococcus spp</i> )	Стрептококки
1	5 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - <i>Candida</i>	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>5</sup>
2	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки, грамотрицательные кокки	3 X 10 <sup>3</sup> - <i>Candida</i>	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
3	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - <i>Candida</i>	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
4	3 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки	0	3 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	3 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
5	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - <i>Candida</i>	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
6	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - <i>Candida</i>	5 X 10 <sup>4</sup>	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
7	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки,

8	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки,
9	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, микрококки,	>10 <sup>3</sup> - Candida	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки,
10	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки стрептококки, микрококки Гр-п 103	>10 <sup>3</sup> - Candida	2,5 X 10 <sup>5</sup>	2,5 X 10 <sup>5</sup>
11	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки стрептококки, микрококки, грамотрицательные палочки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>5</sup>	2,5 X 10 <sup>6</sup>
12	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, стафилококки, дрожжи	3 X 10 <sup>3</sup> -дрожжи	1 X 10 <sup>4</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, стафилококки
13	5 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки Гр-п, нефермент 1x103	0	5 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа +	5 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки
14	5X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки
15	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки,
16	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
17	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки,	0	3 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, стафилококки
18	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки E.coli> 10 <sup>3</sup>	0	> 10 <sup>3</sup> Лецитиназа +	3 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
19	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки, микрококки	>10 <sup>3</sup> КОЕ/мл.	0	>10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
20	3 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки стрептококки,	0	4 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа отрицательная	3 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
	6- n X 10 <sup>8</sup> 4- n X 10 <sup>7</sup> 5-n X 10 <sup>6</sup> 4-n X 10 <sup>5</sup> 1-E.coli> 10 <sup>3</sup> 1- Гр-п, нефермент 1x103	10->10 <sup>3</sup> - Candida 2-3 X 10 <sup>3</sup> - Candida 8-0	8-n X 10 <sup>3</sup> 3->10 <sup>3</sup> 2-nx10 <sup>4</sup> 2-nx10 <sup>5</sup> 5-0	1>10 <sup>3</sup> 1-nx10 <sup>3</sup> 5-nx10 <sup>5</sup> 10-nx10 <sup>6</sup> 2-nx10 <sup>7</sup> 1- nx10 <sup>8</sup>
21	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, микрококки	0	0	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки
22	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, гемолиз+
23	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки

24	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
25	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки, грамотрицательные кокки	3 X 10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
26	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>4</sup>	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
27	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки
28	5 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки 1 X 10 <sup>3</sup> Грамотрицательные палочки, неферментирую	0	5 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа +	5 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки
29	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, стафилококки, дрожжи	3 X 10 <sup>3</sup> -дрожжи	1 X 10 <sup>4</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, стафилококки
30	1 X 10 <sup>6</sup>	1 X 10 <sup>3</sup> C.albicans	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
31	5 X 10 <sup>5</sup>	1 X 10 <sup>5</sup> C.albicans	3 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки лецитиназа -	3 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки
32	5 X 10 <sup>6</sup>	> 10 <sup>3</sup> C.albicans	5 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки лецитиназа -	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки стафилококки
33	5 X 10 <sup>7</sup>	3 X 10 <sup>3</sup> C.glabrata	3 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки лецитиназа +	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки
34	5 X 10 <sup>6</sup>	> 10 <sup>3</sup> C.albicans	0	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки
35	1 X 10 <sup>6</sup> 5 X 10 <sup>4</sup> Грамотрицательные палочки (E.coli)	0	1 X 10 <sup>5</sup> стафилококки, лейцитиназа-	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, стафилококки
36	1 X 10 <sup>6</sup>	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
37	1 X 10 <sup>9</sup>	1 X 10 <sup>5</sup> C.albicans	3 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки лецитиназа +	1 X 10 <sup>7</sup> Стрептококки
38	5 X 10 <sup>6</sup>	0	0	5 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки
39	5 X 10 <sup>6</sup>	0	>10 <sup>3</sup> Стафилококки лецитиназа +	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки
40	5 X 10 <sup>7</sup>	0	3 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки лецитиназа +	5 X 10 <sup>7</sup> Стрептококки
	1-nx10 <sup>5</sup> 10- nx10 <sup>6</sup>	7-0 5->10 <sup>3</sup> - Candida	<b>Staphylococcus</b> <b>spp</b>	1-n X 10 <sup>3</sup> 4- n X 10 <sup>5</sup>

	4- nx10 <sup>7</sup> 4-nx10 <sup>8</sup> 1- nx10 <sup>9</sup> 1-5 X 10 <sup>4</sup> Грамотрицательные палочки (E.coli 1--1 X 10 <sup>3</sup> Грамотрицательные палочки, неферментирую	1-3 X 10 <sup>3</sup> - Candida 1-3 X 10 <sup>3</sup> - дрожжи 3-n X 10 <sup>3</sup> C.albicans 2-> 10 <sup>3</sup> C.albicans 1-3 X 10 <sup>3</sup> C.glabrata	5-0 2->10 <sup>3</sup> 10-nx 10 <sup>3</sup> 2-n X 10 <sup>4</sup> 1-n X 10 <sup>5</sup>	9- n X 10 <sup>6</sup> 5- n X 10 <sup>7</sup> 1- n X 10 <sup>8</sup>
41	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки
42	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
43	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
44	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, микрококки,	>10 <sup>3</sup> - Candida	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки,
45	5 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>5</sup>
46	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
47	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки, граммотрицательные кокки	3 X 10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
48	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>4</sup>	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
49	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, гемолиз+
50	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
51	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
52	3 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки	0	3 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	3 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, гемолиз+ и гемолиз- стрептококки
53	5 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>5</sup>
54	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	5 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
55	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки	0	> 10 <sup>3</sup> Лецитиназа +	3 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки,

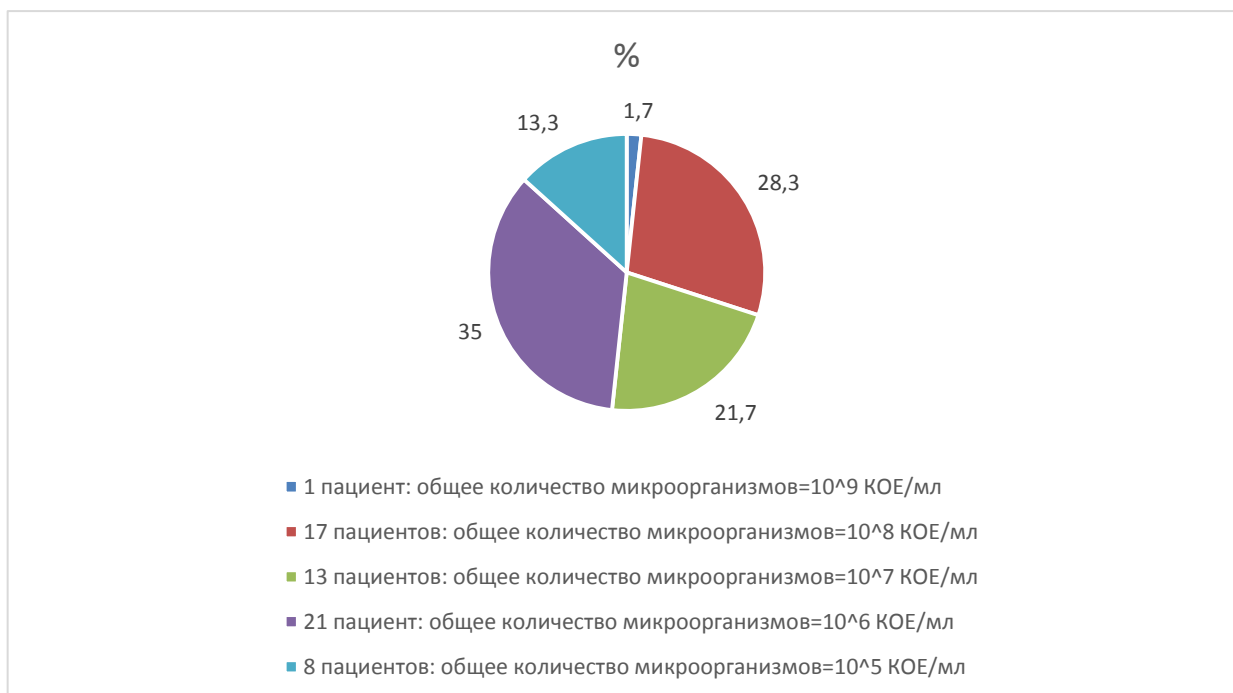


	> 10 <sup>3</sup> Грамотрицательные палочки (E.coli)			стрептококки
56	5 X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	>10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, гемолиз+
57	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>4</sup>	5 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
58	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, стафилококки, дрожжи	3 X 10 <sup>3</sup> -дрожжи	1 X 10 <sup>4</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>8</sup> Стрептококки, стафилококки
59	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки, микрококки	>10 <sup>3</sup> КОЕ/мл.	0	>10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
60	1 X 10 <sup>6</sup>	1 X 10 <sup>3</sup> C.albicans	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
	3-n X 10 <sup>5</sup> 7-n X 10 <sup>6</sup> 4-n X 10 <sup>7</sup> 6-n X 10 <sup>8</sup> 1-> 10 <sup>3</sup> (E.coli)	15->10 <sup>3</sup> - Candida 1-3 X 10 <sup>3</sup> - Candida 1-n X 10 <sup>3</sup> C.albicans 1-3 X 10 <sup>3</sup> - дрожжи 2-0	3-0 5->10 <sup>3</sup> 9-n X 10 <sup>3</sup> 3-n X 10 <sup>4</sup>	1->10 <sup>3</sup> 1-n X 10 <sup>3</sup> 8-n X 10 <sup>5</sup> 8-n X 10 <sup>6</sup> 1-n X 10 <sup>7</sup> 1-n X 10 <sup>8</sup>
Итого	1-10 <sup>9</sup> 17-10 <sup>8</sup> 13-10 <sup>7</sup> 21-10 <sup>6</sup> 8-10 <sup>5</sup>	40 C.albicans ( МЧ 7 3 X 10 <sup>3</sup> ) 1 -1 X 10 <sup>3</sup> 2-1 X 10 <sup>5</sup> >10 <sup>3</sup> -30 1C.glabrata 2-дрожжи 3-C.albicans 37-Candida 1- 10 <sup>3</sup> 2- 10 <sup>5</sup> 30->10 <sup>3</sup> 17-0	27 – ЛВТ- 14-ЛВТ+ 13-0 6-Staphylococcus spp 47- Staphylococcus spp 13-0 27-10 <sup>3</sup> 7-10 <sup>3</sup> 3-10 <sup>5</sup> 10->10 <sup>3</sup> 13-0	54- Стрептококки 27-10 <sup>6</sup> 17-10 <sup>5</sup> 3-10 <sup>8</sup> 8-10 <sup>7</sup> 3- 10 <sup>3</sup> 2->10 <sup>3</sup>

**Таблица 5** – Показатели общего количества микроорганизмов у пациентов до лечения

№	N	(КОЕ / мл)	%
1	1	10 <sup>9</sup>	1,7
2	17	10 <sup>8</sup>	28,3

3	13	$10^7$	21,7
4	21	$10^6$	35
5	8	$10^5$	13,3



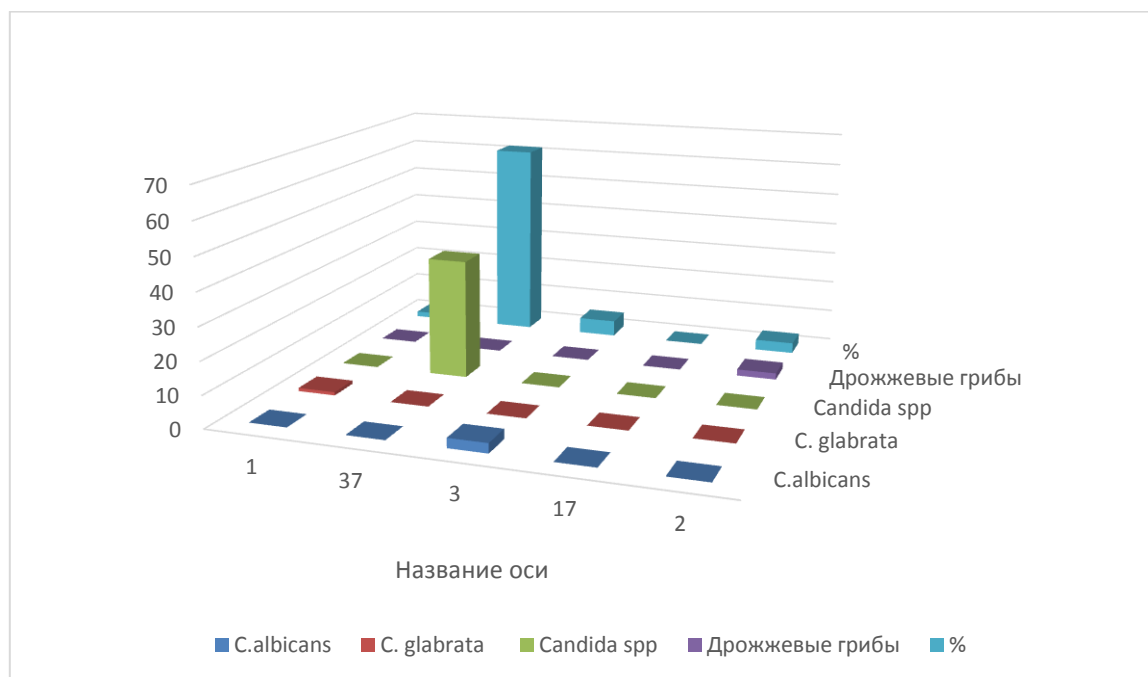
**Рисунок 1** – Показатели общего количества микроорганизмов у пациентов до лечения

Общее количество микроорганизмов: у 1 пациента-  $10^9$  КОЕ / мл, что составляет 1,7 %, от общего числа пациентов, у 17 пациентов (28,3%) –  $10^8$  КОЕ / мл, у 13 пациентов (21,7%) –  $10^7$  КОЕ / мл, у 21 (35%) –  $10^6$  КОЕ / мл, у 8 пациентов (13,3%) –  $10^5$  КОЕ / мл.

Показатели грибковой микрофлоры следующие: у 1 пациента выделена *S. glabrata*, что составляет (1,7 %) от общего количества пациентов, 37 пациентов – *Candida spp* (61,7%), 3 пациента - *C. albicans* (5%), у 17 пациентов отсутствовала грибковая микрофлора, (28,3%), 2 пациента имели дрожжевые грибы (3,3%) (Таблица 6, рисунок 2).

**Таблица 6 – Показатели грибковой микрофлоры у пациентов до лечения**

№	N	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>Candida spp</i>	Дрожжевые грибы	%
1	1	-	+	-	-	1,7
2	37	-	-	+	-	61,7
3	3	+	-	-	-	5
4	17	-	-	-	-	28,3
5	2	-	-		+	3,3



**Рисунок 2 – Показатели грибковой микрофлоры у пациентов до лечения**

При оценке степени микробной обсемененности ротовой жидкости (по интенсивности роста на плотной питательной среде) общее количество

грибковой микрофлоры составило: у 7 пациентов (11,7%)  $3 \times 10^3$  КОЕ / мл; у 1 пациента (1,7%) –  $1 \times 10^3$  КОЕ / мл; у 2 пациентов (3,3%) –  $\times 10^5$  КОЕ /мл; у 30 пациентов (50%) с общим количеством микроорганизмов  $>10^3$ КОЕ / мл.

Микроорганизмы семейства Micrococcaceae, род Staphylococcus были выделены у 27 (45%) пациентов. Staphylococcus spp, которые не обладают лецитовителлазной активностью. У 14 (28,3%) пациентов были выявлены Staphylococcus spp, которые обладают лецитовителлазной активностью. У 13 пациентов 9 (21,7%) отсутствовали микроорганизмы семейства Micrococcaceae, род Staphylococcus, у 6 (10%) пациентов выделены Staphylococcus spp.

У 2 (3,3%) пациентов выделена E. coli  $> 10^3$  КОЕ / мл, E. coli  $5 \times 10^4$  КОЕ/мл выделена у 1 пациента (1,7%), у 2 пациентов (3,3%) выделены неферментирующие Gr- палочки  $1 \times 10^3$  КОЕ/ мл. Выделенные микроорганизмы из семейства Streptococcaceae, род Streptococcus, у всех 60 пациентов являлись представителями нормальной микрофлоры (таблица 6) .

**Таблица 6** – Показатели микроорганизмов семейства Micrococcaceae, род Staphylococcus, у пациентов до лечения

№	N	Staphylococcus spp (не обладают лецитовителлазной активностью)	Staphylococcus spp (обладают лецитовителлазной активностью)	Staphylococcuspp	%
1	27	+	-	-	45
2	14	-	+	-	28,3
3	13	-	-	-	21,7
4	6	-	-	+	10

### 3.2. Результаты микробиологического исследования через месяц после лечения: общая характеристика

Второй этап исследования проводился через месяц после лечения. В результате проведенного бактериологического исследования после лечения были получены следующие результаты (таблица 7).

**Таблица 7** – Микробный пейзаж у пациентов после проведенного лечения

№	Общее количество/КОЕ	Грибы	Стафилококки	Стрептококки
1	1 X 10 <sup>5</sup> - стрептококки -грам+ палочки в цепочку	0	0	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
2	1 X 10 <sup>8</sup> Стафилококки, стрептококки, грамотрицательные кокки	3 X 10 <sup>3</sup> - Candida	5 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
3	1X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
4	1 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	0	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	2,5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки
5	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки	0	3 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	1 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
6	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	3 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки гемолиз+
7	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки,
8	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки,
9	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки,
10	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки стрептококки,	0	1 X 10 <sup>5</sup>	1 X 10 <sup>3</sup>

	микрококки			
11	2 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки стрептококки, микрококки,	0	1 X 10 <sup>3</sup>	1 X 10 <sup>6</sup>
12	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки, дрожжи	3 X 10 <sup>3</sup> - Candida	1 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
13	3 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки	0	3 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа +	2 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки, стрептококки
14	1 X 10 <sup>5</sup> - стрептококки -грам+ палочки в цепочку	0	0	1 X 10 <sup>5</sup>
15	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки, микрококки,	0	0	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки,
16	1X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
17	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки, стафилококки,	0	1 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>3</sup> Стрептококки, стафилококки
18	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
19	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки, микрококки	0	0	>10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
20	1 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки стрептококки,	0	2 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа отрицательная	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
	5-н x 10 <sup>3</sup> 6-н x 10 <sup>5</sup> 4- н x 10 <sup>6</sup> 4-н x 10 <sup>7</sup> 1- н x 10 <sup>8</sup>	17-0 1->10 <sup>3</sup> - Candida 2-н X 10 <sup>3</sup> - Candida	10-0 9-н x 10 <sup>3</sup> 1-н x 10 <sup>5</sup>	1- >10 <sup>3</sup> 7- н x10 <sup>3</sup> 3-н x 10 <sup>5</sup> 7- нx10 <sup>6</sup> 2- нx10 <sup>7</sup>
21	3X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, микрококки	0	0	3X 10 <sup>6</sup> Стрептококки
22	1X 10 <sup>7</sup>	0	0	1 X 10 <sup>5</sup>

	- КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки			Стрептококки, гемолиз+
23	$1 \times 10^7$ - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	$1 \times 10^5$ Стрептококки, гемолиз+
24	$3 \times 10^5$ Стафилококки, стрептококки	0	$3 \times 10^3$ лецитиназа положит.	$3 \times 10^7$ Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
25	$5 \times 10^6$ Гр+ кокки, одиночные, - стрептококки	$>10^3$ - Candida	0	$1 \times 10^5$
26	$5 \times 10^6$ Стафилококки, стрептококки	$>10^3$ - Candida	$3 \times 10^3$ лецитиназа отриц.	$1 \times 10^6$ Стрептококки, стафилококки гемолиз+
27	$5 \times 10^5$ - стрептококки -грам+ палочки в цепочку	0	0	$5 \times 10^5$
28	$3 \times 10^7$ Стафилококки, стрептококки $1 \times 10^3$ Грамотрицательные палочки, неферментирую	0	$3 \times 10^3$ Лецитиназа +	$2 \times 10^7$ Стафилококки, стрептококки
29	$1 \times 10^6$ Стрептококки, стафилококки, дрожжи	$1 \times 10^3$ - дрожжи	$1 \times 10^3$ Лецитиназа отрицательные	$1 \times 10^6$ Стрептококки, стафилококки
30	$1 \times 10^6$	0	0	$1 \times 10^6$ Стрептококки, стафилококки
31	$1 \times 10^5$	$> 10^3$ C.albicans	0	$1 \times 10^5$ Стрептококки, стафилококки
32	$5 \times 10^3$	$> 10^3$ C.albicans	0	$5 \times 10^3$ Стрептококки
33	$1 \times 10^6$	$3 \times 10^3$ C.glabrata	$>10^3$ Стафилококки лецитиназа +	$1 \times 10^6$ Стафилококки, стрептококки
34	$1 \times 10^6$	$> 10^3$ C.albicans	0	$1 \times 10^6$ Стрептококки
35	$1 \times 10^6$ $5 \times 10^4$ Грамотрицательные палочки (E.coli)	0	$3 \times 10^3$ стафилококки, лецитиназа -	$1 \times 10^6$ Стрептококки, стафилококки
36	$1 \times 10^3$	0	0	$1 \times 10^3$ Стрептококки

37	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^3$ C.albicans	$1 \times 10^3$ Стафилококки лецитиназа +	$1 \times 10^3$ Стрептококки
38	$5 \times 10^6$	0	0	$1 \times 10^5$ Стрептококки
39	$5 \times 10^6$	0	0	$5 \times 10^6$ Стрептококки
40	$1 \times 10^7$	0	$1 \times 10^3$ Стафилококки лецитиназа +	$1 \times 10^7$ Стрептококки, Стафилококки
	3- n x $10^3$ 3- n x $10^5$ 10- n x $10^6$ 4-n x $10^7$  $5 \times 10^4$ Грамотрицательные палочки (E.coli) $1 \times 10^3$ Грамотрицательные палочки, неферментирую	12-0 1-n x $10^3$ C.albicans 3- $>10^3$ C.albicans 2- $>10^3$ - Candida 1-n x $10^3$ - дрожжи 1-nx $10^3$ C.glabrata	12-0 7-n x $10^3$ 1- $>10^3$	3-nx $10^3$ 3- nx $10^7$ 8-nx $10^6$ 6-nx $10^5$
41	$5 \times 10^5$ - стрептококки -грам+ палочки в цепочку	0	0	$5 \times 10^5$
42	$1 \times 10^5$ Стафилококки, стрептококки	0	$3 \times 10^3$ лецитиназа положит.	$1 \times 10^7$ Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
43	$3 \times 10^5$ Стафилококки, стрептококки	0	$3 \times 10^3$ лецитиназа положит.	$3 \times 10^7$ Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
44	$1 \times 10^3$ Стрептококки, микрококки,	0	0	$1 \times 10^3$ Стрептококки,
45	$1 \times 10^5$ - стрептококки -грам+ палочки в цепочку	0	0	$1 \times 10^5$ Стафилококки, стрептококки
46	$1 \times 10^5$ Стафилококки, стрептококки	0	$3 \times 10^3$ лецитиназа положит.	$1 \times 10^7$ Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
47	$5 \times 10^6$ Гр+ кокки, одиночные, - стрептококки	$>10^3$ - Candida	0	$1 \times 10^5$
48	$5 \times 10^6$ Стафилококки, стрептококки	$>10^3$ - Candida	$3 \times 10^3$ лецитиназа отриц.	$1 \times 10^6$ Стрептококки, стафилококки гемолиз+



49	1X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
50	1X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, гемолиз+
51	1X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, гемолиз+
52	1 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	0	1 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	2,5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки
53	1 X 10 <sup>5</sup> - стрептококки -грам+ палочки в цепочку	0	0	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки
54	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки	0	3 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа положит.	1 X 10 <sup>7</sup> Стафилококки: гемолиз+ и гемолиз-, стрептококки
55	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки > 10 <sup>3</sup> Грамотрицательные палочки (E.coli)	0	0	1 X 10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
56	1X 10 <sup>7</sup> - КоккиГр+, одиночные мелкие, - стрептококки	0	0	1 X 10 <sup>5</sup> Стрептококки, гемолиз+
57	5 X 10 <sup>6</sup> Стафилококки, стрептококки	>10 <sup>3</sup> - Candida	3 X 10 <sup>3</sup> лецитиназа отриц.	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки гемолиз+
58	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки, дрожжи	1 X 10 <sup>3</sup> - дрожжи	1 X 10 <sup>3</sup> Лецитиназа отрицательные	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
59	1 X 10 <sup>5</sup> Стафилококки, стрептококки, микрোকки	0	0	>10 <sup>3</sup> Стафилококки, стрептококки
60	1 X 10 <sup>6</sup>	0	0	1 X 10 <sup>6</sup> Стрептококки, стафилококки
	9-nx10 <sup>5</sup> 1-n x 10 <sup>3</sup> 6-n x 10 <sup>6</sup> 4 - n x 10 <sup>7</sup>	16-0 3->10 <sup>3</sup> - Candida 1-nx 10 <sup>3</sup> - дрожжи	12-0 8-n x 10 <sup>3</sup>	1->10 <sup>3</sup> 2-nx10 <sup>3</sup> 6-nx10 <sup>5</sup> 7-nx10 <sup>6</sup> 4- nx10 <sup>7</sup>

Итого		6 > 10 <sup>3</sup> - Candida 1-3 X 10 <sup>3</sup> - Candida 1-3 X 10 <sup>3</sup> C.glabrata 1-1 X 10 <sup>3</sup> C.albicans 2- > 10 <sup>3</sup> C.albicans 3-1 X 10 <sup>3</sup> - дрожжи 46-0	33-0 14-3 X 10 <sup>3</sup> 1-5x10 <sup>3</sup> 1-1 X 10 <sup>5</sup> 9-1 X 10 <sup>3</sup>  1-2 X 10 <sup>3</sup> 1- >10 <sup>3</sup>	
-------	--	--	---	--

**Таблица 8 – Сравнительная таблица микробиологических показателей до и после применения лечения**

<b>До лечения рапой и мож.маслом</b>				
<b>1 группа (№1-20)</b>	<b>Общее количество/КОЕ</b>	<b>Грибы</b>	<b>Стафилококки</b>	<b>Стрептококки</b>
	6- n X 10 <sup>8</sup> 4- n X 10 <sup>7</sup> 5-n X 10 <sup>6</sup> 4-n X 10 <sup>5</sup> 1-E. coli > 10 <sup>3</sup> 1- Гр-п, нефермент 1x10 <sup>3</sup>	10->10 <sup>3</sup> - Candida 2-3 X 10 <sup>3</sup> - Candida 8-0	8-n X 10 <sup>3</sup> 3->10 <sup>3</sup> 2-nx10 <sup>4</sup> 2-nx10 <sup>5</sup> 5-0	1>10 <sup>3</sup> 1-nx10 <sup>3</sup>  5-nx10 <sup>5</sup> 10-nx10 <sup>6</sup> 2-nx10 <sup>7</sup> 1- nx10 <sup>8</sup>
<b>После лечения рапой и мож.маслом</b>				
1 группа (№1-20)	5-nx 10 <sup>3</sup> 6-nx 10 <sup>5</sup> 4-nx 10 <sup>6</sup> 4-nx 10 <sup>7</sup> 1-nx 10 <sup>8</sup>	17-0 1->10 <sup>3</sup> - Candida 2-n X 10 <sup>3</sup> - Candida	10-0 9-n x 10 <sup>3</sup> 1-n x 10 <sup>5</sup>	1- >10 <sup>3</sup> 7- n x 10 <sup>3</sup> 3-n x 10 <sup>5</sup> 7- nx10 <sup>6</sup> 2- nx10 <sup>7</sup>
<b>Выводы:</b>	ОМЧ незначительно снизилось. Отсутствует контаминация Гр-флорой, грамотрицательные неферментирующие не выделены	У 9 пациентов полость рта санирована полностью, снизилось количество контаминированных пациентов грибами рода Candida с 12 до 3.	Санирована полость рта у 5 пациентов. Уменьшилось микробное число у 3-х пациентов.	Уменьшилось микробное число у 6 пациентов .
<b>До лечения рапой</b>				
<b>2 группа (№21-40)</b>	<b>Общее количество/КОЕ</b>	<b>Грибы</b>	<b>Стафилококки</b>	<b>Стрептококки</b>
	1-nx10 <sup>5</sup> 10- nx10 <sup>6</sup>	7-0 5->10 <sup>3</sup> - Candida	<b>Staphylococcus spp</b>	1-n X 10 <sup>3</sup> 4- n X 10 <sup>5</sup>

	4- nх10 <sup>7</sup> 4- nх10 <sup>8</sup> 1- nх10 <sup>9</sup> 1-5 X 10 <sup>4</sup> Грамотрицательные палочки (E.coli) 1--1 X 10 <sup>3</sup>  Грамотрицательные палочки, ферментирующие	1-3 X 10 <sup>3</sup> - Candida 1-3 X 10 <sup>3</sup> - дрожжи 3- n x 10 <sup>3</sup> C.albicans 2->10 <sup>3</sup> C.albicans 1-3 x 10 <sup>3</sup> C.glabrata	5-0 2->10 <sup>3</sup> 10- nх 10 <sup>3</sup> 2- n X 10 <sup>4</sup> 1- n X 10 <sup>5</sup>	9- n X 10 <sup>6</sup> 5- n X 10 <sup>7</sup> 1- n X 10 <sup>8</sup>
<b>После лечения рапой</b>				
2 группа (№21-40)	3- nх 10 <sup>3</sup> 3- nх 10 <sup>5</sup> 10- nх 10 <sup>6</sup> 4- nх 10 <sup>7</sup> Отсутствует контаминация Гр- флорой, граммотрицательные неферментирующие не выделены	12-0 1- n x 10 <sup>3</sup> C.albicans 3- >10 <sup>3</sup> C.albicans 2- >10 <sup>3</sup> - Candida 1- n x 10 <sup>3</sup> - дрожжи 1- nх 10 <sup>3</sup> C.glabrata	12-0 8- n x 10 <sup>3</sup> 1- >10 <sup>3</sup>	3- nх 10 <sup>3</sup> 3- nх 10 <sup>7</sup> 8- nх 10 <sup>6</sup> 6- nх 10 <sup>5</sup>
<b>Выводы</b>	Отсутствует контаминация Гр- флорой, граммотрицательные неферментирующие не выделены. Значительно снизилось микробное число у 8 пациентов. (с 20 до 12)	Санирована полость рта от грибов рода Candida у 5 пациентов. Снизилось количество пациентов, контаминированных грибами рода Candida с 12 до 7.	Санирована полость рта от контаминации <b>Staphylococcus spp у всех пациентов.</b>	Санирована полость рта у 2 пациентов.
<b>До лечения хлоргексидином</b>				
3 группа (№41-60)	<b>Общее количество/КОЕ</b>	<b>Грибы</b>	<b>Стафилококки</b>	<b>Стрептококки</b>
	3- n X 10 <sup>5</sup> <b>7- n X 10<sup>6</sup></b> <b>4- n X 10<sup>7</sup></b> 6- n X 10 <sup>8</sup> <b>1-&gt; 10<sup>3</sup></b> <b>(E.coli)</b>	<b>15-&gt;10<sup>3</sup> - Candida</b> <b>1-3 X 10<sup>3</sup> - Candida</b> <b>1- n X 10<sup>3</sup> C.albicans</b> 1-3 X 10 <sup>3</sup> - дрожжи 2-0	<b>3-0</b> <b>5-&gt;10<sup>3</sup></b> <b>9- n X 10<sup>3</sup></b> 3- n X 10 <sup>4</sup>	1->10 <sup>3</sup> <b>1- n X 10<sup>3</sup></b> <b>8- n X 10<sup>5</sup></b> <b>8- n X 10<sup>6</sup></b> <b>1- n X 10<sup>7</sup></b> <b>1- n X 10<sup>8</sup></b>
<b>После лечения хлоргексидином</b>				
3 группа (№41-60)	<b>9- nх10<sup>5</sup></b> 1- n x 10 <sup>3</sup> <b>6- n x 10<sup>6</sup></b> <b>4 - n x 10<sup>7</sup></b>	<b>16-0</b> <b>3-&gt;10<sup>3</sup> - Candida</b> 1- nх 10 <sup>3</sup> - дрожжи	<b>12-0</b> <b>8- n x 10<sup>3</sup></b>	<b>1-&gt;10<sup>3</sup></b> <b>2- nх10<sup>3</sup></b> <b>6- nх10<sup>5</sup></b> <b>7- nх10<sup>6</sup></b> <b>4- nх10<sup>7</sup></b>
<b>Выводы</b>	Отсутствует	Полностью	Санирована	

	контаминация Гр-флорой, снизилось микробное число у одного обследуемого.	санирована полость рта от контаминации грибами рода Candida у 14 пациентов.	полость рта от контаминации <b>Staphylococcus spp у 9 пациентов и уменьшилось с МЧ у 3-х пациентов.</b>	
--	--	---	---	--

### 3.3. Результаты микробиологического исследования I группы через месяц после лечения

После лечения пациентов I группы (полоскание рта раствором рапы и аппликации можжевелевого масла), на 25% уменьшилось количество пациентов с высокой степенью микробной обсемененности ( $n \times 10^8$  КОЕ/мл). Число пациентов с общим количеством микроорганизмов  $n \times 10^7$  КОЕ/мл не изменилось и составило 20 % от общего количества. Количество пациентов с общим количеством микроорганизмов  $n \times 10^6$  КОЕ/мл уменьшилось на 5%. Количество пациентов с общим количеством микроорганизмов  $n \times 10^5$  КОЕ/мл увеличилось на 10%, а количество пациентов с  $n \times 10^3$  КОЕ/мл увеличилось на 20% (таблица 9).

**Таблица 9** – Сравнительная характеристика общего количества микроорганизмов I группы пациентов до и после лечения (рапой и можжевелевым маслом)

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
До лечения I группа (n = 20)				100
1	До лечения	6	$n \times 10^8$	30
2	До лечения	4	$n \times 10^7$	20
3	До лечения	5	$n \times 10^6$	25
4	До лечения	4	$n \times 10^5$	20
4	До лечения	1	$1 \times 10^3$	5

После лечения (n = 20)				100
1	После лечения	5	$n \times 10^3$	25
2	После лечения	6	$n \times 10^5$	30
3	После лечения	4	$n \times 10^6$	20
4	После лечения	4	$n \times 10^7$	20
5	После лечения	1	$n \times 10^8$	5

Также после проведенного лечения отмечается отсутствие контаминации грамотрицательной микрофлорой и грамотрицательными неферментирующими микроорганизмами (таблица 10, 11).

**Таблица 10** – Сравнительная характеристика показателей грамотрицательной микрофлоры I группы пациентов до и после лечения (рапой и можжевелевым маслом)

Группа	N	(КОЕ / мл)	E.coli	%
До лечения	1	$> 10^3$	1	5
После лечения	1	0	0	0

**Таблица 11** – Сравнительная характеристика показателей неферментирующей грамотрицательной микрофлоры I группы пациентов до и после лечения (рапой и можжевелевым маслом)

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	Неферм. Гр-	%
1	До лечения	1	$1 \times 10^3$	1	5
2	После лечения	1	0	0	0

У 9 (45%) пациентов полость рта санирована от грибковой микрофлоры полностью, количество пациентов, контаминированных грибами рода *Candida*, снизилось с 12 (60%) до 3 (15%); число пациентов с общим количеством микроорганизмов  $n \times 10^3$  КОЕ/мл не изменилось и составило 10% от общего числа (таблица 12).

**Таблица 12** – Сравнительная характеристика показателей грибковой микрофлоры I группы пациентов до и после лечения (рапой и можжевелевым маслом)

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
<b>До лечения I группа (n = 20)</b>				100
1	До лечения	10	$>10^3$	50
2	До лечения	2	$3 \times 10^3$	10
3	До лечения	8	0	40
<b>После лечения I группа (n = 20)</b>				100
1	После лечения	1	$>10^3$	5
2	После лечения	2	$n \times 10^3$	10
3	После лечения	17	0	85

У 5 пациентов (25%) ротовая полость санирована от микроорганизмов семейства *Micrococaceae*, род *Staphylococcus*. Количество пациентов с общим числом микроорганизмов  $n \times 10^3$  КОЕ / мл увеличилось на 5 %. Пациенты с общим количеством микроорганизмов  $n > 10^3$  КОЕ / мл до начала лечения санированы, что составило 15% от общего количества; у пациентов со степенью микробной обсемененности  $n \times 10^4$  КОЕ / мл до начала лечения микрофлора семейства *Micrococaceae*, санирована. На 5% уменьшилось пациентов с общим

количеством микроорганизмов  $n \times 10^5$  КОЕ / мл (таблица 13).

**Таблица 13** – Сравнительная характеристика показателей микроорганизмов Micrococcaceae, (Staphylococcus spp) I группы пациентов до и после лечения (рапой и можжевелевым маслом)

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
До лечения <b>1 группа (№ 1-20)</b>				100
1	До лечения	8	$n \times 10^3$	40
2	До лечения	3	$>10^3$	15
3	До лечения	2	$n \times 10^4$	10
4	До лечения	2	$n \times 10^5$	10
5	До лечения	5	0	25
После лечения <b>1 группа (№ 1-20)</b>				100
1	После лечения	10	0	50
2	После лечения	9	$n \times 10^3$	45
3	После лечения	1	$n \times 10^5$	5

### **3.4. Результаты микробиологического исследования II группы через месяц после лечения**

После лечения пациентов 2 группы, с применением раствора рапы Сакского озера, общее количество микроорганизмов снизилось у 8 пациентов (40%), у 4 пациентов с общим количеством микроорганизмов  $n \times 10^8$  КОЕ/мл микробная обсемененность снизилась на 20 % от общего количества, у 1 пациента  $n \times 10^9$  КОЕ/мл микробная обсемененность снизилась на 5 % (таблица 14).

**Таблица 14** – Сравнительная характеристика показателей общего количества микроорганизмов 2 группы пациентов до и после лечения

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
До лечения рапой II группа (n = 40)				100
1	До лечения рапой	1	$n \times 10^5$	5
2	До лечения рапой	10	$n \times 10^6$	50
3	До лечения рапой	4	$n \times 10^7$	20
4	До лечения рапой	4	$n \times 10^8$	20
5	До лечения рапой	1	$n \times 10^9$	5
После лечения рапой II группа (n = 40)				100
1	После лечения рапой	3	$n \times 10^3$	15
2	После лечения рапой	3	$n \times 10^5$	15
3	После лечения рапой	10	$n \times 10^6$	50
4	После лечения рапой	4	$n \times 10^7$	20

При проведении микробиологического исследования после лечения отмечено отсутствие роста грамотрицательной микрофлоры и грамотрицательными неферментирующими микроорганизмами (таблица 15, 16).

**Таблица 15** – Сравнительная характеристика показателей грамотрицательной микрофлоры II группы пациентов до и после лечения

Группа	N	(КОЕ / мл)	E.coli	%
До лечения рапой	1	$5 \times 10^4$	1	5
После лечения рапой	1	0	0	0



**Таблица 16** – Сравнительная характеристика показателей неферментирующей грамотрицательной микрофлоры 2 группы пациентов до и после лечения (рапой)

Группа	N	(КОЕ / мл)	Неферм, гр-	%
До лечения рапой	1	$1 \times 10^3$	1	5
После лечения рапой	1	0	0	0

При изучении особенностей роста грибковой микрофлоры после лечения рапой получены следующие результаты: у 5 пациентов (25%) рост грибов рода *Candida* не был обнаружен; грибковая микрофлора  $>10^3$  КОЕ / мл снизилась на 10 %, количество дрожжевых грибов до и после лечения не изменилось. Показатели роста *C.glabrata* у 1 пациента (5%) после лечения не изменились, *C.albicans*, ( $n \times 10^3$  КОЕ / мл) снизилось на 10 % (Таблица 17).

**Таблица 17** – Сравнительная характеристика показателей грибковой микрофлоры II группы пациентов до и после лечения

№	Группа	N	ОМЧ (КОЕ / мл)	<i>Candida</i> spp	Дрожжевые грибы	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	%
1	До лечения	7	0	0	0	0	0	35
2	До лечения	5	$>10^3$	5	0	0	0	25
3	До лечения	1	$3 \times 10^3$	1	0	0	0	5
4	До лечения	1	$3 \times 10^3$	0	1	0	0	5
5	До лечения	3	$n \times 10^3$	0	0	3	0	15
6	До лечения	2	$> 10^3$	0	0	2	0	10
7	До лечения	1	$3 \times 10^3$	0	0	0	1	5
После лечения								
1	После лечения	12	0	0	0	0	0	60

2	После лечения	1	$n \times 10^3$	0	0	1	0	5
3	После лечения	3	$> 10^3$	0	0	3	0	15
4	После лечения	2	$>10^3$	2	0	0	0	10
5	После лечения	1	$n \times 10^3$	0	1	0	0	5
6	После лечения	1	$n \times 10^3$	0	0	0	1	5

У 7 пациентов (35%) рост *Staphylococcus spp* после проведенного лечения не выявлен; *Staphylococcus spp* ( $n \times 10^3$  КОЕ / мл) у 3 пациентов (15%) снизилось на 15%; у 2 пациентов (10%) *Staphylococcus spp* ( $n \times 10^4$  КОЕ / мл) снизилось на 10%; *Staphylococcus spp* ( $>10^3$  КОЕ / мл) снизилось на 5 % у 1 пациента (5%) (Таблица 18).

**Таблица 18** – Сравнительная характеристика показателей микроорганизмов семейства *Micrococaceae* II группы пациентов до и после лечения

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
1	До лечения	5	0	25
2	До лечения	2	$>10^3$	10
3	До лечения	10	$n \times 10^3$	50
4	До лечения	2	$n \times 10^4$	10
5	До лечения	1	$n \times 10^5$	5
После лечения рапой				
1	После лечения	12	0	60
2	После лечения	7	$n \times 10^3$	35
3	После лечения	1	$>10^3$	5

### 3.5. Результаты микробиологического исследования III группы через месяц после лечения

III группа пациентов проходила лечение хлоргексидином. Результаты микробиологического исследования через месяц после лечения свидетельствуют об отсутствии роста грамотрицательной микрофлоры (таблица 19).

**Таблица 19** – Сравнительная характеристика общего количества микроорганизмов III группы пациентов до и после лечения

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
До лечения хлоргексидином III группа (N = 20)				100
1	До лечения хлоргексидином	3	$n \times 10^5$	15
2	До лечения хлоргексидином	7	$n \times 10^6$	35
3	До лечения хлоргексидином	4	$n \times 10^7$	20
4	До лечения хлоргексидином	6	$n \times 10^8$	30
III группа (N = 20)				100
1	После лечения хлоргексидина	9	$n \times 10^5$	45
2	После лечения хлоргексидина	1	$n \times 10^3$	5
3	После лечения хлоргексидина.	6	$n \times 10^6$	30
4	После лечения хлоргексидина	4	$n \times 10^7$	20

Общее количество микроорганизмов ( $n \times 10^5$  КОЕ / мл) увеличилось на 30 %, на 5% снизилось общее количество микроорганизмов ( $n \times 10^6$  КОЕ/ мл) у 1 (5%) пациента, у 4 пациентов (20%) общее количество микроорганизмов ( $n \times 10^4$  КОЕ/мл) не изменилось. На 5% увеличилось общее количество

микроорганизмов ( $n \times 10^3$  КОЕ / мл) у 1 пациента (таблица 20).

**Таблица 20** – Сравнительная характеристика показателей грамотрицательной микрофлоры III группы пациентов до и после лечения

№	Группа	Количество пациентов	(КОЕ / мл)	E.coli	%
1	До лечения хлоргексидином	1	$> 10^3$	1	5
2	После лечения хлоргексидина	1	0	0	0

Общее число микроорганизмов, принадлежащих к грибковой микрофлоре и составляющих ( $>10^3$  КОЕ / мл) до начала лечения, снизилось на 60% у 12 пациентов. Рост *Candida spp* ( $3 \times 10^3$  КОЕ / мл) отсутствовал у 1 пациента (5%), рост *Candida spp* ( $n \times 10^3$  КОЕ / мл) также отсутствовал у 1 пациента (5%). Рост дрожжевых грибов ( $3 \times 10^3$  КОЕ / мл) подавлен у 1 пациента (5%). *S.albicans* ( $n \times 10^3$  КОЕ / мл) не выявлена у 1 пациента (5%). У 14 пациентов (70%) контаминация грибами рода *Candida* полностью отсутствовала (таблица 21).

**Таблица 21** – Сравнительная характеристика показателей грибковой микрофлоры III группы пациентов до и после лечения

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	<i>Candida spp</i>	Дрожжевые грибы	<i>S.albicans</i>	<i>S.glabrata</i>	%
До лечения хлоргексидином III группа (N = 20)								100
1	До лечения	15	$>10^3$	15	0	0	0	75
2	До лечения	1	$3 \times 10^3$	1	0	0	0	5
3	До лечения	1	$n \times 10^3$	0	0	1	0	5
4	До лечения	1	$3 \times 10^3$	0	1	0	0	5
5	До лечения	2	0	0	0	0	0	10

После лечения хлоргексидином III группа (N = 20)								100
1	После лечения	16	0	0	0	0	0	80
2	После лечения	3	$>10^3$	3	0	0	0	15
3	После лечения	1	$n \times 10^3$	0	1	0	0	5

Рост *Staphylococcus spp* не выявлен у 9 пациентов (45 %), у 5 пациентов (25%) с общим количеством микроорганизмов рода *Staphylococcus* ( $>10^3$  КОЕ / мл) ротовая полость санирована. Общее количество микроорганизмов рода *Staphylococcus* ( $n \times 10^3$  КОЕ / мл) снизилось на 5% у 1 пациента (таблица 22).

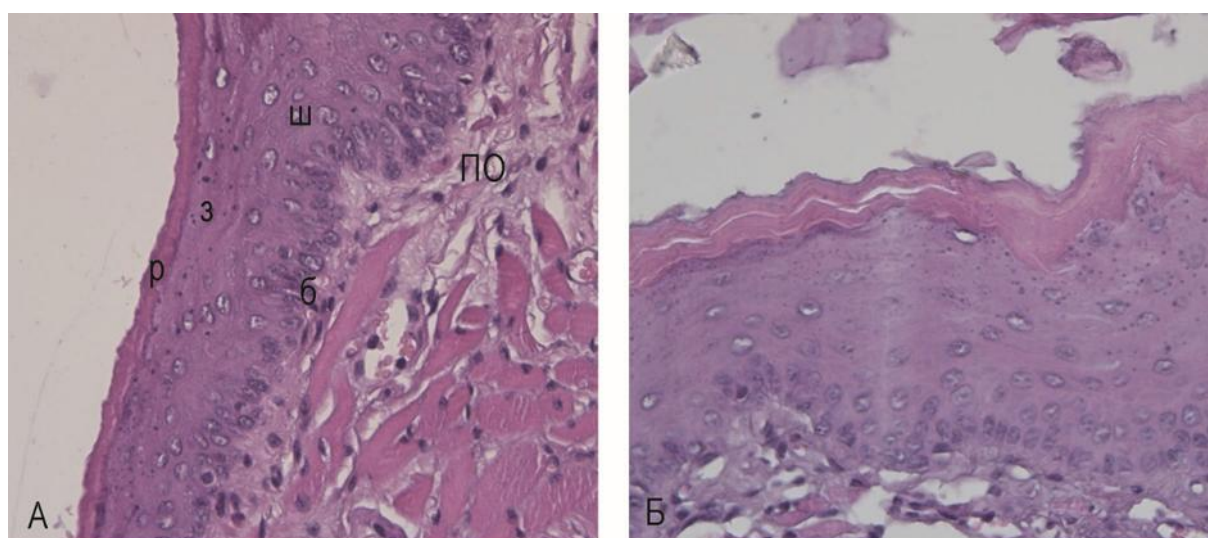
**Таблица 21** – Сравнительная характеристика показателей микроорганизмов семейства семейства *Micrococcaceae*, (*Staphylococcus spp*) III группы пациентов до и после лечения

№	Группа	N	(КОЕ / мл)	%
До лечения N = 20				100
1	До лечения	3	0	15
2	До лечения	5	$>10^3$	25
3	До лечения	9	$n \times 10^3$	45
4	До лечения	3	$n \times 10^4$	15
После лечения N=20				100
1	После лечения	12	0	60
2	После лечения	8	$n \times 10^3$	40

### 3.6. Результаты экспериментального исследования

На первом этапе эксперимента был произведен осмотр слизистых оболочек рта всех животных для исключения наличия признаков воспаления, не связанного с экспериментом. Установлено: патологические изменения не обнаружены, слизистая физиологической окраски, влажная, не кровоточит.

Затем было произведено заражение животных. После проведения гистологического исследования стало известно, что в активный воспалительный процесс вовлекается не только слизистая, но и мышечные волокна (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Слизистая оболочка щеки мышей (окраска: гематоксилин-эозин; увеличение 400х).

А – интактные животные

Б – болезнь без лечения на 30-е сутки;

ПО – подслизистая основа, б – базальный слой, ш – шиповатый слой, з – зернистый слой, р – роговой слой.

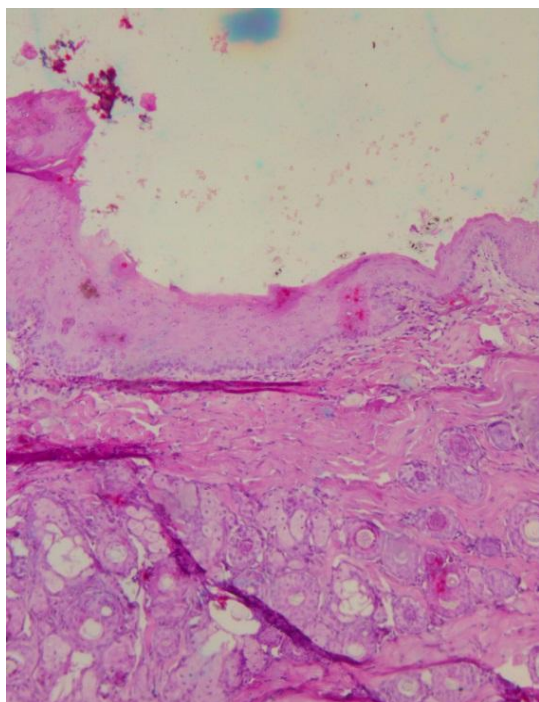
В щечной мышце ярко выражены признаки отека, переходящего в плазморрагию, вокруг мышечных волокон определяются массивные свободные пространства, которые разволокняют мышечную ткань и эндомизий. Цитологическая картина соскобов с язвенных поверхностей слизистой

оболочки у больных язвенным стоматитом соответствует таковой при неспецифическом воспалительном процессе

Гистологические препараты, изготовленные из десневых тканей здоровых животных, продемонстрировали: признаки повреждения эпителия отсутствуют, в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой встречаются отдельные лимфоциты, плазматические клетки и редкие макрофаги, очаги воспаления не выявлены.

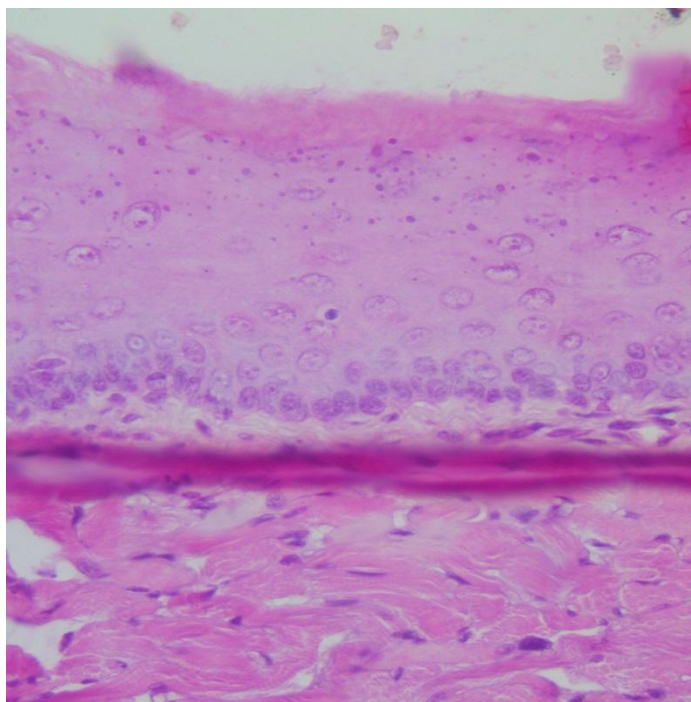
В начале заболевания определяются обилие бесструктурных масс, резкое преобладание нейтрофилов, в основном в состоянии распада, и эритроцитов (вследствие сильной кровоточивости). Во втором периоде заболевания, когда начинается заживление, наряду с распавшимися нейтрофилами появляются полноценные фагоцитирующие клетки, много макрофагов. В период начавшейся эпителизации обнаруживаются пласты молодых эпителиальных клеток.

На 5-е сутки эксперимента (через 4 дня после заражения) у всех мышей в ротовой полости была отмечена выраженная гиперемия, отёк слизистой оболочки десны. Примерно у половины опытных животных зафиксировано наличие очаговых поражений полости рта в виде афт и язв, а также петехий, вследствие разрушения поверхностных слоёв слизистой оболочки (что соответствует клиническими проявлениями вирусного стоматита у человека). Гистологически наблюдаются признаки воспаления и отека, так же сходные с гистологической картиной вирусного стоматита у людей (рисунок 4).



Щека на 5-е сутки

Увеличение x10



Щека на 5-е сутки

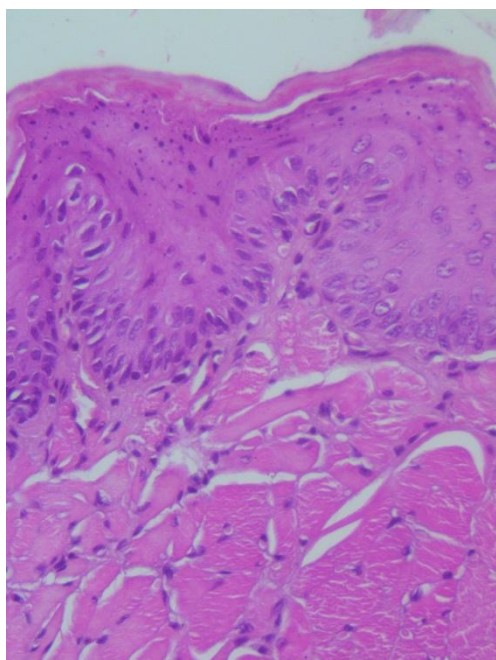
Увеличение x40

**Рисунок 4.** Гистологический срез слизистой щеки на 5-й день эксперимента (окрашивание: гематоксилин и эозин)

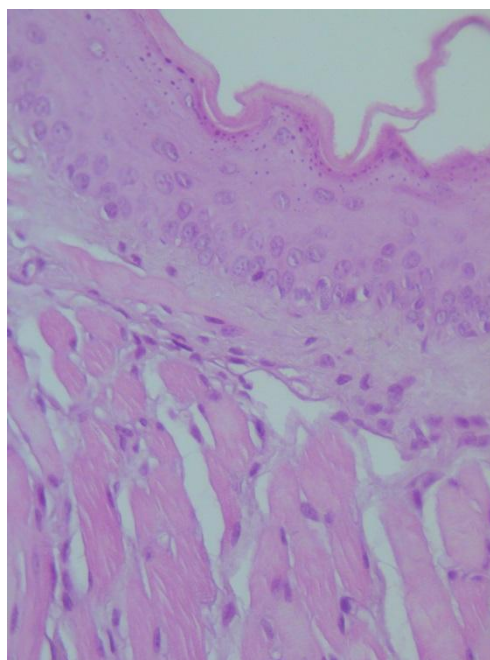
На гистологических микропрепаратах визуализируются разрозненные клетки поверхностного слоя эпителия и более глубоко лежащих его слоёв, а также разрушение клеток, лейкоцитарная инфильтрация подлежащих тканей и кровоизлияния. В поверхностных слоях шиповатого слоя определяются полости с ровными краями, что является признаком отека. Роговой слой резко истончен и частично расслоен, что говорит о наличии отека и чрезмерной десквамации поверхностных слоев. Базальная мембрана прослеживается частично. Подлежащая соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы характеризуется тем, что в непосредственной близости к эпителию наблюдается уменьшение плотности расположения клеточных элементов на фоне межклеточного вещества с элементами разволокнения за счет развития межклеточного отека и участками склерозирования коллагеновых волокон.



На 10-е сутки проведения лечебных мероприятий с использованием орошений полости рта раствором рапы по сравнению с таким же сроком наблюдения без коррекции в собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочке щеки отмечается более компактное расположение оксифильно окрашенных волокон и менее выраженный отек основного вещества. Среди кубических клеток базального слоя эпителия с базофильной цитоплазмой и овальными ядрами встречаются призматические эпителиоциты, у которых сохраняются перинуклеарный отек и пикнотически сморщенное ядро. Шиповатый слой представлен плотно расположенными полигональными клетками с цитоплазмой разной степени оксифилии и базофильным ядром. По мере перемещения клеток к поверхности форма ядер изменяется на уплощенно угловатую соответственно изменениям формы клеток, при этом отмечается дисперсное распределение хроматина в них. В эпителиоцитах прилежащих к роговому слою определяется небольшое количество базофильных гранул в цитоплазме. Роговой слой представлен гомогенной оксифильной массой с элементами десквамации (рисунок 5).



Щека на 10-е сутки после x40



Щека на 30-е сут x40

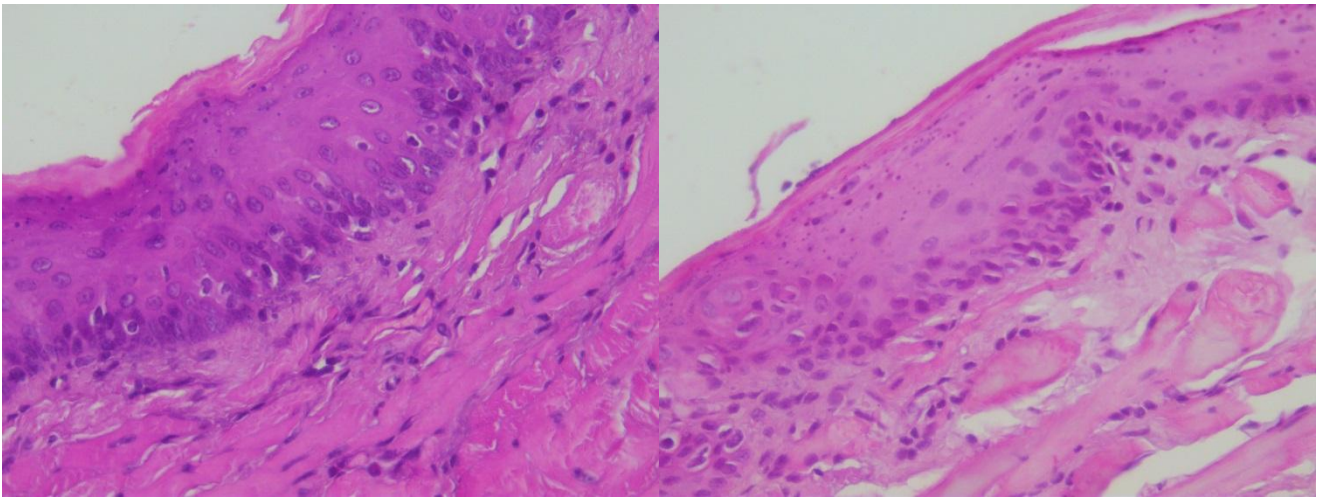
**Рисунок 5.** Морфологическая картина на 10-е и 30-е сутки после применения рапы (окрашивание: гематоксилин и эозин)

По сравнению с предыдущими наблюдениями отмечается уменьшение размеров клеток и повышение их структурированности как эпителиальной выстилки, в основном за счет шиповатого слоя, так и компонентов соединительной ткани, в основном за счет межклеточного вещества соединительной ткани, так и эпителия, что подтверждает снижение отека. Хотя дегенеративные изменения в эпителии еще достаточно хорошо визуализируются.

На 30-е сутки применения рапы в слизистой оболочке отмечается практически полное восстановление послойного строения эпителия: над кубическими клетки базального слоя с оформленным округлым ядром и оксифильной цитоплазмой расположены несколько слоев плотно уложенных полигональных клеток шиповатого слоя с оформленными овальными ядрами (рисунок 5).

Над зернистым слоем, состоящим из плоских плотно уложенных клеток со слабо базофильным ядром, располагается тонкий роговой слой с элементами десквамации. Собственная пластинка слизистой оболочки образует умеренно выраженные сосочки, которые вдаются в эпителий и представлена соединительной тканью, которая без видимых границ переходит в подслизистую основу. По сравнению с предыдущими наблюдениями можно предположить полное восстановление слизистой оболочки. Полученные данные гистологического исследования после проведения эксперимента говорят об его успешности что дало возможность рекомендовать применение разработанных схем лечения на людях.

Орошение полости рта раствором рапы привело к исчезновению отека, а также к уменьшению толщины слизистой оболочки, в первую очередь за счет уменьшения толщины шиповатого слоя. Добавление в рапу масла можжевельника оказало такой же эффект, однако больше за счет рогового слоя, вероятно сохраняя активную пролиферацию и замедляя процесс ороговения клеток (рисунок 6).



Щека 10-е сутки

Щека 30-е сутки

**Рисунок 6.** Морфологическая картина после применения рапы с можжевельным маслом на 10-е и 30-е сутки.

На 30-е сутки применения рапы в слизистой оболочке отмечается практически полное восстановление послойного строения эпителия: над кубическими клетки базального слоя с оформленным округлым ядром и оксифильной цитоплазмой расположены несколько слоев плотно уложенных полигональных клеток шиповатого слоя с оформленными овальными ядрами. Над зернистым слоем, состоящим из плоских плотно уложенных клеток со слабо базофильным ядром, располагается тонкий роговой слой с элементами десквамации.

По сравнению с предыдущими наблюдения можно предположить полное восстановление слизистой оболочки. Полученные данные гистологического исследования после проведения эксперимента говорят о его успешности и возможности проведения экспериментального лечения на людях.

Таким образом, использование в целях лечения предложенной схемы применения рапы Сакского озера, можжевельного масла целесообразно, поскольку их антибактериальные и гидрофизические свойства способствуют скорейшему восстановлению гистоархитектоники пораженных тканей полости рта.

## Заключение

Комплексное и эффективное лечение и реабилитация пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции является приоритетным направлением здравоохранения на современном этапе. В данном контексте совершенно ошибочно было бы пренебрегать необходимостью улучшения стоматологического здоровья населения.

Коронавирусная инфекция мультисисемна и вовлекает в патологические процессы разнообразные ткани и, в том числе, органы рта. Стоматологические проявления SARS-CoV-2 в высокой степени гетерогенны и неспецифичны и включают как патологию зубов, воспалительные процессы слизистых, тканей пародонта, так и дисбаланс в системе микробиоты, что было продемонстрировано в данном исследовании.

Разработка и внедрение в клиническую практику эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий является ключом к улучшению стоматологического здоровья категории лиц, перенесших коронавирусную инфекцию разной степени тяжести.

Результаты данного исследования позволяют рекомендовать использование разработанных схем лечения рапой Сакского озера, а также комбинации рапы и можжевельового масла, так как позитивные улучшения наблюдались у исследованных пациентов уже через месяц после лечения. Также эффективность использованных схем подтверждена в экспериментальном исследовании.

## **Выводы**

1. Микробиологическое исследование постковидных пациентов до начала санаторно-курортного лечения продемонстрировало выраженную контаминацию микроорганизмами различного типа, включая патогенные и условно-патогенные штаммы.

2. Сравнительная характеристика действия предложенной нами схемы лечения изменений в слизистой полости рта с помощью рапы Сакского озера и можжевельного масла как по отдельности, так и в комплексе в сравнении с действием хлоргексидина показало эффективность предложенной схемы.

3. В эксперименте на гуманизированных мышах установлено, что инфицирование ротовой полости вирусом SARS-CoV-2 вызывает местное воспаление, которое может способствовать развитию острой и обострению хронической патологии пародонта и СОР, как во время заболевания, так и в постковидном периоде.

4. Использование в целях лечения рапы Сакского озера, можжевельного масла целесообразно, поскольку их антибактериальные и гидрофизические свойства способствуют скорейшему восстановлению гистоархитектоники пораженных тканей полости рта.

## **Список условных обозначений и сокращений**

КОЕ – колониобразующие единицы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2 (ангиотензин превращающий фактор 2)

TMPRSS2 – transmembrane protease serine 2 (трансмембранная сериновая протеаза 2)

## Список литературы

1. Доклад о состоянии здоровья полости рта в мире: на пути к достижению всеобщего охвата услугами в области охраны здоровья полости рта к 2030 г. Резюме. [Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Executive summary]. Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2022.

2. Силагадзе, Е.М., Салахов, А.К., Ксембаев, С. С., Байкеев Р.Ф. Факторы, влияющие на состояние стоматологического статуса населения России / Е.М, Силгадзе, А.К. Салахов, С.С. Ксембаев, Р.Ф. Байкеев // Проблемы стоматологии. – 2020. – №16 (1). – С. 47-57

3. Гуленко, О. В. Показатели антиоксидантной защиты ротовой жидкости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами. / О. В. Гуленко, С. Б. Хагурова, В. В. Волобуев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 64–68.

4. Gallie, A. Caries risk assessment: new perspectives for the dental team / A. Gallie // Prim Dent J. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P.64–66.

5. Горбачёва, И. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. / И. А. Горбачёва, А. И. Кирсанова, Л. Ю.Орехова // Стоматология. – 2004. – №3. – С.6-11.

6. Быков, И.М., Лапина, Н.В., Гайворонская, Т.В. Изменение показателей неспецифической защиты в ротовой жидкости при сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. /И. М. Быков, Н. В. Лапина, Т. В. Гайворонская [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №3. – С. 27-29.

7.(Адмакнп О. И., 2011; Леонтьев В. К., 2014; А.тксеева Е. О., 2015; Аврамова О. Г., 2016; Иорданишвили А. К., 2017; Mirrielees J., 2010; Pimeniel E., 2013; Cantekin K., 2015).

8. Лепилин, А. В. Патология пародонта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / А. В. Лепилин, О. В. Еремин, Л. Ю. Островская, А. В. Еремин // Пародонтология. – 2008. – №4 (49). – С.10-17.

9. Еремин, О.В. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О.В.Еремин, А. В. Лепилин, И.В. Козлова, Д.В. Каргин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.5. – №3. – С.393-398.

10. Арутюнов, С.Д., Плескановская, Н.В., Наумов, А.В. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее / С. Д. Арутюнов, Н. В. Плескановская, А. В. Наумов [и др.] // Пародонтология. – 2009. – №1(50). – С.3-6.

11. Галкина, О. П. Комплексная стоматологическая реабилитация больных ювенильным ревматоидным артритом: (клинико-экспериментальное исследование): специальность 14.01.14: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Галкина Ольга Петровна; Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение). – Симферополь, 2018. – 310 с. – Библиогр.: с. 270–310. – Текст: непосредственный.

12. Yavuz, Serap. COVID-19: An Update on Epidemiology, Prevention and Treatment, March 2024. Infectious Diseases and Clinical Microbiology. – 2024.

13. Никифоров, В.В., Суранова, Т.Г., Чернобровкина, Т.Я., Янковская, Я.Д., Булова, С.В. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты. / В.В, Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина, Я.Д. Янковская, С.В. Булова. // Архивь внутренней медицины. – 2020. – №10(2). – С. 87-93.

14. Македонова, Ю.А., Поройский, С.В., Гаврикова, Л.М., Афанасьева, О.Ю. Проявление заболеваний слизистой рта у больных, перенесших COVID-19. / Ю.А. Македонова, С.В. Поройский, Л.М.



Гаврикова, О.Ю. Афанасьева // Вестник ВолГМУ. – 2021. – №1 (77). – С. 110-115

15. Борисова Э.Г., Машков Н.Г. Потоцкая А.В. Манифестация стоматологической патологии после перенесенной коронавирусной инфекции. / Э.Г. Борисова, Н.Г. Машков, А.В. Потоцкая.//Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. – Т.23. – №12. – С.13-20.

16. Carreras-Presas, C.M., Sánchez. J.A., López-Sánchez, A.F., Jané-Salas, E., Pérez, M.L.S. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. / C.M. Carreras-Presas, J.A. Sánchez, A.F. López-Sánchez, E. Jané-Salas, M. L. S. Pérez. // Oral Dis. – 2021. – V.27. – P. 710–712.

17. Rasmussen, S.A., Smu-lian, J.C., Lednicky, J.A., Wen, T.S., Jamieson, D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know / S.A. Rasmussen, J.C. Smu-lian, J.A. Lednicky, T.S. Wen, D.J. Jamieson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – V. 222, № 5. – P. 415-426.

18. Belocerkovskaya, YU.G., Romanovskih, A.G., Smirnov, I. P. COVID-19: Respiratornaya infekciya, vyzvannaya novym koronavirusom: novye dannye ob epidemiologii, klinicheskom techenii, vedenii pacientov. / YU. G. Belocerkovskaya, A.G. Romanovskih, I.P. Smirnov. // Consilium Medicum. – 2020. – № 3 – P.12–20.

19. Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li W., Wang, B., Sutter, K., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. / J. Liu, X. Zheng, Q. Tong, W. Li, B. Wang, K. Sutter. // J Med Virol. – 2020.

20. Paules, C.I., Marston, H.D., Fauci, A.S. Coronavirus infections—more than just the common cold. / C.I. Paules, H.D. Marston, A.S. Fauci. // JAMA. –2020. – V.323(8). – P.707–708.

21. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. / J.

Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan. // *Nature*. – 2020. – V.581 (7807). – P. 215–220.

22. Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel, T. // *N Engl J Med*. – 2020. – V.382 (17). – P.1653–1659.

23. Petrishchev, N.N., Khalepo, O.V., Vavilenkova, Yu.A., Vlasov, T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. / N.N. Petrishchev, O.V. Khalepo, Yu.A. Vavilenkova, T.D. Vlasov. // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. – 2020. – V.19 (3). – P.90–98.

24. Hou, Y.J., Okuda, K., Edwards, C.E., et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. / Y.J. Hou, K. Okuda, C.E. Edwards. // *Cell*. – 2020. – V.182 (2). – P.429–46.e14.

25. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. / J. Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan. // *Nature*. – 2020. – V.581. – V7807. – P. 215–220.

26. Zhang, H., Penninger, J., Li, Y., Zhong, N., Slutsky, A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. / H. Zhang, J. Penninger, Y. Li, N. Zhong, A. Slutsky. // *Intensive Care Med*. – 2020. – V. 46(4). – P. 586–590.

27. Jafer, M.A., Hazazi, M.A., Mashi, M.H., et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. / M.A. Jafer, M.A. Hazazi, M.H. Mashi. // *J Contemp Dent Pract*. – 2020. – V.21(12). – P.1398-1403

28. Basso, L., Chacun, D., Sy, K., et al. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. / L. Basso, D. Chacun, K. Sy. // *Eur J Dent*. – 2021. – V.15(4). – P. 768-775.

29. Bao, L., Zhang, C., Dong, J., et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. / L. Bao, C. Zhang, J. Dong. // *Front Microbiol.* – 2020. – V.11. – P.1840.
30. Трухан, Д.И., Сулимов, А.Ф., Трухан, Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). / Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан. // *Consilium Medicum.* – 2022. – №24(5)ю – С.349–357.
31. Chen, L., Zhao, J., Peng, J., Li, X., Deng, X., Geng, Z., et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. / L. Chen, J. Zhao, J. Peng, X. Li, X. Deng, Z. Geng.// *Cell Prolif.* – 2020. – V.3(12). – e12923.
32. Soares, C.D., Carvalho, R.A., Carvalho, K.A., Carvalho, M.G., Almeida, O.P. Letter to editor: Oral lesions in a patient with covid-19. / C.D. Soares, R.A. Carvalho, K.A. Carvalho, M.G. Carvalho, O.P. Almeida. // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2020. – V.25(4). – e563-e564.
33. Iranmanesh, B., Khalili, M., Amiri, R., et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. / B. Iranmanesh, M. Khalili, R. Amiri.// *Dermatol Ther.* – 2021. – V.34(1). – e14578.
34. Swain, S.K., Debta, P., Sahu, A., Lenka, S. Oral cavity manifestations by COVID-19 infections: a review. / S.K. Swain, P. Debta, A. Sahu, S. Lenka.// *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2021. – V. 7(8). – P.1391-1397.
35. Brandini, D.A., Takamiya, A.S., Thakkar, P., et al. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? / D.A. Brandini, A.S. Takamiya, P. Thakkar.// *Rev Med Virol.* – 2021. – V.31(6). –e2226.
36. Baghizadeh Fini, M. Oral saliva and COVID-19. /M. Baghizadeh Fini. // *Oral Oncol.* – 2020. – V.108. – P.104821.
37. Favia., G., Tempesta, A., Barile, G., Brienza, N., Capodiferro, S., Vestito, M.C., Crudele, L., Procacci, V., Ingravallo, G., Maiorano, E., et al. COVID-19 Symptomatic Patients with Oral Lesions: Clinical and

Histopathological Study on 123 Cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a Purpose of a New Classification. / G. Favia, A. Tempesta, G. Barile, N. Brienza, S. Capodiferro, M.C. Vestito, L. Crudele, V. Procacci, G. Ingravallo, E. Maiorano et al. // J. Clin. Med. – 2021. – V.10. – P. 757.

38. Fidan, V., Koyuncu, H., Akin, O. Oral lesions in Covid 19 positive patients. / V. Fidan, H. Koyuncu, O. Akin, O. // Am J Otolaryngol. – 2022. – V.42(3). – P.102905.

39. Capaccio, P., Pignataro, L., Corbellino, M., PopescuDutruit, S., Torretta, S. Acute parotitis: a possible precocious clinical manifestation of sars-cov-2 infection? / P. Capaccio, L. Pignataro, M. Corbellino, S. PopescuDutruit, S. Torretta. // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2020. – V.163(1). – P.182-183.

40. Hoste, L., Van Paemel, R., Haerynck, F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. / L. Hoste, R. Van Paemel, F. Haerynck. // Eur J Pediatr. 2021. – V.180(7). – P. 2019-2034

41. Gupta, S., Mohindra, R., Singla, M. et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. / S. Gupta, R. Mohindra, M. Singla. // Clin Oral Investig. – 2022. – V. 26(2). – P. 1361-1374.

42. Данилова, М.А., Арутюнян, Л.И. Стоматологические и системные мультиорганные проявления постковидного синдрома у детей. / М.А. Данилова, Л.И. Арутюнян. // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – №22(1). – С.36-41.

43. Sabino-Silva, R., Jardim, A.C.G., Siqueira, W.L. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. / R. Sabino-Silva, A.C.G. Jardim, W.L. Siqueira. // Clin Oral Investig. – 2020. – V.24(4). – P.1619-1621.

44. Илий М. М. Совершенствование бизнес-процессов в санаторно-курортной деятельности (на примере Тюменской области): Дис.... канд. экон. наук. – Санкт-Петербург; 2018.

45. Чернин, В.В., Парфенов, А.И., Бондаренко, В.М., Рыбальченко, О.В., Червинец, В.М. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений. / В.В. Чернин, А.И. Парфенов, В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко, В.М. Червинец.// Триада. – 2013.
46. Shenderov, B.A., Midtvedt, T. Epigenomic programming: A future way to health? / B.A. Shenderov, T. Midtvedt. // *Microbial Ecology in Health & Disease*. – 2014. – V25. – 24145.
47. Buccigrossi, V, Nicastro, E, Guarino, A. Functions of intestinal microflora in children. / V. Buccigrossi, E. Nicastro, A. Guarino. // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2013. – V.29(1). – P.31-39.
48. Sassone-Corsi, M., Raffatellu, M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. / M. Sassone-Corsi, M. Raffatellu. // *J Immunol*. – 2015. – V.1:194(9). – P.4081-4087.
49. Самоукина, А.М., Михайлова, Е.С., Чернин, В.В., Алексеева, Ю.А. Микробиота пищеварительного тракта как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции. / А.М. Самоукина, Е.С. Михайлова, В.В. Чернин, Ю.А. Алексеева. // *Лечение и профилактика*. – 2015. – V.3(15). – P.23-28.
50. Ly, M., Abeles, S.R., Boehm, T.K., Robles-Sikisaka, R., Naidu, M., Santiago Rodriguez, T., Pride D.T. Altered oral viral ecology in association with periodontal disease. / M. Ly, S.R. Abeles, T.K. Boehm, R. Robles-Sikisaka, M. Naidu, T. Santiago Rodriguez, D.T. Pride D.T. // *MBio*. – 2014. – V.5(3). – P.1133-1114.
51. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
52. МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».

53. МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред».

54. Клинические рекомендации «Внутрилабораторный контроль качества питательных сред для клинических микробиологических исследований», Москва, 2014.

55. ГОСТ ISO 11133— 2016 «Приготовление, производство, хранение и определение рабочих характеристик питательных сред» (ISO 11133:2014, ЮТ).

56. Методические рекомендации «Грибы рода *Candida* (Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам)», Москва. – 2009. – 13.