

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СВЕТЛАКОВА

Елена Николаевна

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА: КЛИНИКО-
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
НОВЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И НАЗНАЧЕНИЮ
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Мандра Юлия Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор
Базарный Владимир Викторович

Екатеринбург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ПАРОДОНТОЛОГИИ.....	19
1.1. Современные взгляды на этиологию и патогенез пародонтита. Распространенность. Качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.....	19
1.2. Методы цифровой, функциональной и лабораторной диагностики воспалительных заболеваний пародонта.....	32
1.3. Тактика лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Малоинвазивные методы лечения. Регенеративные технологии. Прогнозирование результата.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63
2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований.....	63
2.1.1. Дизайн экспериментального исследования.....	64
2.1.2. Создание экспериментальной модели пародонтита на лабораторных животных.....	64
2.1.3. Подбор оптимальной мощности излучения диодного лазера для проведения лазерного кюретажа при пародонтите.....	68
2.1.4. Экспериментальное исследование качества обработки корневых каналов при эндо-пародонтальных поражениях.....	70
2.1.5. Статистическая обработка результатов экспериментального исследования.....	74
2.2. Материалы и методы клинического исследования.....	75
2.2.2. Протокол ведения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, особенности ведения пациентов после проведения лазерного кюретажа.....	83

2.2.3.	Протокол ведения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени, особенности ведения пациентов в послеоперационном периоде.....	86
2.2.4.	Протокол ведения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.....	89
2.2.5.	Исследование качества жизни и комплаентности пациентов методом анкетирования.....	92
2.2.6.	Статистическая обработка данных.....	95
Глава 3.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	96
3.1.	Результаты создания экспериментальной модели пародонтита.....	96
3.2.	Результаты подбора оптимальной мощности излучения диодного лазера для проведения лазерного кюретажа при пародонтите.....	102
3.3.	Результаты экспериментального исследования качества обработки корневых каналов при эндо-пародонтальных поражениях.....	118
Глава 4.	Результаты комплексного обследования пациентов.....	129
4.1.	Результаты клинического и общесоматического обследования пациентов до лечения.....	129
4.2.	Клинико-лабораторная характеристика пациентов. Лабораторное исследование ротовой жидкости и буккального эпителия.....	132
4.3.	Результаты анкетирования и исследования комплаентности пациентов.....	137
Глава 5.	РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ.....	141
5.1.	Данные клинического наблюдения, индексной оценки и показателей функциональной диагностики.....	141

	5.2. Анализ биомаркеров ротовой жидкости.....	146
	5.3. Результаты исследования буккальных цитогрaмм.....	149
	5.4. Определение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени....	151
Глава 6.	РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ.....	155
	6.1. Данные клинического наблюдения, индексной оценки и показателей функциональной диагностики.....	155
	6.2. Анализ биомаркеров ротовой жидкости.....	160
	6.3. Результаты исследования буккальных цитогрaмм.....	163
	6.4. Определение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени...	166
Глава 7.	РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ.....	169
	7.1. Данные клинического наблюдения, индексной оценки и показателей функциональной диагностики.....	169
	7.2. Анализ биомаркеров ротовой жидкости.....	172
	7.3. Результаты исследования буккальных цитогрaмм.....	174
	7.4. Определение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.....	176
Глава 8.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДЕБРИСА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ.....	179
	8.1. Исследование общего и местного действия мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволoвых	

	клеток человека и стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных.....	181
	8.2. Исследование скорости формирования эпителиального прикрепления под воздействием мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на лабораторных животных.....	188
	8.3. Исследование скорости формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления под воздействием инъекционного введения стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных.....	190
Глава 9.	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДЕБРИСА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ.....	193
	9.1. Результаты исследования общего и местного действия мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток и стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных.....	193
	9.2. Результаты исследования скорости формирования эпителиального прикрепления под воздействием мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на лабораторных животных.....	211
	9.3. Результаты исследования скорости формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления под воздействием инъекционного введения стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных.....	223

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	234
ВЫВОДЫ.....	248
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	250
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	254

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Распространённость воспалительных заболеваний пародонта и интенсивность поражения всех возрастных групп населения — социально значимая проблема [8, 57]. Общеизвестно, что только комплексное, персонализированное лечение воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) с использованием терапевтического и хирургического лечения, ортодонтической подготовки, рационального протезирования, физиотерапевтических методов реабилитации и поддерживающей пародонтальной терапии даёт хороший стойкий результат [36, 45, 71]. Однако отсутствие тенденции к снижению распространенности воспалительных заболеваний пародонта диктует необходимость поиска новых способов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики [8, 14, 61].

Высокоинтенсивное лазерное излучение применяется в стоматологии для кюретажа пародонтальных карманов, в ходе операции иссекают воспалительную грануляционную ткань и внутреннюю патологическую эпителиальную выстилку пародонтального кармана, а также стерилизуют поверхность корня. Лазерный кюретаж позволяет сократить сроки лечения ВЗП, отказаться от наложения швов, уменьшить послеоперационные боли у пациентов. Сроки заживления при этом значительно сокращаются [46, 60, 134, 197]. Благодаря бактерицидному, бактериостатическому действию и эффекту неорганического плавления дентина, лазеры используются для стерилизации корневых каналов при лечении деструктивных форм периодонтита и эндо-пародонтальных поражениях [126, 388, 221].

В то же время общеизвестно, что консервативная противовоспалительная терапия имеет большое значение в комплексном лечении заболеваний пародонта [11, 115, 71]. Для применения в пародонтологической практике предложен огромный арсенал медикаментозных средств и методов [9, 28, 71], применение которых позволяет добиться ликвидации очагов воспаления, длительной

стабилизации состояния тканей пародонта, восстановлению структурных и функциональных свойств элементов пародонтального комплекса, предупреждения перехода воспаления на глубоко лежащие ткани, повышения местных и общих факторов защиты, а также, в случае необходимости, обеспечить послеоперационное ведение больных [51, 55, 91]. Тем не менее стабилизация процесса во всех случаях происходит длительно [87, 107, 232]. Поэтому поиск новых препаратов для стимуляции регенерации остается актуальным.

В последние годы все больше внимания привлекают к себе регенеративные технологии, которые могут заменить или существенным образом ограничить потребность в традиционных лекарственных препаратах и при этом воздействовать на разные стороны патологического процесса, способствовать регуляции нарушенного гомеостаза, активации защитных сил организма [10, 24, 36, 115]. Возможности биоинженерии пародонта широко описаны в литературе. Для тканевой инженерии ученые применяли: клеточные культуры фибробластов, аутологичный костный мозг, клеточные культуры мезенхимальных стволовых клеток, синтетические и натуральные факторы роста, тромбоцитарную массу, гликозаминогликаны.

Наиболее перспективными для использования в стоматологии являются мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани при липэктомии, так как они являются альтернативой неспецифичным СК и обладают высокой способностью к дифференцировке в остеобласты, фибробласты, хондроциты, благодаря чему их применяют для регенерации костной и соединительной ткани.

Для регенерации пародонта большой интерес вызывает использование факторов роста - внеклеточных белков, которые связываются с рецепторами клеток и регулируют клеточную активность: адгезию, пролиферацию, миграцию. Факторы роста являются микроокружением СК, влияющим на их дифференцировку. К ним относят морфогенетические белки, сигнальные молекулы, матрицу соединительной ткани, ГАГ.

В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии широко внедрен в практику метод стимуляции регенерации с применением аутологичной плазмы, содержащей

тромбоцитарные факторы роста, в виде геля для инъекций, плотной фракции, термоблина для реконструктивных операций.

Применение препаратов гиалуроновой кислоты в нативной или сшитой форме сочетается со всеми существующими методами лечения и профилактики и показано при широком круге заболеваний, функциональных расстройствах различного генеза [2, 112, 201]. С успехом применяются технологии биоревитализации и биорепарации – применение гиалуроновой кислоты как матрикса соединительной ткани в составе комплексной терапии ВЗП.

Вышеперечисленные факторы подтверждают актуальность внедрения регенеративных клеточных технологий в пародонтологии [125, 222, 387]. Однако в доступной нам литературе не описывается алгоритм включения их после лазерной деконтаминации.

Таким образом, большой интерес в клинической практике вызывает алгоритм комплексного лечения хронического пародонтита, включая сочетание лазерного кюретажа и регенеративных технологий на этапе послеоперационного ведения и поддерживающей пародонтальной терапии.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время имеется достаточно большое количество публикаций, посвященных применению регенеративных технологий в стоматологической практике [92, 68, 77, 346]. Внедрение технологий тканевой инженерии в пародонтологию в виде инъекционных техник позволит восстановить не только пародонтальное прикрепление, но и костную ткань альвеолярных отростков [109, 129, 333, 356]. Изменения маркеров ротовой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом позволит наиболее точно отразить активность регенерации и достижение стабилизации воспалительного процесса.

Цель работы

Обосновать клинико-патогенетическую концепцию восстановления тканей пародонта на основе неинвазивного лабораторного мониторинга, совершенствования подходов и выбора регенеративных технологий в комплексном лечении пародонтита.

Задачи исследования

1. Создать модель экспериментального пародонтита на лабораторных животных с учетом полиэтиологичности заболевания; морфологически, биохимически и иммунологически подтвердить ее состоятельность.

2. Разработать алгоритм неинвазивной лабораторной оценки состояния тканей пародонта при лечении хронического пародонтита с применением методов регенеративной медицины.

3. Сравнить морфоструктурные изменения поверхности дентина корней зубов под воздействием разных машинных эндодонтических инструментов у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.

4. Разработать диагностический комплекс, позволяющий улучшить неинвазивный лабораторный мониторинг регенерации тканей пародонта в комплексном лечении пародонтита.

5. Оценить эффективность клинического применения препаратов для стимуляции регенерации после лазерного кюретажа пародонтальных карманов в комплексном лечении пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести.

6. Модернизировать схему комплексного лечения больных с эндо-пародонтальными поражениями с применением регенеративных технологий.

7. Обосновать целесообразность применения аппликационных и инъекционных методик, предложить дифференцированный подход к выбору

технологий стимуляции регенерации в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

8. Усовершенствовать алгоритм диагностики и комплексного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на основе лабораторного мониторинга и дифференцированного подхода к выбору регенеративных технологий.

9. Выявить роль мультикомпонентной композиции на основе дебриса стволовых клеток человека и стромально-васкулярной фракции, содержащей ММСК, в обеспечении стабильной регенерации тканей пародонта в эксперименте.

Научная новизна исследования

Разработана экспериментальная модель пародонтита на лабораторных животных, сопоставимая с хроническим пародонтитом человека, что подтверждено лабораторными, иммунологическими характеристиками и данными морфологических исследований.

Установлены особенности воздействия машинных инструментов на дентин корневого канала при лечении эндо-пародонтальных поражений, позволяющие повысить качество инструментальной обработки и снизить риск осложнений такого лечения.

Доказана клиническая эффективность применения препаратов на основе гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса для стимуляции регенерации в комплексном лечении больных хроническим пародонтитом легкой степени после лазерного кюретажа.

Обосновано введение инъекционных технологий стимуляции регенерации в комплексном лечении больных хроническим пародонтитом средней степени после лазерного кюретажа.

Модернизирована схема комплексного лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями с применением лазерного кюретажа

пародонтальных карманов и включением инъекций, стимулирующих регенерацию костной ткани, повышающие качество оказания пародонтологической помощи.

Впервые в эксперименте на животных обоснована безопасность и эффективность применения аппликаций мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток после лазерного кюретажа на лабораторных животных для лечения хронического пародонтита.

Определена безопасность и эффективность инъекций стромально-васкулярной фракции после лазерного кюретажа на экспериментальной модели пародонтита у лабораторных животных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования представляют интерес для ученых, разрабатывающих новые методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта, для практикующих врачей-стоматологов, пародонтологов, гигиенистов.

Разработаны новые малоинвазивные способы диагностики воспалительных заболеваний пародонта на основе анализа показателей ротовой жидкости и буккального эпителия, которые будут использоваться для определения тяжести пародонтита и оценки эффективности проводимых лечебных манипуляций в клинической практике.

Созданная модель экспериментального пародонтита будет использована для разработки новых лечебно-диагностических технологий в пародонтологии.

Оптимизация выбора машинных инструментов для обработки корневых каналов обеспечивает высокую эффективность, минимизацию побочных эффектов и осложнений при лечении пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.

Применение инстилляций геля на основе гиалуроновой кислоты и геля на основе пептидов после лазерного кюретажа при лечении пациентов с хроническим пародонтитом легкой степени улучшает показатели индексной оценки,

восстанавливает показатели функциональной диагностики и качество жизни, обусловленное стоматологическим здоровьем.

Включение курса инъекций обогащенной аутоплазмы или биоревитализации в комплексное лечение пациентов с хроническим пародонтитом средней степени после лазерного кюретажа ускоряет скорость заживления лазерной раны, что подтверждено показателями индексной оценки и данными функционального исследования, а также способствует улучшению качества жизни пациентов.

Сочетанное назначение инъекций для стимуляции регенерации костной ткани и лазерного кюретажа при лечении эндо-пародонтальных поражений обеспечивает наибольший клинический эффект, снижает показатели индексной оценки воспаления тканей пародонта, улучшает показатели микроциркуляции сосудов пародонта, способствует повышению качества жизни больных, обусловленного стоматологическим здоровьем.

В совокупности результаты проведенного исследования позволили модернизировать схему комплексного лечения больных хроническим пародонтитом с применением лазерного кюретажа и инъекционных техник реабилитации тканей пародонта. Усовершенствованная схема обеспечивает конкурентные преимущества перед традиционными методами медикаментозного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Предложен и исследован мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток человека для аппликационного нанесения после лазерного кюретажа при лечении легкого пародонтита на экспериментальной модели у лабораторных животных. Использование разработанного мультикомпонентного комплекса обеспечивает положительную динамику клинических показателей за счет ускорения послеоперационной регенерации пародонта, что подтверждено лабораторными показателями и данными морфологического исследования.

Разработан и подробно изучен на экспериментальных животных метод инъекционного применения стромально-вазкулярной фракции после лазерного кюретажа при лечении хронического пародонтита, обеспечивающий наибольший

клинический эффект, ускоряющий скорость регенерации тканей пародонта, что подтверждено лабораторными и морфологическими данными.

Методология и методы диссертационного исследования

Для изучения общих и местных реакций организма, которые предполагают инвазивные вмешательства на тканях пародонта, была создана модель хронического пародонтита на экспериментальных животных. У пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести проведен анализ результатов клинических, химико-микроскопических, гематологических, иммунологических и морфологических данных. Комплекс лабораторных тестов соответствует современному методическому уровню экспериментальных и лабораторных исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое применение инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты и геля на основе пептидов после лазерного кюретажа повышает эффективность комплексного лечения, качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени.

2. Применение инъекций препаратов гиалуроновой кислоты и обогащенной аутоплазмы для инъекционного введения после лазерного кюретажа повышает эффективность комплексного лечения, качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени.

3. Оптимальное качество инструментальной обработки корневых каналов при эндо-пародонтальных поражениях установлено после воздействия ротационных систем 4 и 6 конусности.

4. Клиническое применение инъекций препаратов гиалуроновой кислоты и обогащенной аутоплазмы для инъекционного введения после лазерного

кюретажа повышает эффективность комплексного лечения, качество жизни пациентов с эндо-пародонтальными поражениями.

5. Мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток человека обладает ранозаживляющим действием, безопасен и нетоксичен.

6. Стромально-васкулярная фракция стимулирует регенерацию, ускоряет формирование лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления, безопасна для применения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и обоснованность выводов определяются использованием современных лабораторных методов исследования, применением адекватных задачам методов статистического анализа.

Основные результаты исследований доложены и обсуждены на пленарных заседаниях «Междисциплинарные проблемы пародонтологии» (г. Екатеринбург, 2015 г.) и на пленарном симпозиуме «Междисциплинарная интеграция в пародонтологии: современные возможности и перспективы развития» (г. Екатеринбург, 2020 г.) международного конгресса «Стоматология Большого Урала» стоматологов Уральского федерального округа; на научной школе молодежи по проблемам фундаментальной стоматологии международного конгресса «Стоматология Большого Урала» (г. Екатеринбург, 2016-2021 гг.); I–IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», Форуме медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование» (г. Екатеринбург, 2016-2019 гг.); XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии» (г. Санкт-Петербург, 2016 г.); IV–VII Междисциплинарной студенческой учебно-исследовательской конференции «Полость рта – зеркало организма» (г. Екатеринбург, 2016-2019 гг.); симпозиуме «Клуб пародонтологов России» (г. Москва, 2017 г.); IV Российском Конгрессе лабораторной медицины (г. Москва,

2018 г.); III научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» симпозиума «Современные тенденции в терапевтической стоматологии» (г. Киров, 2019 г.); симпозиуме «Клуб пародонтологов России» «Междисциплинарный подход в пародонтологии» в рамках XLI Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Актуальные проблемы стоматологии» (г. Москва, 2019 г.); International Student Congress of (bio)Medical Sciences (Нидерланды, г. Гронинген, 2019 г.); Международной научно-практической конференции «Стоматология северной столицы» «междисциплинарный подход в диагностике, лечении, профилактике и эстетико-функциональной реабилитации в пародонтологии» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); научно-практических чтениях молодежной секции РПА в рамках Международной выставки оборудования, инструментов, материалов и услуг для стоматологии «Дентал-Экспо Санкт-Петербург» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); заседании секции стоматологии терапевтической и пародонтологии НИИ Стоматологии и ЧЛХ (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); Профессорской сессии «Проблемы и перспективы регенерации в пародонтологии и имплантологии» XVII Всероссийского стоматологического форума Дентал-ревью 2020 «Стоматологическое образование. Наука. Практика» (г. Москва, 2020 г.); симпозиуме «Актуальные вопросы стоматологии: междисциплинарные аспекты» (г. Екатеринбург, 2021 г.); XXIX Международном онлайн симпозиуме «Инновационные технологии в стоматологии» (г. Омск, 2021 г.); Международной онлайн научно-практической конференции врачей-стоматологов в рамках Всемирного апрельского месячника по борьбе с раком полости рта (г. Пермь, 2021 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы исследования внедрены в учебный процесс: вошли в учебные издания, методические рекомендации для студентов стоматологического факультета, врачей-ординаторов, врачей-стоматологов и используются в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики

стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии и стоматологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры стоматологии ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в клиническую практическую деятельность стоматологической клиники ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, стоматологической клиники «Дента-С» (г. Екатеринбург), стоматологической клиники «Салюс-Л» (г. Екатеринбург), стоматологической клиники «ПремиумОрто» (г. Екатеринбург), стоматологической клиники «MY DENT» (г. Екатеринбург).

Материалы и методы исследования внедрены в научно-исследовательскую работу в отделе общей патологии и ЦНИЛ УГМУ.

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний (зав. кафедрой, д.м.н., профессор С.С. Григорьев) Уральского государственного медицинского университета (ректор, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор О.П. Ковтун) по плану НИР ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, в том числе 20 статей в печатных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 5 — в журналах, входящих в международную базу SCOPUS. Автор имеет 2 патента на изобретение. Патент «Способ моделирования экспериментального пародонтита» № 2654598, зарегистрирован 21.05.2018 г. Патент «Способ оценки степени тяжести хронического генерализованного пародонтита» № 2687746, зарегистрирован 16.05.2019 г. Подана заявка на патент РФ «Способ лечения хронического пародонтита с использованием мезенхимальных стволовых клеток», рег. № 2022107262 от 18.03.2022.

Издано 4 учебных пособия: «Actual questions of dentistry. Tutorial of preclinical dentistry for independent work of students of the Faculty of Dentistry» (2017), «Современные методы комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ» (2019), «Лазерные технологии в стоматологии» (2019), «Пропедевтическая пародонтология» (2021).

Объем и структура диссертации

Работа написана на русском языке, изложена на 299 страницах машинописного текста и состоит из введения, 9 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 179 рисунками и 18 таблицами. Список литературы включает 408 источников, из них 127 отечественных, 281 зарубежных авторов.

Глава 1.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ПАРОДОНТОЛОГИИ

1.1 Современные взгляды на этиологию и патогенез пародонтита.

Распространенность. Качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

В 19 веке американский врач John W. Riggs (1811–1885) описал пародонтит как заболевание, развивающееся по причине зубного камня. С развитием микробиологической науки ученые выдвигали идеи о том, что причиной развития пародонтита являются болезнетворные бактерии, разрушающие связку зуба и формирующие пародонтальный карман.

Экспериментально в 60-х годах 20 века было доказано, что главной и единственной причиной заболеваний пародонта является зубная бляшка. Экспериментально было подтверждено, что при наличии зубной бляшки в течение 3-4 недель начинает формироваться клиническая картина гингивита, исчезающая после проведения профессиональной гигиены полости рта (Loe and Silness, 1963; Loe et al., 1965). Таким образом, акцент с зубного камня окончательно был смещен в сторону зубной бляшки [6, 34, 35, 66, 68].

Первоначально главенствовала **теория неспецифической бляшки**, главными в которой являются два момента: пороговое количество микроорганизмов, которое вызывает заболевание и то, что именно количество микробов определяет степень тяжести развития заболевания. Несмотря на это, на клиническом приеме у некоторых пациентов с плохой индивидуальной гигиеной полости рта воспалительные заболевания пародонта протекают компенсировано, а у других, тщательно соблюдающих рекомендации стоматолога, воспалительное заболевание тканей пародонта протекает со значительной потерей эпителиального

прикрепления и агрессивной воспалительной деструкцией костной ткани альвеолярных отростков челюстей.

В связи с этим на смену неспецифической теории пришла **теория специфической микрофлоры** (Loesche, 1976), а в 21 веке оптимальным термином признан **микробиом (микробиота)**. Было подтверждено, что лишь определенные виды микроорганизмов могут запускать процесс развития заболевания: те, которые выделяют сероводород, эндотоксины, коллагеназу и другие. Обе теории (специфического и неспецифического) налета подразумевают прямое воздействие микроорганизмов на ткани пародонта.

Наибольшее влияние оказывают эндотоксины — вещества, которые оказывают воздействие после смерти бактерии. Синонимом данного термина является «липополисахарид» (ЛПС) — компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. ЛПС вызывают мощнейший иммунный и воспалительный ответ со стороны организма хозяина. Поэтому они играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, включая заболевания пародонта. В 60-70 гг. 20 века было доказано, что ЛПС могут присутствовать в цементе корня зуба при течении пародонтита. Так, в 1980 году Daly и соавторы доказали, что даже после тщательного удаления зубного камня и бляшки лечение не всегда эффективно. Это и породило концепцию SRP (Scaling & Root Planning) — удаление над- и поддесневых зубных отложений в сочетании со «сглаживанием» поверхности корня с целью окончательно удаления эндотоксинов [6, 41, 54, 304].

Опубликованные в 70-е годы 20 века научные работы, говорящие о роли удаления цемента при пародонтальной терапии, не нашли в дальнейшем подтверждения теории SPR. Было обнаружено, что ЛПС не плотно сращены с поверхностью цемента, поверхностно расположены и могут быть удалены на половину даже простым промыванием водой в течение 1 минуты (Moore et al., 1986). В дальнейшем в работах Cheetham et al., 1988, Nakib et al., 1982, Maidwell-Smith et al., 1987; Wilson et al., 1986 эти данные нашли подтверждение. Оказалось, что эндотоксины в виде липополисахаридов больше связаны с биопленкой, чем с

цементом корня зуба и их удаление не представляет большие трудности, а удаление цемента как лечебная манипуляция ставится под сомнение [54, 76].

Полость рта поддерживает рост различных сообществ микроорганизмов — вирусов, микоплазм, бактерий, архей, грибов и простейших (Уэйд, 2013). Эти сообщества сохраняются на всех поверхностях, как многовидовая биопленка, они же и формируют обитателей микробиома ротовой полости. Биопленка покрывает большую часть поверхностей полости рта. Биопленка существует в гармонии с хозяином, и обеспечивает важные преимущества, которые поддерживают общее состояние здоровья и благополучия.

Микроорганизмы, находящиеся в этих ротовых биопленках, живут в непосредственной близости друг с другом, что приводит к широкому кругу потенциальных взаимодействий, которые могут быть синергические или антагонистические. Состав микробиома влияет на оральную среду, и изменения в местных условиях могут повлиять на микробные взаимодействия внутри этих сообществ и частично определяют, является ли связь между оральным микробиомом и хозяином симбиотической или потенциально опасной (дисбиотической). Тем самым увеличивается риск таких заболеваний, как кариес или заболевания пародонта [1, 65, 111].

Биопленка — это скопление микробных клеток, заключенное в скоплении межклеточного матрикса из полисахаридов, белков и нуклеиновых кислот (Teughelset al., 2012).

Формирование биопленки включает в себя 3 этапа:

1. Формирование пелликулы (преципитата веществ из ротовой жидкости).
2. Первичное прикрепление бактерий.
3. Колонизация биопленки.

Первичное прикрепление происходит за счет специальных адгезивных молекул, которые имеются у некоторых видов *Streptococcus*, именно они составляют до 60–80% микробной массы в первые 4-8 часов жизни биопленки, также к ним присоединяются *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinomyces*, and *Veillonella*. Далее первичные колонизаторы создают благоприятные условия для прикрепления

роста других бактерий (например, резкое падение концентрации кислорода создают благоприятные условия для роста анаэробов). К основным вторичным колонизаторам относятся *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella loescheii*, виды *Carnocytophaga* [4, 50].

Все бактерии биопленки находятся в тесной метаболической взаимосвязи друг с другом, что подтверждено многочисленными данными. Эти исследования позволили пересмотреть взгляды ученых на роль неспецифической зубной бляшки в этиологии воспалительных заболеваний пародонта. Доказано, что лишь определенные виды микроорганизмов могут быть ответственны за развитие заболеваний пародонта. Очевидно, что велика роль предрасполагающих факторов, важнейшим из которых является индивидуальный ответ организма хозяина. Изучение роли микроорганизмов и иммунологического ответа является центром внимания многих исследовательских групп: Robert Genco, Roy Page, Sigmund Socransky, Max Listgarten, Walter Loesche, Jorgen Slots (ADA).

Таким образом, современная концепция об этиопатогенезе пародонтита сейчас базируется на **экологической теории зубной бляшки** (Marsh, 1994). Данная теория говорит о том, что как величина неспецифического налета, так и специфическая микрофлора полости рта играет роль в развитие и прогрессировании пародонтита.

Зубной налет имеет сложный химический состав. Изучено, что основную массу сухого остатка зубного налета составляют белки и сложные углеводы (мукополисахариды). На долю белков приходится, примерно, 9–12% от сухого веса налета, из них одна треть представлена белками, растворимыми в воде, и две трети — нерастворимыми [36, 41].

В зависимости от степени зрелости зубного налета изменяется характер белков, входящих в его состав, что подтверждается аминокислотным составом гидролизата налета. Сначала в гидролизате мягкого зубного налета преобладают глицин, серин, аланин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, лизин. Затем наблюдается уменьшение количества глицина и увеличивается аланин. После этого в налете преобладают глутаминовая кислота и аланин, а содержание гистидина и

аргинина заметно понижается. Изменения характера белков связывают с включением в состав налета микроорганизмов и слущенных клеток эпителия.

Около 7% сухого веса зубного налета составляет углеводный компонент, его основная масса представлена декстраном и полисахаридом типа леванов. Исследователи предполагают, что они образуются бактериальными клетками, включающимися в налет. С течением времени количество углеводов увеличивается, после 21-го дня существования налета в его составе обнаруживается глюкозамин [95].

Значительная часть ферментов, входящих в состав зубного налета, имеют микробное происхождение. Это протеазы (коллагеназа), гиалуронидаза, декстрангликозидаза, кислая и щелочная фосфатазы и другие.

Минеральный состав зубного налета представлен кальцием, фосфором, магнием, натрием, калием, кобальтом, марганцем и железом.

Состав слюны и ее физико-химические свойства, анатомические особенности строения поверхности зуба имеют большое значение в скорости образовании зубного налета. Обязательным условием образования зубного налета является участие микроорганизмов ротовой полости [6, 31].

В настоящее время доказано, что воспаление в тканях пародонта инициируется зубной бляшкой, или зубным налетом, а степень прогрессирования пародонтита зависит от повреждающего воздействия воспалительного ответа хозяина в ответ на присутствие биопленки. Выраженность воспалительного ответа детерминирована организмом хозяина, зависит от генетических факторов и общесоматического статуса индивида. Это как раз объясняет тот факт, что у одних пациентов при сочетании нескольких провоцирующих факторов, таких как курение, неудовлетворительная гигиена полости рта, наличие нависающих пломб и несостоятельных ортопедических конструкций воспалительный процесс ограничен, заболевание не развивается или потеря эпителиального прикрепления и костной поддержки минимальна, а у других с высокой степенью мотивации оно прогрессирует, происходит быстрая утрата эпителиального прикрепления,

формирование пародонтальных карманов, агрессивный лизисом костной ткани межзубных альвеол.

Воспалительные заболевания пародонта — это группа различных заболеваний, имеющих периоды активности и «затишья», и активность заболевания варьирует в пределах организма. Трудность в идентификации специфических возбудителей пародонтита связана с колебаниями индивидуальной реакции организма хозяина.

Современные исследователи по-прежнему подтверждают, что заболевания пародонта являются инфекциями, вызванными специфическими патогенными микроорганизмами. Недавно было обращено внимание на *Bacteroides forsythus*, а также на *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* как на первичных важнейших возбудителей большинства инфекций пародонта, явно связанных с другой подгруппой микроорганизмов (*C. rectus*, *E. nodatum*, *F. nucleatum*, *P. intermedia/nigrescens*, *P. micros*, *S. intermedium* и *T. denticola*) как с возможными болезнетворными микробами. Исследователи заняты разработкой и совершенствованием диагностических тестов для обнаружения возбудителя пародонтита и его лечения [184, 193, 311, 369].

При здоровом состоянии полости рта биопленка находится в динамическом равновесии с организмом хозяина, и низкая активность бактерий коррелирует с низким иммунным воспалительным ответом. Дисбаланс может начаться с формирования ответа хозяина, провокация которого может быть в росте неспецифической бляшки, изменении гормонального фона или изменении факторов окружающей среды (курение, диета и т.д.) [77]. Это состояние ведет к изменению выделения веществ десневой жидкости, которые являются в свою очередь средой для роста и размножения пародонтопатогенных бактерий. Процесс приводит к сдвигу микрофлоры биопленки и формированию условий для колонизации грамотрицательных бактерий, ассоциированных с тяжелым течением пародонтита [185, 365, 398].

При недостаточной мотивации пациента первые признаки заболевания (воспаление десны, боль, кровоточивость) остаются без должного внимания.

Бесконтрольное применение медикаментозных препаратов, биологически активных добавок, физических методов и других видов самолечения способствует временному улучшению состоянию здоровья пациента. При этом патологический процесс в тканях пародонта прогрессирует, а пациент обращается за квалифицированной помощью на поздних стадиях заболевания, когда требуется серьезный подход и длительное комплексное лечение.

Начальные воспалительные признаки могут быть обнаружены даже в клинически здоровой десне, когда ток десневой жидкости не изменен, но появляется незначительная миграция нейтрофилов из кровотока. В последующем рост зубной бляшки или изменения окружающей среды могут усугублять развитие воспалительного процесса, которое выражается в клинических и гистологических изменениях: рост миграции лейкоцитов, усиленный ток десневой жидкости, гиперемия / покраснение / синюшность, отек / пастозность десны [19, 37, 84]. После этого при прогрессировании процесса воспаления происходит значительное накопление клеточного инфильтрата, выделение лизосомальных ферментов, разрушение коллагена и апикальная миграция эпителия с целью защиты неповрежденного эпителиального прикрепления. По мере прогрессирования процесса воспаление переходит на связку зуба и начинается процесс резорбции костной ткани, которая в свою очередь также рассматривается как защитный механизм, ограничивающий воспалительный процесс. Далее разрушение коллагеновых волокон, резорбция костной ткани и апикальная миграция эпителия усугубляют процесс (прогрессирует глубина пародонтального кармана).

Начало воспалительного процесса в тканях пародонта регистрируется в области десневой борозды, при этом происходит изменение количественного и качественного состава десневой жидкости [8, 47, 282]. В десневой борозде увеличивается число полиморфно-ядерных лейкоцитов, в которых под воздействием эндотоксинов происходит дегрануляция и выброс лизосом из клеток [26, 28, 299, 381]. Лизосомальные ферменты (протеазы, гидролазы, лизоцим) вступают во взаимодействие с окружающими структурами, вызывая и усиливая альтерацию. К клеточным медиаторам относятся простагландины, лимфокины,

гистамин, серотонин, медленно реагирующая субстанция, выброс которых осуществляется полиморфно-ядерными лейкоцитами, базофилами и тучными клетками [52, 292, 271].

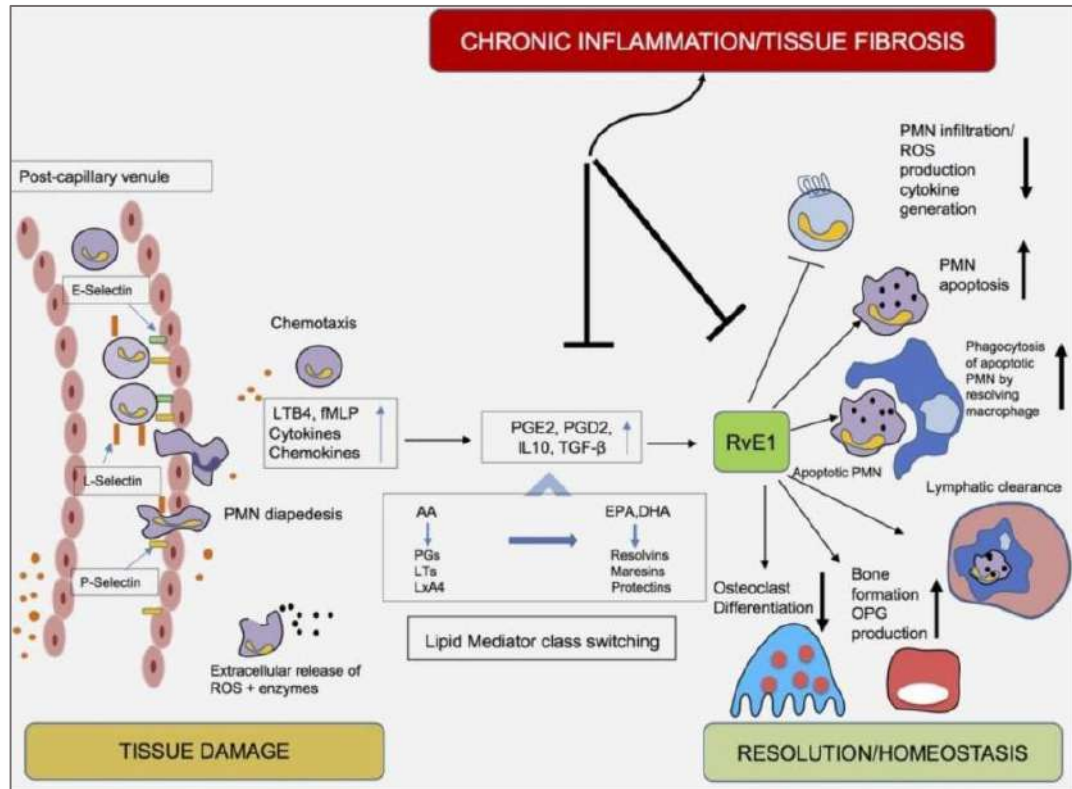


Рисунок 1.1 — Хроническое воспаление тканей пародонта при ХП (цитируется по Balta M.G. et al., 2017)

Главную повреждающую роль на этом этапе играют медиаторы воспалительного процесса: ферменты, цитокины и др. (Kinane et al., 2011; Preshaw and Taylor, 2011). Скорость прогрессирования процесса также описывалась по-разному. Долгое время считалось, что заболевание прогрессирует линейно (Loe et al., 1978). Затем появились данные говорящие о том, что периоды «вспышек» всегда сменяются периодами относительного спокойствия. (Haffajee and Socransky, 1986; Socransky et al., 1984). На данный момент стало понятно, что в одних участках они пародонтит может прогрессировать линейно, а в других циклично (Gilthorpe et al., 2003).

Биологически активные компоненты вызывают резкое увеличение сосудистой проницаемости, нарушается микроциркуляция, замедляется кровоток, усиливается тромбообразование, развиваются васкулиты, гипокоагуляция, гиперфибринолиз, вторичная гипоксия [33, 73, 108, 113]. Эти изменения приводят к деполимеризации межклеточного вещества эпителия десневой борозды, появляются вакуоли, щели и создаются благоприятные условия для глубокого проникновения в подлежащие ткани не только токсинов, но и бактерий [81, 162, 160, 396]. Расстройство микроциркуляции повышает сосудистую и тканевую проницаемость [7, 62, 117, 231]. Срыв защитных механизмов сопровождается угнетением процессов регенерации, образованием патологической грануляционной ткани и распространением воспаления на глубже лежащие ткани — кость альвеолы [106, 116, 212, 215, 305].

К местным факторам, способствующим развитию пародонтита, относят недостаточную гигиену полости рта, неудовлетворительные реставрации зубов, искусственные коронки и несъемные протезы, способствующие ретенции налета в зоне маргинальной десны, патологии окклюзии, возникающие травматические узлы и очаги локальных перегрузок зубов. Предрасполагающими к проблеме локальными факторами также могут быть мелкое преддверие полости рта, высокое прикрепление уздечек губ и языка, щечно-альвеолярные тяжи, ограничивающие движение мягких тканей при разговоре и во время еды. При этом происходит ишемизация тканей пародонта, местное нарушение кровообращения, способствующее развитию локальных воспалительных процессов [80].

Из общих факторов существенную роль играют системные процессы, приводящие к глубоким изменениям внутренней среды организма и, как следствие, к структурному поражению тканей пародонта. Причинами развития могут стать генетическая предрасположенность, изменение гормонального статуса (пубертатный период, прием гормональных средств контрацепции, подготовка к процедурам инсеминации и экстракорпоральному оплодотворению, беременность, климактерический период, сахарный диабет, снижение функции щитовидной железы), общесоматические патологии: заболевания сердечно-сосудистой

системы, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, метаболический синдром. Нарушение местного и общего иммунитета организма также в первую очередь отражается на состоянии тканей пародонта [75, 168, 205, 286].

Распространенность заболевания

По данным профилактических осмотров, в Уральском регионе заболевания твердых тканей зубов выявляются у 60–98% жителей, воспалительные заболевания пародонта составляют от 72 до 100 % в возрасте 35–44 года (Ронь Г.И., Русакова И.В., 2008–2016). Частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта среди населения РФ составляет 84% и не имеет тенденции к снижению, воспалительные заболевания пародонта являются причиной потери зубов в возрасте 65–74 года до 51% населения России. Эпидемиологическое стоматологическое исследование населения России в 2020 году свидетельствует о широкой распространенности воспалительных заболеваний пародонта во всех возрастных группах (Кузьмина Э.М., 2020). Данные коррелируют с показателями мировой статистики (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/data-and-statistics>, запрос от 08.11.2020).

Хорошо изучены возрастные особенности ВЗП [72, 289, 301]. Пики заболеваемости приходятся на возраст 15–16 лет, 35–44 года и 54–56 лет. Данные эпидемиологических обследований показали, что почти у 90% обследованных подростков выявлены те или иные воспалительные явления в тканях пародонта [57, 249, 265, 326]. После 30 лет преобладают воспалительно-деструктивные изменения пародонтального комплекса [72, 58, 39, 120]. Обращаемость по поводу заболеваний пародонта занимает 4-е место по стоматологической обращаемости, после кариеса и его осложнений, 85% обслуживаемого населения нуждается в пародонтологической помощи [96, 110, 347, 140]. Только 5% больных обращаются в стоматологическую клинику с начальными заболеваниями пародонта [36, 52,

274]. Доля затрат на пародонтологическое лечение в составе комплексной реабилитации зубочелюстной системы составляет 10%. Несвоевременное обращение и недостаточность квалифицированной помощи приводят к потере зубов у взрослых в 50% случаев [64, 16, 25, 67].

При утрате зубов страдает функция жевания зубочелюстного аппарата, что может привести к значительным изменениям питания, нарушает эстетику и речеобразование [220, 157, 158, 250]. Изменение диеты, снижение жевательной эффективности наиболее неблагоприятно для пожилых пациентов: исследования показали, что нефункциональный зубной ряд может значительно уменьшать продолжительность жизни и коррелирует с обращением в лечебные учреждения и общей заболеваемостью [143, 153]. Для восстановления функции жевания при частичной или полной адентии требуются значительные финансовые затраты [8, 37, 38, 98, 287]. Поэтому ранняя диагностика и лечение начальных форм ВЗП особенно актуальны [404, 172, 211].

Многие заболевания влияют не только на физическое состояние человека, психологию его поведения, эмоциональные реакции, но и изменяют его место и роль в социальной жизни [102, 296]. Одним из критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи, получивших распространение в последние годы, является критерий качества жизни. Появление исследований в этой сфере отражает современные тенденции возвращения к гуманистическим традициям медицины [42, 45, 2, 4].

Качество жизни — критерий оценки эффективности лечения

Понятие «качество жизни» используется в Российском здравоохранении сравнительно недавно, с 1977 года широко используется в зарубежной медицине, как составная часть понятия «здоровье» [2, 97, 98].

Качество жизни, по определению ВОЗ, — это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии [127].

В современной зарубежной медицинской литературе широко распространен термин «качество жизни, обусловленное стоматологическим здоровьем» [49, 4]. Качество жизни, обусловленное здоровьем, оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус [14, 43].

Показатели качества жизни изменяются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет осуществлять мониторинг проводимого лечения и в случае необходимости, проводить его коррекцию. Участие больного в оценке своего состояния также является ценным и надежным показателем его общего состояния [124].

Значительные эстетические последствия потери костной ткани и зубов наиболее важны для пациентов в том случае, если повреждены ткани пародонта фронтальной группы зубов, так как жевательная группа зубов не всегда видна. Неприятный запах изо рта может быть немаловажной проблемой для социальных взаимодействий [153]. Нарушение зубных рядов с преимущественной эстетической аномалией связан с низкими перспективами трудоустройства [332, 333], а также с застенчивостью и стеснительностью.

Немаловажное влияние на качество жизни пациентов оказывают типичные для хронического пародонтита общесоматические сопутствующие заболевания. Лонгитюдные исследования связывают течение хронического пародонтита и сахарного диабета 2 типа двусторонней взаимосвязью: хронический пародонтит ухудшает течение диабета 2 типа и наоборот. Оба заболевания негативно влияют на метаболизм пациента и общую воспалительную нагрузку [15, 241]. В литературных источниках широко освещены связи между хроническим пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, стрессом, метаболическим синдромом, ожирением, но эти связи могут быть объяснены общими факторами риска и сопутствующими общими патологиями, а не непосредственными причинно-следственными связями.

Для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике пользуются стандартными инструментами оценки КЖ, которыми являются опросники (индексы и профили) [14, 225, 245].

В настоящее время для оценки качества жизни (КЖ) стоматологических пациентов предлагается специализированный валидированный опросник качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» (ОНIP-49 RU) (Гилева О.С., 2009г.). Этот опросник является авторской валидированной русскоязычной версией опросника ОНIP-49 («The Oral Health Impact Profile», Gary D. Slade, B.D.Sc., D.D.P.H., Ph.D., Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina. September, 1997). Среди существующих аналогичных опросников (OIDP, GOHAI, CONQoL, OHQoL-UK) данный вид опросника является наиболее универсальным для пациентов стоматологического профиля, он подробно характеризует качество жизни больных, хорошо зарекомендовал себя в предыдущих исследованиях и легко поддается статистической обработке.

В опроснике ОНIP-49-RU оцениваются семь параметров: ограничение функции, физический дискомфорт, психологический дискомфорт, физические расстройства, психологические расстройства, социальная дезадаптация, ущерб. Полученные данные оцениваются по пятибалльной шкале от 0 («никогда») до 4 («постоянно»). Расчет индекса ОНIP-49-RU представлял собой суммирование баллов по отдельным блокам и в целом по опроснику (0-196 баллов).

Из исследования исключаются опросники, в которых пропущено 5 и более вопросов в целом или 2 и более вопросов в пределах одной шкалы. Если количество пропусков не превышает данные значения, то ориентируются на среднестатистические параметры. После этого проводится обобщение, статистическая обработка и анализ полученных данных соответственно установленным срокам наблюдения за больными. Более высокий показатель индекса соответствует более низкому уровню КЖ.

Таким образом, проблема диагностики, лечения и профилактики ВЗП занимает одно из ведущих мест в современной стоматологии в связи с высокой распространенностью и обращаемостью больных. Показатели качества жизни

изменяются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет осуществлять мониторинг проводимого лечения и в случае необходимости, проводить его коррекцию.

1.2 Методы цифровой, функциональной и лабораторной диагностики воспалительных заболеваний пародонта

В процессе диагностических исследований при хроническом пародонтите задача врача — выявить причину и объяснить ее пациенту. Для объективизации оценки состояния пародонта и эффективности лечения предложен ряд клинических, инструментальных и лабораторных методов. Существует проблема в поиске новых технологий точной диагностики тяжести пародонтита, оценки прогноза прогрессирования заболевания и выявления восприимчивых лиц [6, 27, 35, 64].

Оценку пародонтального статуса, эффективности лечения и динамическое наблюдение проводят по клиническим параметрам: состоянию десны, ее кровоточивости, глубине карманов, уровню клинического десневого прикрепления, количеству зубных отложений [301, 171, 212, 251]. Для количественного представления перечисленных параметров используются различные индексы [14, 7, 261]. Недостатком которых является сложность проведения и интерпретации данных, продолжительность по времени [58, 123, 289]. Компьютеризированные системы для обследования тканей пародонта, например, система Флорида Проуб, и анализа окклюзионных контактов T-scan III отличаются удобством применения, быстротой получения данных клинического обследования [40, 79, 136, 398, 176]. Диагностика заболеваний пародонта важна как для правильной постановки диагноза, так и планирования, и оценки результатов лечения [38, 94, 118, 367, 369]. Традиционное инструментальное исследование состояния пародонта затрудняет возможность раннего выявления патологии [44, 90, 283, 295].

Состояние костных тканей оценивают по данным рентгенологического исследования (ортопантограммы), компьютерной томографии, денситометрии, эхоosteометрии; мягких тканей — по биомикроскопии, полярографии, оксиметрии и другими методами [42, 57, 189, 264, 227].

Конусно-лучевая диагностика значительно более точный и надёжный метод, чем двухмерные обычные методы визуализации при оценке дефектов фуркаций, внутрикостных деструкции, высоты альвеолярного костного гребня и пространства периодонтальной связки. Использование КЛКТ для диагностики пародонтита демонстрирует потенциальные преимущества, хотя недостатки включают как финансовый аспект (исследование более дорогое), так и большую дозу облучения по сравнению с обычными методами визуализации.

При развитии заболеваний пародонта воспалительного характера происходит поражение сосудистого русла, особенно микроциркуляторной части. Микрососуды являются наиболее чувствительным фактором, реагирующим на патогенные факторы еще до появления клинических симптомов воспаления в пародонте [38, 86, 137].

Для выявления ранних форм заболеваний пародонта, а также для оценки эффективности проведенного лечения и динамического наблюдения за состоянием больного широко используется функциональная диагностика состояния мягких тканей [82, 17, 99, 139]. Функциональные методы позволяют определить микроциркуляцию десны, обмен кислорода непосредственно на больном [59, 138, 233, 165].

Для исследования состояния кровообращения в сосудистой системе пародонта хорошо зарекомендовал себя в практике метод лазерной доплеровской флоуметрии [73, 88, 352, 286]. При этом измеряется показатель микроциркуляции, который является интегральной характеристикой кровоснабжения пародонта. При взаимодействии с тканью в отраженном сигнале имеется составляющая, обусловленная отражением от движущихся эритроцитов, пропорциональная скорости движения (эффект Доплера) [360].

Метод ЛДФ позволяет оценивать компоненты тонуса микрососудов на основе величин амплитуд колебаний микрокровотока, которые обусловлены интенсивностью сокращений мышечной стенки сосуда, а значит и диаметром просвета сосудов [166, 235]. Показатель шунтирования (ПШ) возможно оценить ввиду пространственной локализации воздействий нейрогенного механизма (мишенью являются артериолы и артериальный участок шунта) и миогенного механизма (мишень — прекапилляры). ПШ увеличивается при увеличении миогенного тонуса, на фоне нормального или пониженного нейрогенного тонуса большая часть кровотока движется в обход нутритивного звена микроциркуляторного русла [69, 38, 161].

Глубина зондирования ткани волнами излучений для разных типов биотканей составляет примерно 1-3 мм, т.е. в зону обследования, как правило, попадают лишь мелкие венулы, артериолы, артериовенозные шунты и капилляры [290, 131, 362].

В случае необходимости рекомендуется проведение иммунологического обследования пациента [32, 78, 244]. На этапе диагностики при выборе средств и методов адекватного этиопатогенетического лечения желательна проведение микробиологических исследований наряду с другими клиническими и лабораторными исследованиями [50, 96, 93, 112]. Количественную оценку микробного пейзажа десневой борозды и пародонтальных карманов проводят путем посева на селективные и неселективные среды с последующим подсчетом колоний микроорганизмов; качественную — с помощью идентификации микроколоний и/или микробных тел при микроскопии [50, 77, 9, 292].

В последнее десятилетие в лабораторную практику внедрены такие высокоспецифичные методы определения микробных антигенов, как иммуноблоттинг и полимеразная цепная реакция (ПЦР) [18, 122, 224, 324]. При выборе антимикробного препарата следует проводить оценку чувствительности микробного пейзажа к действию изучаемого препарата [101, 220, 202, 229, 230].

Актуальным направлением лабораторной диагностики воспалительных заболеваний пародонта является определение содержания биомаркеров в слюне

или жидкости десневой борозды. Это связано с тем, что по мере течения пародонтита происходит деструкция мягких тканей, разрушение костной ткани и высвобождение биологически активных веществ, которые могут быть определены при исследовании ротовой жидкости и могут рассматриваться как кандидаты на роль биомаркеров этого заболевания. Биомаркеры могут использоваться для скрининга, диагностики и предсказания течения заболевания.

К настоящему времени накоплены данные о наличии в ротовой жидкости маркеров воспалительного процесса — антимикробных белков: кальпротектина, С-реактивного белка, макрофагального воспалительного белка (MIP-1a) и других [6, 27, 35, 14]. При воспалении тканей пародонта уровень факторов иммунной защиты в ротовой жидкости повышается, например, увеличивается содержание лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А [27, 35]. Огромное число исследований посвящено изучению цитокинового статуса. Воспалительные цитокины (IL-1, LI-4, LI-7, IL-18, IFN- γ , и MIP-1 α) играют ключевую роль в патогенезе пародонтита, но результаты исследований разных авторов отличаются крайней противоречивостью [32, 30, 11, 13], что затрудняет применение полученных результатов в дальнейших изысканиях и их внедрение в клиническую практику. В литературных источниках встречаются данные о взаимосвязи между содержанием дефензинов в ротовой жидкости и развитием различных патологических состояний в полости рта [6, 8, 64]. Сообщается о том, что дефензины непосредственно влияют на адгезию микроорганизмов к тканям пародонта и слизистой оболочки рта, а значит, и на развитие пародонтита, и заболеваний слизистой оболочки рта [6, 64, 32, 30]. Отмечается, что дефензины негативно влияют на адгезию такого пародонтопатогена, как *Porphyromonas gingivalis* [6, 30]. Однако несмотря на то, что исследование данной биожидкости может быть неинвазивным и эффективным методом лабораторной иммунодиагностики, следует признать, что диагностическая ценность иммунологических параметров до конца не расшифрована и требует дальнейших поисков [30].

В европейских исследованиях последнего десятилетия найдены данные о

выявлении нейтрофильной коллагеназы, также известной как матриксная протеиназа [49, 63, 317]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов.

Одним их перспективных биомаркеров скорости убыли костной ткани является соотношение между белками RANKL и остеопротегерином (представителями суперсемейства лигандов к ФНО 11 и 11В, соответственно). ФНО 11 белок способствует дифференцировке и активации остеокластов, в то время как ФНО 11 В работает как его рецептор-приманка, подавляя его функцию.

TNFSF11, или RANKL (от англ. Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11; Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли. Продукт гена человека TNFSF11. Играет важную роль в метаболизме костной ткани, активируя остеокласты.

Несмотря на высокую информативность и достоверность в отношении скорости убыли костной ткани (а значит и активности текущего пародонтита), это соотношение не может быть предиктором течения заболевания в будущем. Многие другие молекулы, имеющие отношение к воспалительной деструкции тканей пародонта, такие как матриксные металлопротеиназы [49], и пародонтальному воспалению, такие как цитокины, уже используются в качестве возможных диагностических биомаркеров, но до сих пор еще нуждаются в тестах на чувствительность и специфичность для использования в качестве предикторов течения заболевания [162]. Особенности течения пародонтита значительно осложняют открытие новых биомаркеров, так как обострения воспалительных заболеваний пародонта протекают эпизодично и трудно дифференцировать периоды ремиссии и обострения. Хотя сейчас они применяются довольно

ограничено, в будущем биомаркеры будут подбираться таким образом, чтобы соответствовать критериям чувствительности и специфичности, оставаясь при этом доступными [52, 162].

Известно, что при пародонтите возникают изменения не только иммунологического профиля ротовой жидкости, но и морфологические изменения в тканях. Разработаны новые подходы к традиционному цитологическому исследованию буккального эпителия [26, 74]. Подсчет буккальных цитограмм с выделением различных типов клеток (поверхностные, промежуточные, парабазальные), а также выявление цитологической атипии клеток (микроядра, пикноз и др.) позволяет оценить реактивность слизистой оболочки полости рта при воспалении и других патологических процессах [12, 114].

В связи с этим возникает необходимость создания диагностического алгоритма исследования пародонтита, который включит в себя не только клинические параметры пародонтита, но и лабораторный спектр маркеров, для более точной диагностики тяжести, лечения и прогноза заболевания пародонта.

Резюме. Для объективизации оценки состояния пародонта и эффективности лечения существует широкий ряд клинических, инструментальных и лабораторных методов. Актуальна проблема поиска новых технологий точной диагностики тяжести пародонтита, оценки прогноза заболевания и выявления восприимчивых лиц. Наибольший интерес вызывают неинвазивные методы диагностики. В качестве альтернативного материала исследования служит ротовая жидкость. По мере прогрессирования пародонтита происходит разрушение мягких тканей, деструкция костной ткани и высвобождение биологически активных веществ, индикацию которых можно осуществить в ротовой жидкости. Большое количество исследований ротовой жидкости проводится по всему миру, определены такие маркеры воспалительного процесса, как антимикробные белки (лактоферрин и калпротектин), воспалительные цитокины (IL-1, LI-4, LI-7, IL-18, IFN- γ , и MIP-1 α), белки, опосредующие воспаление (СРБ). Наиболее удобными и информативными методами диагностики, применяемыми в клинике, являются компьютерная система

Florida probe, программа для анализа окклюзионных контактов T-scan III, лазерная доплеровская флоуметрия, конусно-лучевая компьютерная томография.

1.3 Тактика лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Малоинвазивные методы лечения.

Прогнозирование результата

Лечение пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в настоящее время остается актуальной проблемой [56, 117, 121]. Лечение болезней пародонта должно быть комплексным, максимально индивидуализированным, безопасным, контролируемым и экономически целесообразным, пациент принимает активное участие в лечении заболевания [103, 104, 167, 177]. Индивидуальность обусловлена этиологическими факторами, особенностями патогенеза, характером и степенью выраженности изменений пародонта, общим состоянием организма [404, 147, 183]. Персонализированный подход включает степень выраженности клинической симптоматики, степень активности процесса, результаты предшествующей терапии заболевания, тенденции развития (течения) процесса, наблюдение улучшения или ухудшения, наличие соматической патологии, профессиональных вредностей, пол и возраст пациента, его «эстетические» запросы, а также комплаентность пациента на протяжении всего курса лечения [252, 370, 371].

Максимальный эффект от лечения можно получить на ранних стадиях воспалительных заболеваний пародонта, когда основным методом лечения является консервативный. Плановая поддерживающая терапия позволяет длительно поддерживать состояние ремиссии заболевания [119, 215, 159, 170, 192].

На территории Российской Федерации в настоящее время лечение пациентов с диагнозом пародонтит (МКБ-10 К.05.3. Хронический пародонтит) проводится в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), утвержденными Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и

дополнениями на основании Постановления № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 2 августа 2018 года.

Принципы комплексного лечения больных с пародонтитом предусматривают одновременное решение нескольких задач: купирование воспалительных процессов в пародонте, предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, сохранение и восстановление функции зубочелюстной системы, предупреждение развития общих и местных осложнений, предупреждение негативного влияния на общее здоровье и качество жизни пациентов [30, 336, 337]. Данные принципы комплексного подхода в лечении ВЗП соотносятся и с протоколами Guidelines хронического пародонтита европейского, американского, британского пародонтологических сообществ (Guidelines Specialists in Periodontics (EDA 2000); Guidelines for Periodontal Therapy American Academy, 2003; Dental Clinical Guidance Scottish, 2014; Guide to Periodontology of British Society, 2016).

Лечение представляет собой совокупность этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Пародонтит необратим. Болезнь не претерпевает обратного развития, а лишь может быть стабилизирована благодаря значительным усилиям врачей-стоматологов всех профилей, применения комплекса лечебных мероприятий и средств [1, 374, 378, 403].

Выбор средств и методов для лечения хронического пародонтита определяется степенью тяжести и особенностями клинического течения заболевания. В комплексной терапии пародонтита применяют терапевтическое (немедикаментозное и медикаментозное), хирургическое, ортодонтическое и ортопедическое лечение, направленное на ликвидацию воспаления в тканях пародонта, устранение пародонтального кармана, стимуляцию репаративного остеогенеза, восстановление функции зубочелюстной системы [97, 373, 380].

Терапевтическое лечение пародонтита основано на применении нехирургических методов и является базовым или начальным этапом комплексного лечения заболеваний пародонта и направлено в первую очередь на устранение одного из этиологических факторов болезни – бактериальной

био пленки и факторов, обеспечивающих ее аккумуляцию на зубе, и включает:

- проведение профессиональной гигиены рта;
- обучение и контроль индивидуальной гигиене рта;
- удаление над- и поддесневых зубных отложений;
- коррекция и устранение факторов, способствующих поддержанию воспалительных процессов в пародонте, таких как: нависающие края пломб, кариозные полости, клиновидные дефекты;
- устранение преждевременных контактов – функциональное избирательное пришлифовывание;
- назначение и/или проведение противомикробной и противовоспалительной терапии.

Хирургическое лечение направлено на ликвидацию очагов воспаления, которые не удалось устранить на этапах терапевтического лечения. Проведение плановых хирургических вмешательств недопустимо без предварительной подготовки в рамках базовой терапии и тщательной оценки полученных результатов.

Ортодонтическое лечение направлено на устранение зубочелюстных аномалий и вторичных деформаций зубных рядов, стабилизацию патологических процессов в пародонте.

Ортопедическое лечение направлено на восстановление функции зубочелюстной системы, восстановление целостности зубных рядов, стабилизацию патологических процессов в пародонте, создание условий для функционирования зубочелюстной системы в компенсированном состоянии и включает в себя изготовление съемных и/или несъемных шинирующих ортопедических конструкций. Без ортопедического вмешательства (постоянного шинирования) это невозможно.

Динамическое наблюдение пациентов проводят через 1, 2, 6 недель для контроля гигиены рта и определения пародонтологического статуса, затем каждые 6 месяцев.

Таким образом, при первичном обращении пациентов обучают гигиене полости рта, подбирают индивидуальные средства гигиены, проводят контролируемую чистку зубов, составляют план дополнительных обследований (лабораторные исследования крови, консультация специалистов общего профиля, посев пародонтопатогенов, денситометрия и др.) и лечения [47, 43, 156, 191, 194]. Затем проводится профессиональная гигиена полости рта и консервативная противовоспалительная терапия. После этого осуществляют санацию полости рта пациента [2, 100, 132, 188, 195, 376]. По показаниям пародонтологическим больным проводят избирательное шлифование зубов, шинирование или ортодонтическую подготовку, временное или постоянное протезирование [76, 114, 70, 349]. При лечении пародонтита средней и тяжелой степени для купирования острого процесса требуется проведение хирургического лечения: закрытый или открытый кюретаж, лоскутные операции, пластика преддверия или уздечек [180, 196, 248, 277, 391]. После проведенного комплексного лечения пациент находится на динамическом наблюдении с осмотрами раз в шесть месяцев [35, 61, 5, 12].

Успех пародонтологического лечения зависит от взаимопонимания пациента с врачом, осознания пациентом причин заболевания и необходимости качественного и точного выполнения назначенных пародонтологом рекомендаций [55, 71, 95, 155, 200, 385].

С изменением взглядов на этиопатогенез воспалительных заболеваний пародонтита изменились и подходы к его лечению у иностранных коллег. На смену концепции SRP (Scaling & Root Planning) — удаление всех зубных отложений в сочетании со «сглаживанием» поверхности корня с целью окончательного удаления эндотоксинов появилась концепция RSD (Root Surface Debridement), которая заключается в элиминации биопленки, ее разрушении с целью обеспечения возможности фармакологического лечения. Поиски наиболее приемлемых способов и выбор инструментов сейчас находится в центре внимания [266, 279, 284, 316, 330, 335].

Цели современной пародонтальной санации (RSD):

1. Разрушение и удаление поддесневой биопленки. Доказано, что полное удаление поддесневых зубных отложений невозможно, в связи с этим основной задачей пародонтологического лечения является одномоментное снижение количества бактерий (пародонтопатогенов), которое соответствует более приемлемой клинической ситуации в полости рта пациента [355, 357, 368, 392]. На инициальном этапе лечения актуальным будет использование ультразвуковых систем для снятия над- и поддесневых зубных отложений, лазерных технологий, озонирования и других современных физиотерапевтических методов [254, 338, 393, 408].

2. Удаление факторов, способствующих формированию биопленки, снятие зубного камня [331, 341].

3. Сохранение структуры твердых тканей зубов. Данная концепция подразумевает тщательное, но бережное щадящее удаление назубных отложений, без повреждения твердых тканей зубов [310, 343, 354]. Это позволит избежать осложнений, нежелательных последствий, так как пациент неоднократно получает поддерживающее пародонтологическое лечение в течение жизни [384, 389]. При поддерживающей терапии у комплаентных пациентов с хорошей гигиеной полости при стабилизированном состоянии пародонта возможно проведение профессиональной гигиены полости рта только циркулярными щетками, полировочными головками и проведение реминерализующих твердые ткани зубов мероприятий [283, 302, 323, 363].

4. Создание биологически приемлемой поверхности корня. Подразумевает создание гладкой, ровной поверхности, препятствующей формированию новых зубных отложений. Не подразумевает специальное удаление цемента [288, 314, 348].

5. Разрешение воспаления. Достигается путем проведения всех вышеописанных моментов и подразумевает оптимальный контроль по формированию бляшки со стороны пациента [285, 307, 351, 353, 382].

Таким образом, концепция SRP не может отвечать вышеперечисленным целям лечения, так как (Nyman et al., 1986, 1988) было доказано на моделях, а затем и на пациентах, что ЛПП не обнаруживаются глубоко в поверхности цемента и могут

быть легко удалены с помощью современного оборудования и инструментов без повреждения поверхностной структуры цемента корней зубов. Данный подход, при котором осуществляется разрушительное воздействие биопленку, удаляются эндотоксины путем промывания пародонтального кармана, но при этом сохраняется корневой цемент называется root surface debridement (RSD) (Prof. J. Kieser's research group). Клинически пародонтальное зондирование и результаты лечения рекомендуется проводить не раньше 3 месяцев, с целью принятия решения по дальнейшей тактике лечения (Corbet et al., 1993).

Таблица 1 — Сравнение концепций лечения воспалительных заболеваний пародонта

Концепция SRP	Концепция RSD
Основная концепция нехирургического лечения до 90-х годов 20 века, основывалась на взглядах на этиологию и патогенез заболеваний пародонта.	основана на современных взглядах на этиологию и патогенез заболеваний пародонта.
Основной причиной рассматривался зубной камень, который должен был быть удален.	Основная причина — сложное взаимодействие между бактериальной биопленкой и ортетом организма хозяина.
Удаление цемента было связано со взглядами на эндотоксины бактерий.	Доказано, что эндотоксины располагаются поверхностно и для их удаления не следует удалять корневой цемент. Удаление цемента приводит к ряду осложнений, таких как боль и повышенная чувствительность зубов, кариес корня и наружная резорбция корня зуба.
Удаление цемента проводилось острыми инструментами, чтобы сразу удалить камень, цемент и получить гладкую поверхность.	Лечение с использованием ультразвуковых инструментов позволяет разрушить и удалить биопленку вместе с зубным камнем без повреждения цемента. Это более эффективно и подходит для повторяющейся поддерживающей терапии.

В соответствии с современной концепцией ведения пациентов такие малоинвазивные технологии, как пародонтологическое лечение аппаратом Vector (Durr Dental), фотодинамическая лазерная терапия с применением Радахлорина, хлорина Еб, хлорида толония, а также лазерный кюретаж с применением высокоинтенсивного лазерного излучения 980 или 1064 нм, позволяют разрушить и удалить биопленку вместе с зубным камнем без повреждения цемента.

**Особенности проведения профессиональной гигиены полости рта
у больных хроническим пародонтитом
в свете современной концепции Root Surface Debridment**

- обучение и контроль индивидуальной гигиене рта (Улитовский С.Б., Михальченко В.Ф., 2016; Duane B., Saengtipbovorn S., Arduino P.G., 2017) [111];
- одномоментная элиминация пародонтопатогенов (Meulman T. 2013; Орехова Л.Ю., 2014; Атрушкевич В.Г., Гилева О.С. 2015; Николаев А.И., Eberhard J., Spolarich A.E., 2016) [1, 49, 95];
- удаление над- и поддесневых зубных отложений (Ерохин А.И., 2015; Nayudu A., Lam T., Moga M., Bosca A.B. 2017) [80];
- устранение преждевременных контактов (Pellicer-Chover H., Viña-Almunia J., Romero-Millán J., Peñarrocha-Oltra D., 2014; Бимбас Е.С., 2015) [201];
- назначение и/или проведение противомикробной и противовоспалительной терапии (Ронь Г.И., 2015; Önder C., Kurgan Ş., Klein O., Ngo-Nyekel F., 2016; Ghangurde A.A., Omlor A.J., Le D.D., 2017) [91].

Ультразвук в пародонтологии

В стоматологической практике для удаления над- и поддесневых зубных отложений используются ультразвуковые скейлеры и пнесмоскейлеры. Минерализованный зубной камень удаляется с помощью вибрации звуковой и ультразвуковой частоты [63, 321, 130, 206, 238]. Ультразвуковые аппараты начали

применять в 50-е годы XX века, с тех пор накоплен положительный опыт работы. Для удаления зубных отложений применяют магнестрикционные (TurboSensor, Cavitron jet) и пьезоэлектрические (Satelec Supprasson P-Max, Piezon master, TurboPiezo) системы генерации ультразвука [93, 96, 162].

Ряд авторов отмечают формирование гладкой поверхности корня зуба после обработки их с помощью аппарата Vector. Особенности данного аппарата является отсутствие аэрозольного инфицированного облака, способствующего передаче инфекционных заболеваний [333, 223] и образование гидрооболочки, за счет которой энергия инструмента передается строго линейно параллельно на поверхность зуба. Суспензия «Vector-fluid-polish» улучшает процесс передачи энергии за счет содержания частиц гидроксилатапата, что способствует проведению щадящей очистки и полировки. Большое количество разных по форме съемных насадок позволяет очищать труднодоступные поверхности зуба [96, 20, 121].

Процедура удаления зубных отложений завершается полировкой резиновыми чашечками, щеточками, полировочной пастой. Полирование зубов должно быть интенсивным и одновременно бережным. Полировочная паста наносится резиновыми чашечками или щеточками [101, 98, 127]. Полировочные пасты должны быть разной зернистости и содержать в составе флюорид [100, 346]. В заключении профессиональной чистки проводится очистка межзубных пространств с помощью конусных щеточек, нити, штрипса [96, 20].

Для снижения деминерализации свежеччищенных поверхностей зубов проводят флюоризацию — фторирование всех зубов. Её осуществляют посредством нанесения фтористого лака, фтористого геля на поверхности зубов [61, 45]. Широкое применение нашли такие препараты, как Bifluorid 12 (VOCO), Fluocal solute (Septodont), Fluoridin №5, Cavitec, Беллагель F и Беллагель Ca/P (ВладМиВа), Fluoridine gel №5 (VOCO) [57, 96].

Лазерные технологии в лечении хронического пародонтита

В стоматологической практике — в хирургии, пародонтологии, эндодонтии — нашли свое применение полупроводниковые (диодные и неодимовые) лазеры [272, 280, 237, 239, 318]. Использование лазера в комплексном лечении заболеваний пародонта открывает новые перспективы [268, 276, 203, 294].

Терапевтический эффект достигается при поглощении энергии лазерного пучка тканями, вызывая такие явления, как деструкция, испарение, ампутация, коагуляция, фотодинамика и биостимуляция [46, 217, 204, 293]. Начало воздействия характеризуется разогревом тканей, денатурацией белка и обезвоживанием, затем происходит обугливание, испарение и сжигание патологических тканей [29, 388, 210, 178]. Поскольку лазер оказывает биостимулирующее действие, процессы заживления протекают быстрее, чем при использовании традиционных хирургических методов [181, 240, 345, 335, 306].

Анализ данных в базах PubMed, Wiley Online Library (Австралия), American Dental Association (USA) показал, что отдаленные результаты и эффективность через 6, 12 месяцев после пародонтологического лечения с применением диодного лазера в сравнении с классическим хирургическим кюретажем сопоставимы (Saglam M., Kantarci A., Dundar N., Hakki S.S., Lasers Medical Sci. 2014; Carvalho V.F., Hirata M.H., Conde M.C. J. Clin. Periodontol, 2015; A. Aoki, D. Coluzzi, J. Periodontol. 2016; Smiley C.J., Tracy S.L. and al. JADA 2017).

В зависимости от длины волны, плотности энергии и времени воздействия лазерного излучения эффект определяется в основном двумя внутренними параметрами: оптическими и термическими свойствами ткани [182, 334, 259, 211].

Выделяют 3 группы лазеров в стоматологической практике:

1. Лазерная хирургия основана на деструктивном воздействии на ткани: тепловой, гидродинамический, фотохимический эффекты от лазерного излучения вызывают деструкцию тканей [383, 208, 226].

2. Лазерная терапия основана на фотохимическом и фотофизическом эффектах, при этом поглощенный тканями свет возбуждает в них атомы и

молекулы, стимулируя терапевтические механизмы организма – активация репаративных процессов, улучшается микроциркуляция, повышается резистентность, стихают острые воспалительные явления [221, 366].

3. Диагностика основана на невозмущающем лазерном воздействии – это эффекты рассеивания, отражения, проникновения [135, 226, 267, 328].

В стоматологической практике применяются лазерные системы на основе твердых кристаллов (эрбиевый), газов (углекислотный, гелий-неоновый), а также полупроводниковые лазеры (диодный, неодимовый) [141, 264, 166]. В зависимости от источника излучения, лазеры позволяют доводить до ткани-мишени строго определенную (по длине волны) когерентную (параллельный пучок света) энергию, которая продуцирует прогнозируемый результат [309, 278, 386, 390].

Излучение полупроводникового диодного лазера длиной волны 810–970 нм хорошо поглощается пигментированной тканью, имеет хороший гемостатический эффект, обладает противовоспалительным и стимулирующим репарацию эффектами [141, 242, 372, 228, 273]. При обработке диодным лазером можно одновременно обработать до 12 пародонтальных карманов [275, 262, 152, 243]. Диодный лазер позволяет делать точные разрезы, можно использовать его для проведения операции вестибулопластики, коррекции уздечек и щечно-альвеолярных тяжей, закрытого кюретажа пародонтальных карманов, снятия гиперчувствительности шеек зубов и др. [24, 126, 78, 246]. Основным фактором воздействия диодного лазера является высокая тепловая энергия, распространяющаяся в тканях, поглотивших лазерный импульс [85, 69, 175]. Мощный и короткий импульс производит разрез мягкой ткани методом испарения и сопровождается явлениями коагуляции, что позволяет работать на «сухом» операционном поле [214, 267, 284].

Laser-assisted new attachment procedure (протокол LANAP) — это хирургическая терапия, разработанная для лечения пародонтита посредством регенерации тканей. Протокол лечения LANAP был разработан и усовершенствован доктором Robert H. Gregg II и доктором Delwin McCarthy в Калифорнии в 1991 году. Американское управление по контролю за продуктами и

лекарствами разрешило к использованию протокол LANAP для лечения пародонтита и воспаления десен в 2004 году. Работая по протоколу LANAP, используют полупроводниковые лазерные системы, излучение которых происходит преимущественно меланином: диодный (длина волны 980 нм) или неодимовый лазер (длина волны 1064 нм). При этом осуществляют воздействие на внутреннюю поверхность пародонтального кармана, лазерное излучение селективно удаляет патологическую эпителиальную выстилку пародонтального кармана, грануляционную ткань, стерилизует поверхность корня зуба, здоровые ткани при этом остаются сохраненными, а связочный аппарат регенерирует, происходит стимуляция фибробластов и вновь синтезированные коллагеновые волокна прикрепляются к поверхности корневого цемента с формированием лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления.

Лазерный кюретаж (ЛК), или лазерная деконтаминация (ЛД) пародонтальных карманов, проводится на завершающем этапе пародонтологического лечения. Эта малоинвазивная хирургическая операция показана при лечении ХГПЛС и ХГПСС (код МКБ-10: K05.3), ЭПП (код МКБ-10: K05.2) [183, 186, 199].

На 2–3 сутки по краю операционной раны появляется пленка — фибриновый налет, что свидетельствует о заживлении обработанной области, эпителизации раневой поверхности. После проведения лазерного кюретажа нанесение лекарственных аппликаций и специальных средств не рекомендуется производителем. Это связано с мощным антибактериальным и антисептическим действием лазера, микроинвазивным повреждающим эффектом и формированием на поверхности «лазерного бинта» [141, 172].

Использование менее мощных и более длительных импульсов не вызывает испарения или разреза, но дает глубокий прогрев, что на мягкой ткани вызывает стерилизующий, противовоспалительный и обезболивающий эффекты [358, 364]. Поэтому диодные лазеры активно используются в эндодонтии, пародонтологии, хирургии мягких тканей и лечении патологии слизистых, а также в лечении герпеса [401, 272, 274, 394].

Преимущества применения диодного лазера:

- работа в «сухом поле», снижение риска инфицирования [175, 150, 213];
- одномоментная дезинфекция ткани снижает риск послеоперационных осложнений [172, 342, 345, 395];
- меньшая болезненность процедуры снижает потребность в местной анестезии [46, 141, 154];
- не требуется наложение швов после операции [165, 348];
- меньший послеоперационный отек и дискомфорт, ускоренное заживление лазерной раны [65, 232, 351].

Физиотерапевтические методики

Физические факторы позволяют стимулировать иммунобиологические реакции организма, снизить явления общей и местной сенсibilизации, изменить нервно-гуморальные процессы в организме и патологическом очаге, усилить локальное избирательное действие лекарственного вещества [65, 149, 257, 297]. Физиотерапевтические процедуры применяются на различных этапах диагностики, комплексной терапии, профилактики и реабилитации стоматологических пациентов с целью воздействия на отдельные патогенетические звенья процесса, а также симптоматического лечения [210, 134, 329]. Наряду с этим неспецифическим эффектом большинство физических факторов обладает специфическим действием на биофизические, биохимические и патофизиологические механизмы патологического процесса, что обуславливает дифференцированный подход к выбору лечебного средства [379, 201, 207].

Своевременное и правильное назначение физических факторов комплексной терапии позволяет либо купировать начальные проявления патологического процесса, снизить степень его выраженности, тяжесть клинических симптомов и вероятность возникновения осложнений, либо ускорить смену фаз патологического процесса, что позволяет провести другие методы лечения в наиболее благоприятных условиях [30, 15, 89, 148].

При включении физических средств в комплексную терапию патологического процесса следует учитывать два основных аспекта:

– механизм действия физических факторов, методику, параметры назначения процедуры [397, 402];

– общее состояние организма, стадию и клиническую картину заболевания [103, 104, 2, 172].

Физические факторы позволяют стимулировать иммунологические реакции организма, снизить явления общей и местной сенсбилизации, изменить нервно – гуморальные процессы в организме и патологическом очаге [146, 218, 332, 300]. Усиливается локальное избирательное действие лекарственного вещества, восстанавливается микроциркуляция [2, 176, 197, 199, 236, 270].

Для улучшения местной резистентности тканей, нормализации микроциркуляции и устранения застойных явлений в тканях, уменьшения проницаемости капилляров используют амплипульс терапию, динамическую электронейростимуляцию, массаж и гидромассаж, дарсонвализацию, лекарственный электрофорез [83, 34, 321, 289, 167]. При появлении рецессии десен и при наличии гиперэстезии эффективно местное насыщение тканей минералами и витаминами при помощи электрофореза [102, 291].

Импульсный диадинамический или синусоидально модулированным ток повышает тонус сосудов вследствие сокращения сосудистых стенок в ритме воздействия, раскрывает резервные капилляры [21, 56]. Стимулирует трофику и обмен веществ магнитное поле УВЧ [96, 119]. Грязелечение пародонтопатий продлевает стадию ремиссии [119, 167]. Для стимуляции иммунных процессов назначается УФ-облучение, которое повышает общую резистентность тканей пародонта, стимулирует кровообращение и репарацию [103, 145].

Для антисептической обработки применяют аэрозольные ингаляции антисептиков и озонотерапию. Озонирование проводится после снятия зубных отложений и механического удаления грануляций из пародонтального кармана [35, 29].

В домашних условиях больному рекомендуют ротовые ванночки с антисептиками 3 раза в день после еды [11]. Эффективно использование ирригатора в режиме «душ» или «струя», гидрофлоссинг качественно завершает индивидуальную гигиену полости рта и массирует десны [327, 346].

При лечении ВЗП применяют сочетание многих физических факторов [98, 122]. При назначении сочетанной физиотерапии следует подбирать факторы так, чтобы они усиливали действие друг друга и влияли на разные стороны патологического процесса [405, 406].

Биоинженерия тканей пародонта

С конца 20-го столетия активно развивается реконструктивная хирургия. После проведения хирургических вмешательств на пародонтальных карманах и кости альвеолярного отростка в большинстве случаев также не удается добиться гарантированного успеха регенерации утраченных структур периодонта, послеоперационные рецессии десен отмечаются в 30–65% случаев, что создает как функциональные, так и косметические проблемы для пациентов.

Для тканевой инженерии ученые применяли клеточные культуры фибробластов (в т.ч. культура М-22, ФГУ ЦНИИС совместно с ООО «Медико-биологические технологии» и ГУ МГНЦ АМН). Почти 40 тыс. публикаций РИНЦ, свыше 30 тыс. публикаций в PubMed о применении фибробластов в медицине – оперативная хирургия, эндопротезирование, патологии сердечно-сосудистой системы, лечение ожогов, заболеваний кожи, эстетическая медицина, в оториноларингологии и стоматологии – как самостоятельно, так и на носителях-каркасах [253, 255, 258, 269, 281, 322].

Фибробласты являются мультипотентными и высокопластичными клетками. Активированные фибробласты трансдифференцируются в различные клетки: в хондроциты, миоциты и адипоциты, эндотелиоциты и другие. Их гетерогенность (различное происхождение), неоднородность, пластичность с разносторонним влиянием, зависящем от факторов среды, требует их дальнейшего

изучения. Фибробласты являются ключевым компонентом ответа организма на повреждение, вызванными опухолевыми клетками.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки были первыми клетками, полученными при помощи активированных фибробластов, которые до сих пор являются их самым насыщенным источником.

После активации покоящихся клеток, ассоциированные с заживлением раны или с регенеративным процессом фибробласты (нормальные активированные фибробласты, НАФ) способны в дальнейшем дифференцироваться по линии многоступенчатой активации, основанной на контекстно-зависимых сигнальных путях, в различные функциональные подтипы.

За прошедшее десятилетие фибробласты, ассоциированные с опухолью (ФАО) прочно закрепили за собой роль ключевых компонентов в развитии злокачественной опухоли и новые исследования говорят об их участии во многих стромальных программах различных опухолевых процессов [115, 14]. Фибробласты обычно неподвижны и становятся активными только в ответ на повреждение ткани. Точный механизм их активации до сих пор остается невыясненным. Однако считается, что есть два типа активации фибробластов: «обратимый» и «необратимый», частично определяющийся эпигенетическими факторами. Активированные фибробласты являются также главным компонентом рубцов и важнейшим участником ответа на хронический процесс заживления ран, также известный как тканевой или органной фиброз [26, 68, 48, 21, 37, 265]. Постоянно продолжающийся (хронический) процесс заживления ран наблюдается при фиброзе органов и опухолевом росте [22], и он сильно отличается от соответствующего острого процесса [23, 61]. Несомненно, фибробласты являются самыми изменчивыми и наиболее изучаемыми клетками *in vitro* благодаря простоте их изолирования и культивирования. Они способны выживать при сильном стрессе и могут быть культивированы из тканей человека после его смерти [25, 247]. В условиях беспощадного, высокодинамичного и опасного тканевого микроокружения, включая повреждение, вызванное химиотерапией или лучевой терапией, ФАО могут представлять постоянный вид стромальных клеток, который

участвует в рецидиве опухоли. Несмотря на то, что они являются наиболее изучаемыми клетками в биологии, фибробласты остаются самыми мистическими и загадочными клетками. В последние годы всё больше информации появляется об их разнообразии и двойственной функции в развитии злокачественной опухоли.

Аутологичный костный мозг используется для трансплантации в онкологической практике. Сложности в работе с ММСК (мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки) из костного мозга связаны с необходимостью проведения трепанобиопсии и низким содержанием ММСК в полученном пунктате (Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И. 2004; Савинцев А.М., Смолянинов А.Б., 2011; M. Betsch, J. Schnependahl, 2013; Боева Э.А., Покровская О.С., 2014).

Стволовые клетки — недифференцированные и неспецифичные предшественники клеток организма, способные к самообновлению и дифференцированию в клетки разных типов под воздействием компонентов микроокружения. Они способны образовывать цемент зуба и альвеолы челюстей *in vivo*, что подтверждено исследованиями под руководством профессора Джингелей Кай Laboratory of Regenerative Biology and Regenerative Medicine, Guangzhou Institute of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, в 2013 году [129, 264, 339, 377].

Клеточные культуры мезенхимальных стволовых клеток (МСК) (S. Yamanaka 2006 – 2019; Meiron M., Toren A., 2008 – 2019; Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., 2016; Новиков А.В., 2017; Wang F., Kong J., 2018; Ермуханова Г.Т., Русанов В.П., 2018; Рубникович С.П., Денисова Ю.Л. 2018-2021). Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани при липэктомии, являются альтернативой неспецифичных СК, обладают высокой способностью к дифференцировке в остеобласты, хондроциты, липоциты, благодаря чему их применяют для регенерации костной ткани. Актуальные области применения: ортопедия и травматология, урология, офтальмология.

Мы считаем, что применение МСК наиболее перспективное направление для изучения в регенеративной пародонтологии. Наше мнение подтверждается исследованиями японских коллег под руководством профессора Masahiro Saito, в

январе 2019 г опубликованы данные исследования применения аллогенных МСК у свиней для лечения пародонтита [325, 350, 179, 216].

Синтетические и натуральные факторы роста (морфогенетический белок, щелочной фактор роста фибробластов, др.), **тромбоцитарная масса** (Grafstrom, Elfstrom, 1898; Marx R.E. 1980; C.G. Zeigler, R.V. Sloun, 2015-2019, Ахмеров Р.Р., Зарудий Ф. 2006 - 2019), **гликозаминогликаны** (гиалуроновая кислота, коллаген, пептиды и др.) являются компонентами микроокружения стволовых клеток. К ним относятся факторы роста и транскрипции, морфогенетические факторы, рецепторы клеток, сигнальные молекулы, матрица. Подробно изучены костно-морфогенетические белки BMP-2 и BMP-7, которые хорошо себя проявили при лечении различных костных патологий, включая срастание трубчатых костей, восстановление после переломов позвоночника и дистрофии межпозвоночных дисков. Они одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, но в связи с высокой стоимостью широкого распространения не получили [280, 287, 303, 340].

Тромбоцитарный ФР (PDGF) — стимулирует синтез ДНК, увеличивает синтез гиалуроновых кислот, протеогликанов, коллагена, а на тканевом уровне интенсифицирует процессы регенерации кости.

Трансформирующий ФР (TGF- β 1) — стимулирует синтез коллагена I типа, фибронектина и остеоонектина, а также формирование костной матрицы.

Инсулиноподобный ФР (IGF) — синтезируется остеобластами и активизирует остеогенез, стимулирует синтез коллагена I типа.

Цементный ФР (CGF) — синтезируется цементобластами, стимулирует цементогенез, рост фибробластов периодонтальной связки и синтез коллагена I типа.

Костные морфогенетические белки (BMPs) — инициируют остеогенез за счёт стимуляции пролиферации, перемещения в костный дефект и дифференциации полипотентных клеток в остеобласты.

Паратгормон-зависимый белок (PTHrP) — ФР, влияющий на остеогенез за счёт мощного анаболического эффекта на остеобласты.

Фактор роста фибробластов щелочной (bFGF) — синтезируется фибробластами, и он является мощным митогенным фактором для клеток мезодермального происхождения, значительно сокращающим время их удвоения. Кроме стимулирования пролиферации, bFGF вызывает и другие эффекты относительно клеток мишеней: способствует обратимым изменениям морфологии клетки, стимулирует транспортные системы клетки, образование полирибосом, синтез и стабилизацию РНК, общий синтез белка.

Применение факторов роста необходимо для индукции остеогенной дифференцировки СК *in vitro* [308, 399, 219, 361, 179].

Разрешенные к применению в стоматологии инъекционные методики реабилитации тканей пародонта

В последнее десятилетие все чаще стоматологи работают в содружестве с косметологами для достижения более выраженного эстетического эффекта комплексного лечения. Некоторые технологии из косметологии стали активно внедряться в лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта и в пародонтологию.

Применение обогащенной аутоплазмы

Новым этапом в развитии регенеративной медицины стало создание и применение инъекционной формы тромбоцитарной аутоплазмы, разработанной в 2003 году российскими учеными: профессором, д.м.н. Р.Р. Ахмеровым и к.м.н. Р.Ф. Зарудием [27, 319, 359]. В настоящее время аутоплазма обогащенная тромбоцитами находит широкое применение в различных разделах областях медицины: в хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, спортивной медицине, косметологии и дерматологии, комбустиологии [105, 142, 312, 320]. Тромбоциты содержат плотные гранулы с биологически активными молекулами, они не являются ростовыми факторами, но принимают участие в биохимических и обменных процессах организма, в том числе в воспалительных и регенеративных реакциях (Аминова З. М., Емелин А. Л., Овечкина М. В., Калянова Е. В., 2012) [10].

Тромбоцитарная аутоплазма модулирует и регулирует функцию первичных, вторичных и третичных факторов роста, влияя на все стадии регенерации одновременно. Это свойство отличает факторы роста тромбоцитарной аутологичной плазмы от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации.

Обогащенная аутоплазма эффективно применяется для стимуляции регенеративных процессов в тканях. Для этого аутологичную плазму вводят непосредственно в поврежденные ткани десны, участки установки импланта или проведения костной пластики, в области синус-лифтинга, лунки удаленного зуба, остеосинтеза или установленной мембраны, в челюстно-лицевые участки мягких тканей при наличии острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов. Тромбоцитарные факторы роста способствуют прорастанию капилляров, оптимизации гемодинамики, тканевого дыхания и обмена веществ. Аутологичная плазма стимулирует процесс укрепления костной ткани, формирование матрикса коллагена и кости с участием костных морфогенетических белков коллагена, а также активирует местный иммунитет.

Пристальный интерес к аутоплазме прежде всего обусловлен тем, что в тромбоцитах содержатся белковые факторы, которые запускают клеточный регенеративный процесс. В результате плазмолифтинга восстанавливаются обменные процессы, улучшаются микроциркуляция и метаболизм в клетках, повышается местный иммунитет. Одновременно происходят укрепление костной ткани, формирование матрикса коллагена и кости с участием костных морфогенетических белков коллагена

Применение гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота (ГК) на протяжении многих лет успешно используется в разных отраслях медицины, в частности в ортопедии и эстетической хирургии, широко применяется в косметологии и в стоматологической практике.

Гиалуроновая кислота является природным полисахаридом, входящим в группу гликозамингликанов. Молекула состоит из повторяющихся звеньев дисахарида D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Производить

гиалуроновую кислоту способно большинство клеток нашего тела, в особенности клетки соединительных тканей. ГК образуется на клеточной мембране и передается напрямую в межклеточное пространство (матрицу). Почти во всех видах тканей ГК является важным компонентом внеклеточной матрицы. Функцией гиалуроновой кислоты во внеклеточном пространстве является связывание воды, обеспечение важных процессов обмена веществ и стабильности структуры ткани. ГК активирует ингибиторы металлопротеиназ и таким образом эффективно противодействует разрушению тканей. Подобный эффект достигается путем замедления цитокинов, которые вызывают воспаление (TNF α), тем самым гиалуроновая кислота способствует сохранению тканей.

По данным Becker et al., благодаря бактериостатическому эффекту, в частности, воздействию на микроорганизмы в тканях пародонта, такие как *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* и др., гиалуроновая кислота обеспечивает биологическую защиту при хирургическом лечении пародонтита.

A. Ballini с соавторами [46, 116, 231] исследовали возможность комбинированного применения ГК и аутогенной кости для хирургической коррекции костных дефектов у пациентов, страдающих пародонтитом. При проведении лоскутной операции после откидывания слизисто-надкостничного лоскута, удаления грануляционной ткани, зубных отложений и обработки поверхности корней и лоскута ручными и ультразвуковыми инструментами смешивали аутокость и препарат гиалуроновой кислоты, заполняли костные карманы, затем ушивали. ГК предотвращает смещение аугментационного материала и обеспечивает стабильность объема.

Таким образом, применение гиалуроновой кислоты в стоматологической практике целесообразно в пародонтологии (лечение гингивита, санация пародонтальных карманов, лоскутные операции), однако эффективность применения данного препарата требует дальнейшего изучения.

На рынке стоматологических препаратов в настоящее время представлен широкий ассортимент гелей гиалуроновой кислоты: Гиалрипайер Дентал (ООО «Лаборатория ТОСКАНИ», Россия), Гиалудент («НКФ Омега-Дент», Россия),

Гингигель (GENGIGEL, производитель RICERFARMA s.r.l., Италия), Hyadent и Hyadent barrier gel стоматологический гель (BioSCIENCE GmbH, Германия) Tissue support и Flex barrier (Naturalize, Германия), Ревидент и Ревидент+ (ООО «СЛС», Россия) и другие. Единственный зарегистрированный на территории РФ гиалуроновый инъекционный гель Ревидент и Ревидент+ имплантат для стоматологии одобрен Стоматологической ассоциацией России (свидетельство № 1272 и 1257 от 24.09.2018 г).

Ревидент — медицинское изделие однократного применения. Биодegradуемый упруговязкий гель, содержащий гиалуронат натрия. Ревидент является инъекционным гелем, полученный путем постадийного взаимодействия гиалуроновой кислоты неживотного происхождения с комплексным соединением AGEG 1/6, с последующим образованием надмолекулярной структуры. Выпускается в шприцах.

Revident + — биодegradуемый упруговязкий инъекционный гиалуроновый гель, полученный путем постадийного взаимодействия гиалуроновой кислоты неживотного происхождения с BDDE и комплексным соединением AGEG 1/6, с последующим образованием надмолекулярной структуры.

Таким образом, важным этапом лечения ХП является удаление над- и поддесневых зубных отложений. Для этого в арсенале врачей-стоматологов существует множество вращающихся инструментов, ультразвуковых и пескоструйных систем. Современные лазерные технологии в пародонтологии позволяют проводить высокоточные малоинвазивные операции, лазерный кюретаж пародонтальных карманов. Благодаря запаиванию микрососудов и стерилизации операционного поля под воздействием лазерного луча операционные раны заживают гораздо быстрее по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами. Инъекционные методики позволяют проводить биостимуляцию и биорепарацию тканей, что ускоряет реабилитацию тканей пародонта.

3D-тканевая инженерия

Для восстановления объема утраченных тканей предлагаются новые направления терапии воспалительных заболеваний пародонта, включающие методы, основанные на генной, белковой и клеточной тканевой регенерации, объединенные с поддерживающими и направляющими биоматериалами, которые могут быть рассасывающимися и нерассасывающимися, а также стандартными или распечатанными на 3D-принтере [356]. Все эти методики направлены на регенерацию костной ткани для стабилизации зубов или имплантатов, но помимо этого необходима также регенерация и мягких тканей, особенно в эстетических целях. Направленная тканевая регенерация дает непостоянный эффект, сейчас эта техника используется только в направленной костной регенерации, при которой мембранный барьер помещен под мягкие ткани и используется как поддерживающее кость устройство [379]. Идет разработка мембран с включением антибиотиков или стимуляторов роста [163].

Быстро развивается 3D-печать биodeградируемыми материалами (РЕКК, РЕЕК, полилактид и др.) и включение в их состав плазмид, пептидов, белков и живых клеток [164]. Напечатанный на 3D-принтере саморассасывающийся каркас, созданный из поликапролактона с ячейками для тромбоцитарных факторов роста, использовался для восстановления дефектов пародонта у одного пациента в Италии, спустя год результат сохранился [344]. Однако для введения таких технологий в стандарты лечения необходимо провести качественные рандомизированные контролируемые исследования долгосрочных результатов.

К используемым для регенерации кости биологическим медиаторам относят клетки, факторы роста и генную терапию. Методы терапии стволовыми клетками находятся в разработке и остаются многочисленными ограничения, связанные с их безопасностью. На сегодняшний день произведена имплантация выращенных из аутологичных стволовых клеток связок пародонта [163]. Основные исследованные факторы роста — тромбоцитарные факторы роста, костные морфогенетические белки (BMPs; bone morphogenetic proteins) и молекулы,

вовлеченные в рост клеток и сосудов [369]. Была исследована генная терапия, использующая плазмиды для внедрения необходимых генов в специфические клетки определенных участков пародонта [352], и она была признана более безопасной, чем использование вирусных векторов, которые будут обладать более длительными и непредсказуемыми эффектами после того, как они внесут гены в хромосому. Также проводились исследования аденовирусов и лентивирусов, аденовирусные векторы, содержащие костный морфогенетический белок 7, использовались для усиления прикрепления и дифференцировки остеокластов вокруг титановых имплантатов [352].

Модуляция иммунного ответа

В связи с тем, что специфический по отношению к хозяину воспалительный ответ является ключевым элементом патогенеза, а чрезмерное воспаление и невозможность его купирования могут влиять на исход заболевания, ранние исследования были сфокусированы на понимании роли простагландинов и интерлейкинов в воспалительном ответе с целью манипулирования ими, но на данный момент внимание исследователей приковано к способности прекращать воспаление путем усиления тормозящих сигналов и запуска заживления [232]. Открыты липидные противовоспалительные медиаторы, которые синтезируются через каскад арахидоновой кислоты, к ним относятся липоксины, резолвины и протектины [165]. Эти медиаторы являются ключевыми агонистами противовоспалительных путей, которые направляют восстановление по пути тканевого гомеостаза, что позволяет ткани более эффективно восстанавливаться и повышает тканевую сопротивляемость новому или текущему воспалению. Опыты на животных и людях по использованию этих агонистов для активной регуляции воспалительного ответа перспективны [244, 167]. Описанные выше медиаторы не просто обрывают воспалительный процесс, нарушая при этом защитные механизмы организма. Они взаимодействуют с физиологическими путями, способствуя более быстрому завершению воспаления и запуску

восстановительных процессов [217]. У данных липидных медиаторов есть несомненный потенциал в лечении болезней пародонта.

Прогнозирование результата лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта

Прогнозирование течения заболевания и эффективности лечения кроме клинических проявлений местного воспалительно-деструктивного процесса предполагает оценку целого ряда составляющих: возраст пациента, социально-экономические условия жизни пациента, отношение пациента к заболеванию, наличие вредных привычек и характер сопутствующих заболеваний, иммунный статус.

Наличие у пациента фоновых заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, существенно влияют на прогноз и могут усугублять течение хронического пародонтита [17, 409]. При сопутствующих заболеваниях, как правило, увеличивается длительность курса лечения, появляется необходимость более частого проведения поддерживающей пародонтальной терапии. Однако, во всех случаях последовательность лечебных мероприятий сохраняется.

При определении прогноза отдельных зубов оценивается ряд клинических параметров: непрерывность зубного ряда, степень подвижности зубов, глубина пародонтальных карманов, уровень деструкции костной ткани, состояние рядом расположенных зубов, характер тяжёлых переходных складок и уровень прикрепления уздечек, степень вовлечения фуркаций в очаг поражения, наличие кариозных и некариозных поражений зубов и корней, наличие у них морфологических особенностей. Особое внимание следует обращать на состояние пародонта в области зубов, прилежащих к зоне адентии, удаление бесперспективных зубов в долгосрочной перспективе улучшает прогноз лечения.

Важным аспектом является комплаентность пациента, готовность к сотрудничеству, индивидуальная способность соблюдать гигиену полости рта [97].

Резюме. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний пародонта остаются одной из актуальных тем стоматологии, большой интерес в клинической практике вызывает алгоритм комплексного лечения хронического пародонтита, включая сочетание лазерных и регенеративных технологий на этапе послеоперационного ведения и поддерживающей пародонтальной терапии. Стабилизация процесса и достижение состояния стойкой ремиссии в пародонтологии — сложный и тонкий вопрос, так как интересует и пациента, и специалиста, но достижение его невозможно после одного посещения, требуется как минимум инициальная терапия и 2-3 курса поддерживающей пародонтальной терапии, когда врач получает возможность наблюдать ответную реакцию организма на проведенное лечение. После полноценного первичного обследования, постановки развернутого обоснованного диагноза и определения прогноза приступают к планированию лечения, включающего все этапы и процедуры для устранения первоначальных воспалительно-деструктивных изменений и поддержания стабильной ремиссии процесса, а также возможной реконструкции утраченных тканей. При лечении ВЗП рекомендовано использование методов, направленных на максимальное восстановление местного равновесия и нормализацию состояния организма в целом.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Материалы и методы экспериментальных исследований

Необходимость проведения клинико-экспериментального исследования на животных была связана с изучением особенностей заживления лазерных ран под воздействием различных параметров лазерного излучения в комбинации с тестированием новых препаратов. Проведение исследований одобрено на заседании локального этического комитета Уральского государственного медицинского Университета (протокол № 10 от 16 декабря 2016 года).

Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария при контролируемых условиях окружающей среды: относительная влажность 60-70%, температура воздуха 18-22 °С, предусмотренных «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. Во время эксперимента животные находились на диете согласно правилам лабораторной практики проведения доклинических исследований в РФ в соответствии с Приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения» с соблюдением общепринятых правила обращения с животными.

Для минимизации ненужных исследований и улучшения показателей отчетности по результатам исследования пользовались рекомендациями NC3Rs (Guidelines of National Center for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research, UK, 2013), Вашингтонским руководством по уходу и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Washington 1996).

2.1.1 Дизайн экспериментального исследования

Дизайн экспериментального исследования представлен на рисунке 2.1, подробное описание в нижеизложенном тексте.

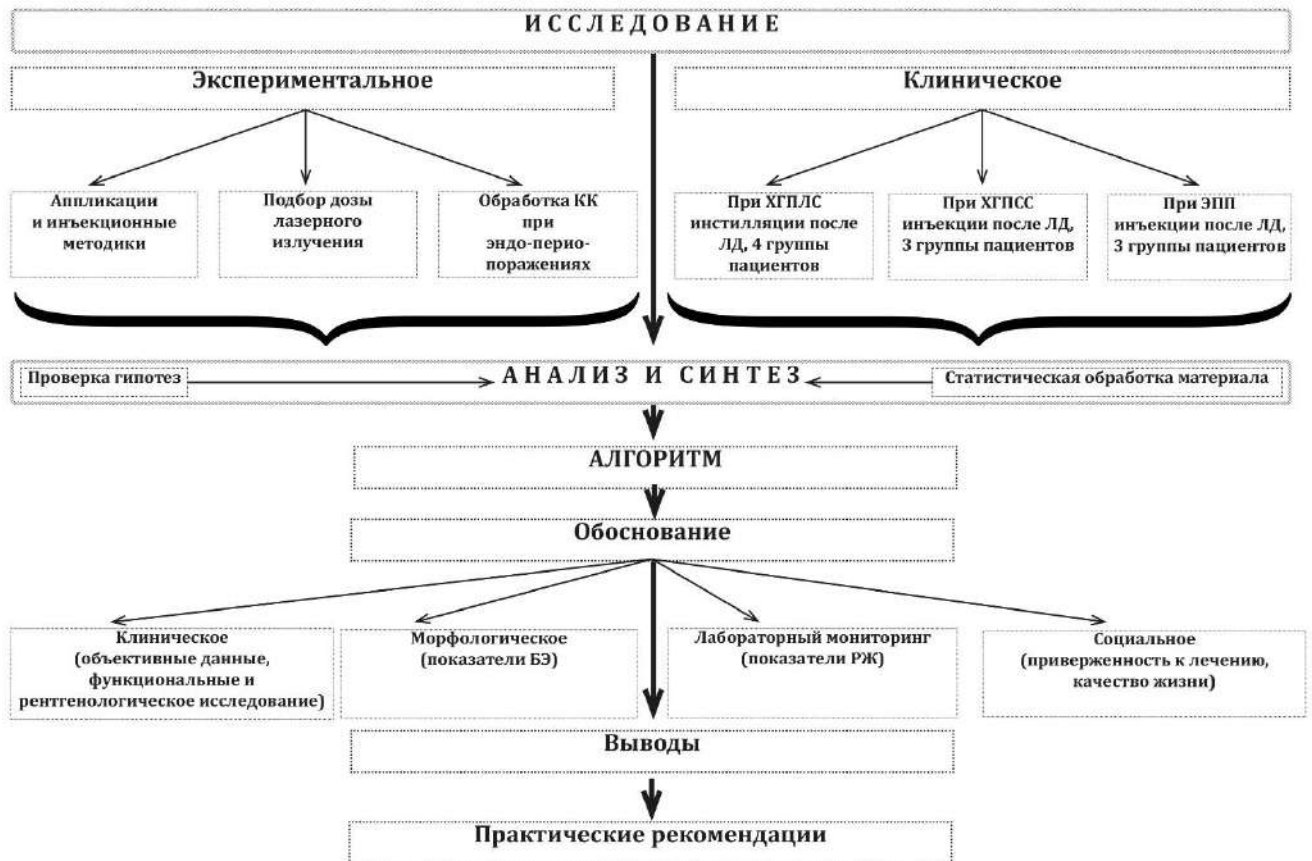


Рисунок 2.1 — Дизайн исследования

2.1.2 Создание модели экспериментального пародонтита на лабораторных животных

Известно несколько способов моделирования экспериментального пародонтита. В частности, существует хирургический способ, который основан на наложении шелковой или хлопковой, или нейлоновой лигатуры вокруг зуба, что приводит к нарушению кровоснабжения периодонтальных тканей и облегчает накопление зубного налета и потерю костной массы [Bezerra M.M., Lima V., Alencar V.V., 2000]. Приведенный способ имеет следующие недостатки: наложение

лигатур у лабораторных животных не всегда является эффективным, во время приема твердой пищи лигатуры легко срываются, а также возникают трудности в поддержании инфекции в течение длительного времени. Потеря костной массы указывает на развитие остеопороза, который часто сопровождается пародонтитом, но может быть при этом самостоятельным патологическим процессом, не имеющим отношения к пародонтиту.

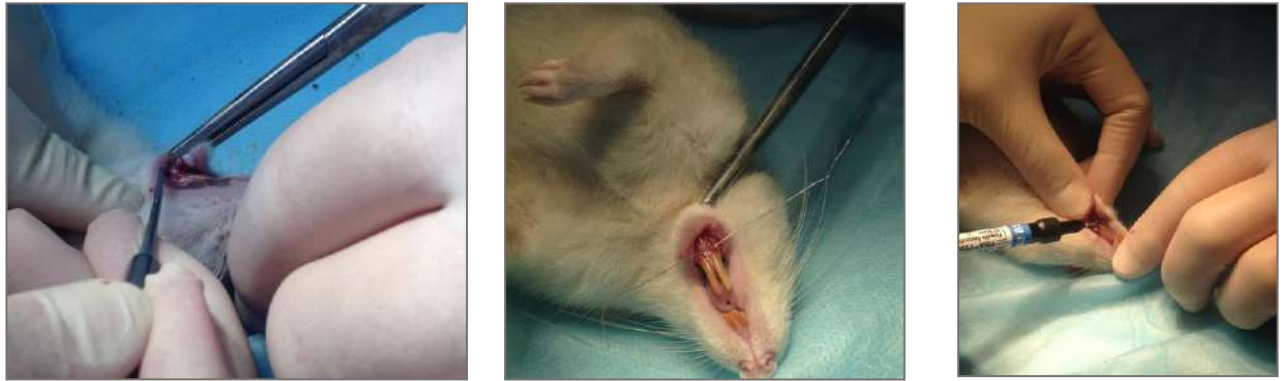
Другой способ основан на инфицировании животных (мышей) живой бактерией *Prophyomonas gingivalis* в течение 10 дней [Polak D., Wilensky A., Sharira L., 2009]. Данная модель не может воспроизвести все аспекты пародонтита у человека, поскольку для моделирования используют только один или два вида бактерий из 150 микробных типов, существующих в любой биопленке зубного налета.

Наиболее близким к предлагаемому является способ, основанный на использовании нескольких этиологических факторов - инфекционного агента и механического повреждения тканей пародонта. Для этого вскрывают полость зуба через дистальную поверхность левого нижнего резца твердосплавным шаровидным бором. Далее проводят экстирпацию корневой пульпы и вскрытие корневого канала. После препарирования зуба отверстие оставляют открытым для непрерывного инфицирования канала и периапикальных тканей [Туровая А.Ю., Каде А.Х., Губарева Е.А., Уваров А.В., 2010]. В результате в течение месяца формируется инфекционно-воспалительный процесс, аналогичный изучаемому заболеванию.

Недостатком данного способа является то, что он не учитывает всего многообразия этиологических и патогенетических механизмов, а в описании способа отсутствуют убедительные морфологические доказательства тождественности морфологических изменений при данном виде экспериментального периодонтита с морфологической картиной пародонтита у человека.

Для отработки новых технологий лечения хронического пародонтита требовалось изобретение *адекватной модели экспериментального пародонтита*.

Для моделирования данного заболевания рекомендуется использовать несколько этиологических и патогенетических факторов – механическое повреждение тканей (разрыв циркулярной связки зуба), бактериальное обсеменение раневой поверхности, нарушение микроциркуляции тканей.



А

В

С

Рисунок 2.2 — Моделирование экспериментального пародонтита на лабораторном животном (крысе). Разрыв круговой связки зуба малой гладилкой (А). Наложение лигатурной проволоки (В) и фиксация её с помощью жидкотекучего композиционного материала (С)

Данный способ осуществляли следующим образом: животному выполняли наркоз ксилазином и золетином 100, придавали положение лежа на спине, отводили десну нижних зубов и разрывали круговую связку зуба при помощи серповидной гладилки, далее вводили инфицированные зубные отложения - зубной налет и камень, на зубы наносили самопротравливающую адгезивную систему (Adper Prompt L-Pop, 3M ESPE), отсвечивали ее при помощи фотополимерной лампы Elipar S10 (3M ESPE), затем накладывали ортодонтическую проволоку и фиксировали ее при помощи жидкотекучего композиционного материала Filtek™ Ultimate Flowable (3M ESPE).

На основании клинико-рентгенологических и морфологических данных установлено, что в среднем через 2 недели формируется пародонтит, который через месяц от моделирования переходит в хроническую фазу.



Рисунок 2.3 — Клиническая картина на 28 сутки моделирования экспериментального пародонтита у лабораторного животного. Выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки десневого края, зубодесневое прикрепление нарушено, при пальпации определяется гнойное отделяемое из пародонтального кармана

Уникальность способа состоит в том, что мы принимаем во внимание несколько основополагающих патогенетических факторов, а именно: инфекционный (используется зубной налет и зубной камень от пациента с тяжелой формой пародонтита, где присутствует не один возбудитель), травматический (формируется пародонтальный карман за счет разрушения круговой связки зуба), местная ишемия десны (накладывается шинирующая конструкция, вызывающая нарушение микроциркуляции тканей пародонта).

Приводим пример реализации данного способа.

Экспериментальному животному — крысе-самцу линии Вистар весом 350 грамм выполнено оперативное вмешательство с целью моделирования пародонтита. Под наркозом ксилазин и золетин 100 проводим отведение десны нижних зубов и разрыв круговой связки зуба при помощи серповидной гладилки, после этого вводим зубной налет и зубной камень (заранее взятый у пациента с тяжелой формой пародонтита), затем наносим самопротравливающую адгезивную систему, накладываем ортодонтическую проволоку и фиксируем ее жидкотекучим композиционным материалом.

Наличие патогенной микрофлоры в зубном камне было подтверждено бактериологическим посевом.

До операции и в процессе наблюдения за животным для контроля течения патологического процесса оценивали клинический анализ крови, выполненный на гематологическом анализаторе (табл. 2).

Таблица 2 — Картина крови у лабораторного животного в процессе моделирования пародонтита

Показатели	До операции	Через 7 сут.	Через 10 сут.
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,1	13,5	9,4
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	1,5	2,3	1,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2	5	3

Приведенные данные указывают на наличие воспалительного процесса у животного. Через 14 суток после операции животное было выведено из эксперимента с помощью ксилазина и золетина 100 с соблюдением правил гуманного обращения с животными. Иссечен фрагмент нижней челюсти для гистологического исследования. В гистологическом препарате (окраска гематоксилин-эозин) — в ткани пародонта — мононуклеарная инфильтрация, элементы деструкции костной ткани. Гистологическое исследование подтверждает наличие пародонтита. Получен патент «Способ моделирования экспериментального пародонтита» № 2654598, зарегистрирован 21.05.2018 г.

2.1.3 Подбор оптимальной мощности излучения диодного лазера для проведения лазерного кюретажа при хроническом пародонтите

Работая по протоколу LANAP гибким световодом диодного лазера (980 нм) производят бактерицидную обработку поверхности цемента, дезэпителизацию внутренней выстилки пародонтального кармана, бактерицидное воздействие на пародонтопатогены, в небольшом количестве рассеянный лазерный свет

улавливается окружающими тканями, при этом они получают позитивный спектр действия физиотерапевтического лазера. Производитель аппарата SiroLaser для проведения данной процедуры рекомендует выбирать запрограммированный режим: мощность 2,4 Вт, гибкое оптоволокно 320 мкм.

Однако по мере накопления клинического опыта выявились и некоторые недостатки данного режима, которые затрудняют работу, снижают положительные свойства малоинвазивной лазерной хирургии. В ходе проведения оперативного вмешательства на мягких тканях кончик гибкого световода разогревается до такой степени, что происходит его обугливание, препятствующее прохождению лазерного излучения. Это приводит к еще большему его разогреву и, как следствие, — коагуляции тканей. Особенно этот эффект проявляется, когда рука врача, двигаясь с переменной скоростью, замедляет своё движение в силу естественных причин, ткани получают большее количества энергии, в том числе и тепловой. Это приводит к перегреву и нежелательной коагуляции тканей, которая приводит к ожогу и усилению некроза окружающих тканей. Для минимизации данного действия необходимо периодически удалять нагар с кончика оптоволокон, охлаждать кончик его орошением водой или физиологическим раствором. Перспективным направлением в данном случае мы видим в сокращении времени воздействия лазерного излучения с одномоментным увеличением мощности лазерного излучения, что позволит сократить накопление остаточного тепла в тканях операционной области. Уменьшение длительности импульса излучения снизит негативные явления высокоинтенсивного лазерного воздействия.

С целью подбора оптимальной мощности лазерного излучения для проведения процедуры лазерной деконтаминации (ЛД) лабораторным животным (крысам) в количестве 60 штук было проведено моделирование пародонтита по авторской методике. На 28 день эксперимента животные были рандомизированы на 3 группы: группа сравнения, исследуемая 1 группа и исследуемая 2 группа. Животным всех групп лечение пародонтита проводилось диодным лазером SiroLaser (Sirona) длиной волны 980 нм, оптоволокно 320 мкм с различной мощностью. В группе сравнения – лечение хронического пародонтита диодным

лазером проводилось мощностью 2,4 Вт, в исследуемой 1 группе — диодным лазером мощностью 2,8 Вт, в исследуемой 2 группе — диодным лазером мощностью 3,2 Вт. Проводили клиническое наблюдение за животными всех групп и морфологическое исследование в контрольные сроки наблюдения: 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 63 сутки.

2.1.4 Экспериментальное исследование качества обработки корневых каналов при эндо-пародонтальных поражениях

Сравнительное исследование в лабораторных условиях качества механической обработки корневых каналов зубов при применении различных ротационных систем, применяемых в настоящее время в практической эндодонтии. Материалом для экспериментального исследования служили образцы 4 свежееудаленных зубов – резцов I типа по Вертуччи (36 образцов) пациента, проживающего в Уральском регионе, имеющего показания к удалению зубов по поводу хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени.



Рисунок 2.4 — Материал для экспериментального исследования

Исследование топологии, микроструктуры, свойств поверхности корневых каналов до и после механической инструментальной обработки различными машинными никель-титановыми эндодонтическими системами

(Mtwo, Reciproc, WaveOne, ProTaper), медикаментозной обработки в соответствии с протоколом ирригации, стерилизации диодным лазером и пломбированием методом вертикальной конденсации гуттаперчи с термостабильным силером AN plus (Dentsply, Германия) проводилось с использованием операционного стоматологического микроскопа Carl Zeiss (Германия). Изучались поперечные сечения корневых каналов с шагом 1,5 мм на разных увеличениях, подготовленные с использованием алмазного сепарационного диска, низкоскоростной бормашины с обязательным водяным охлаждением.

Образцы готовили следующим образом: шаровидным бором создавали эндодонтический доступ с язычной поверхности зуба с соблюдением принципов биологической целесообразности, создание ковровой дорожки проводили инструментом K-file 10 (сиреневый), затем корневой канал первого обрабатывали системой Mtwo до номера 20, конусность 4, корневой канал второго — Reciproc до номера 20, конусность 6, третьего — WaveOne, четвертого — ProTaper до номера F1 конусность 6, каждый инструмент вводился в корневой канал в активном состоянии, в качестве эндолубриканта использовался гель 10% ЭДТА – RG-prep (Premier Dental, США). Медикаментозную обработку корневых каналов проводили раствором 3,25% гипохлорита натрия, дистиллированной водой, раствором хлоргексидина биглюконата 2%.



А



В

Рисунок 2.5 — Процесс подготовки экспериментальных образцов зубов. Стерилизация корневого канала диодным лазером после механической обработки (А). Пломбирование корневого канала методом вертикальной конденсации гуттаперчи (В)

После этого все образцы высушивались бумажными штифтами, обрабатывались диодным лазером на мощности 2,0 Вт, оптоволокно 200 мкм, длина волны 980 нм в течение 20 секунд и проводилось пломбирование корневых каналов методом вертикальной конденсации гуттаперчи с применением системы BeeFill (VDW, Германия) и термостабильного силера на основе эпоксидных смол AN plus (Dentsply, Германия). Устье корневого канала и полости зуба заполняли стеклоиономерным цементом тройного отверждения Vitremer (3M ESPE, Германия).

Зубы всех групп после пломбирования корневых каналов выдерживали в термостате при температуре 37 °С и 95% влажности в течение времени, указанного в инструкции производителя для полного отверждения пломбировочного материала (до 3 суток).

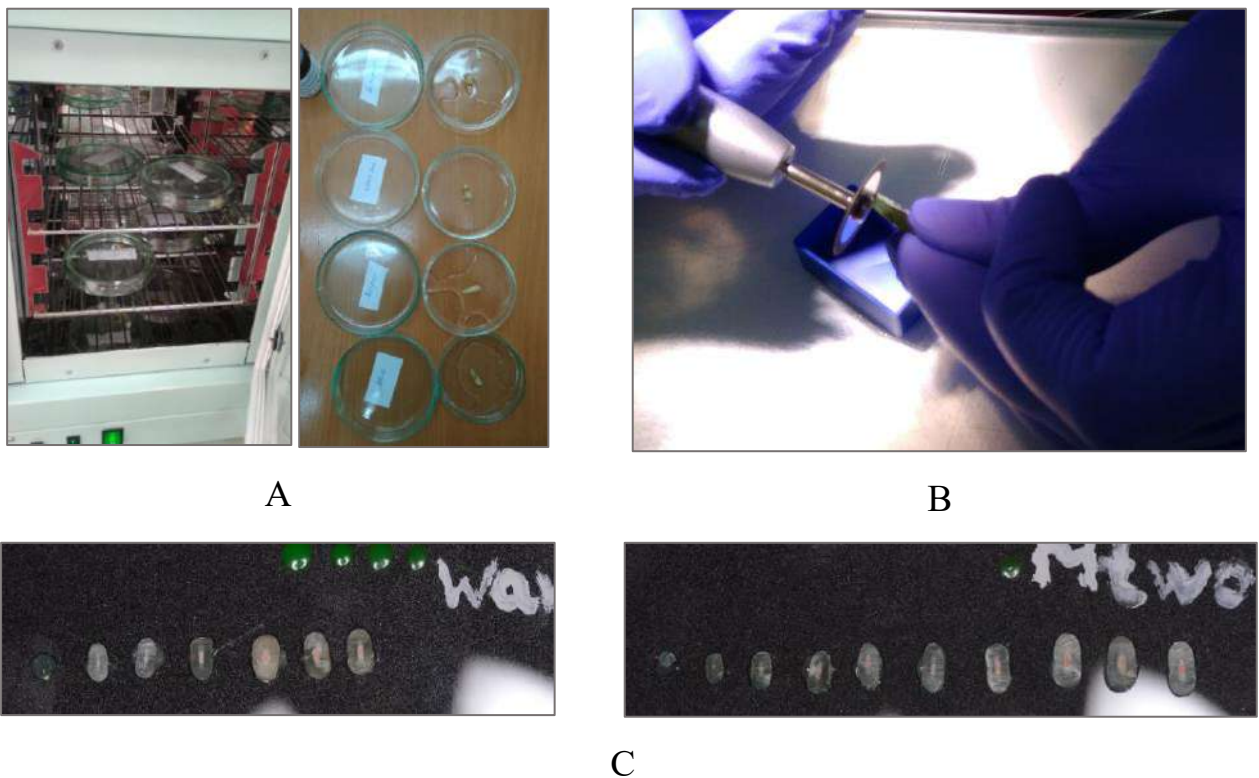


Рисунок 2.6 — Подготовка экспериментальных образцов. Маркировка образцов и размещение в термостате (А). Изготовление поперечных распилов зубов (В). Фиксация образцов на предметное стекло и маркировка (С)

После отверждения пломбировочного материала в корневых каналах зубов их погружали коронками (до эмалево-цементной границы) в расплавленный воск так, чтобы все поверхности коронки и пломба были покрыты тонким слоем воска. Все поверхности корня при этом оставались непокрытыми. Затем зубы помещали на 1 сутки в ванночку с 2% раствором метиленовой сини, отмывали, удаляли воск и с помощью алмазного сепарационного диска и низкоскоростной бормашины с обязательным водяным охлаждением производили поперечные распилы корней зубов с шагом 1,5 мм / распиливали вдоль оси зуба через корневые каналы.

Распилы помещали в ванночку и заливали вокруг эпоксидной смолой, рассматривали при 10 – 50 кратном увеличении и фотографировали. На распилах регистрировали проникновение красителя (метиленового синего) в эндодонт. Подготовленные шлифы изучались с помощью операционного стоматологического микроскопа Carl Zeiss (Германия).

При исследовании образцов использовали оценку проникновения красителя в баллах, согласно критериям, представленным в таблице 3.

Таблица 3 — Критерии оценки степени проникновения красителя в ткани корня зуба и корневые каналы

Критерии оценки проникновения красителя в ткани корня зуба и корневые каналы	Оценка (баллы)
Нет окрашивания дентина корня и проникновения красителя в корневой канал.	0
Имеется проникновение красителя в дентин не более толщины стенки корня, в корневом канале краситель отсутствует.	1
Имеется проникновение красителя в дентин на всю толщину стенки корня, в корневом канале краситель отсутствует.	2
Имеется проникновение красителя в дентин на всю толщину стенки корня и в корневой канал зуба.	3

Концепция трехмерной obturation всей системы корневых каналов с заполнением пульпо-периодонтальных анастомозов, каналов апикальной дельты и просветов дентинных канальцев признана ведущим принципом пломбирования,

является наиболее эффективной методикой современного эндодонтического лечения. Оценка качества заполнения корневого канала после инструментальной обработки являлось дополнительным методом исследования в нашей работе. Качество заполнения корневых каналов оценивали по 4-бальной системе (0-1-2-3) на основании анализа поперечных срезов корней зубов на расстоянии 3 мм и 8 мм от верхушки корня (методика Николаевой Е.А., Николаева А.И., соавт., 2016 г.).

0 баллов — на шлифах имеются значительные дефекты заполнения корневого канала (пустоты) размером более 0,5 мм, имеются промежутки между массой пломбировочного материала и стенками корневого канала на всем протяжении.

1 балл — на шлифах имеются пустоты, незначительные дефекты заполнения корневого канала размером не более 0,5 мм или участки заполнения корневого канала эндогерметиком размером более 0,5 мм, выявляются расслоения между порциями гуттаперчи, прилегание материала к стенкам корневого канала неплотное в отдельных участках.

2 балла — на шлифах отсутствуют дефекты заполнения корневого канала, толщина слоя эндогерметика измерима в пределах 0,1 – 0,5 мм, могут выявляться незначительные поры в корневой пломбе.

3 балла — весь просвет корневого канала заполнен гуттаперчей, толщина слоя эндогерметика не превышает 0,1 мм, прилегание пломбировочного материала к стенкам корневого канала без промежутков и пор, точное совпадение с формой корневого канала.

2.1.5 Статистическая обработка результатов экспериментального исследования

Статистическая обработка проведена на основе принципов вариационной статистики. Описательная статистика включала среднее значение, стандартную ошибку, стандартное отклонение, минимум, максимум, медиану. Для оценки достоверности различий между группами был использован непараметрический

критерий Манна-Уитни. Сравнение количественных переменных проводили с использованием критерия Стьюдента.

2.2 Материалы и методы клинического исследования

Клиническое обследование и лечение пародонтологических больных проведено на базе клинического отделения № 1 стоматологической клиники (гл. врач — д.м.н. Мягкова Н.В.) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН О.П. Ковтун).

В проведенном исследовании приняли участие 592 пациента с диагнозом хронический пародонтит (хронический генерализованный пародонтит легкой степени, хронический генерализованный пародонтит средней степени), K05.3 (МКБ-10), и 98 пациентов с диагнозом острый пародонтит (эндо-пародонтальное поражение), K05.2 (МКБ-10). Среди больных было выделено 256 пациентов с ХГПЛС согласно отечественной классификации заболеваний пародонта, принятой президиумом секции пародонтологии Российской Академии Стоматологии (2001), рекомендованной для клинической стоматологической практики (соответствует II стадии пародонтита по классификации EFP, 2018 г.), 336 пациентов с ХГПСС (соответствует III стадии пародонтита классификации EFP), 98 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени (острый пародонтит, эндо-пародонтальное поражение, соответствует III стадии пародонтита по классификации EFP, 2018 г.) [47, 57]. Анализ пародонтологического статуса проведен с учетом рекомендаций РПА и ВОЗ [56,39]. Диагноз патологии ставился на основании комплексного клинико-функционального обследования. При проведении исследований соблюдались этические принципы, принятые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 edit.).

В исследовании приняли участие 445 женщин и 245 мужчин, возраст пациентов от 30 до 60 лет, из них 541 человек (78,4%) жителей Екатеринбурга и 149 человек (21,6%) - Свердловской области.

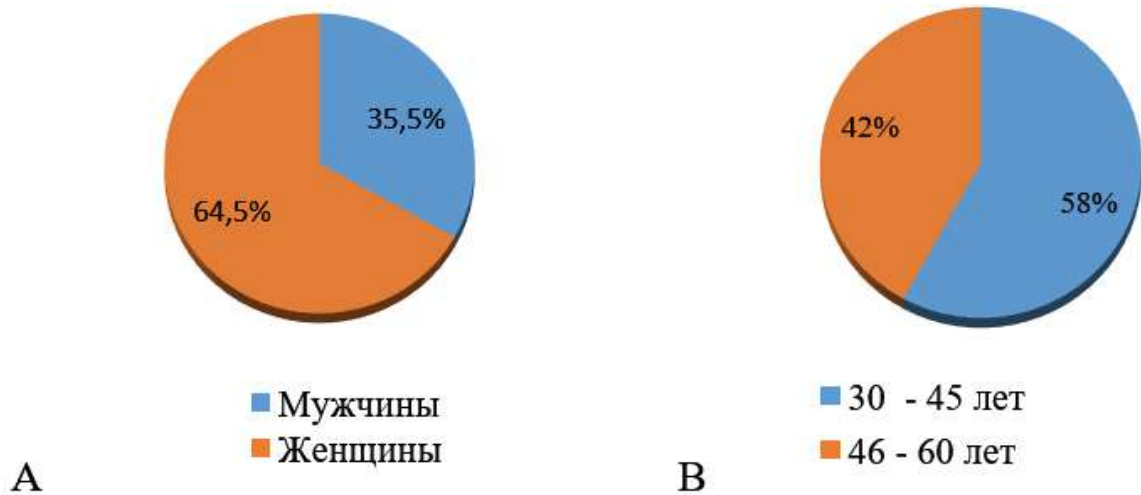


Рисунок 2.7 — Распределение пациентов по полу (А) и по возрасту (В)

Проведено одноцентровое рандомизированное клинико-функциональное контролируемое открытое исследование. Рандомизация пациентов с ХГПЛС была проведена по календарному принципу (понедельник — первая исследуемая группа; вторник — вторая исследуемая группа, среда — третья исследуемая группа, четверг — группа сравнения). Рандомизация пациентов с ХГПСС также проводилась по календарному принципу (понедельник, четверг — первая исследуемая группа; вторник, пятница – вторая исследуемая группа; среда, суббота — группа сравнения). Распределение пациентов с хроническим тяжелым пародонтитом (эндо-пародонтальными поражениями) проведено аналогично, по календарному принципу (понедельник — первая исследуемая группа; вторник — вторая исследуемая группа, среда — третья исследуемая группа, четверг — четвертая исследуемая, пятница, суббота — группа сравнения).

При анализе анкет о состоянии здоровья в структуре общесоматической патологии у обследованных пациентов преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (33%), преимущественно хронический гиперацидный гастрит, реже – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Также у 8 % больных выявлялись хронические сердечно-сосудистые заболевания, у 15% больных — хроническая патология ЛОР-органов. Принципиальных различий у пациентов в группах наблюдения не выявляли.



Рисунок 2.8 — Структура общесоматической патологии у пациентов, принявших участие в исследовании

С учетом назначаемых лечебных комплексов пациенты с ХГПЛС были рандомизированы в 4 группы наблюдения: три исследуемых группы и группа сравнения. У пациентов первой исследуемой группы в комплексном лечении ХП применяли коллагеновые пластины (Farmadont III, производитель: ОАО «Зеленая дубрава», Россия) после лазерного кюретажа. У пациентов второй исследуемой группы применяли инстилляцию геля гиалуроновой кислоты (Гиалудент, производитель: Omega dent, Россия) после лазерного кюретажа. Пациентам третьей исследуемой группы после лазерного кюретажа проводили инстилляцию геля с пептидами (VIVAX DENT гель с пептидами и неовитином, производитель: ЗАО «Академия научной красоты», Россия). Группу сравнения составили пациенты с ХП, которым после ЛК в постоперационном периоде назначали аппликации традиционного противовоспалительного средства (Холисал, Фармзавод Ельфа А.О., Польша).

Первая исследуемая группа представлена 58 пациентами (33 женщины и 25 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет). Вторая исследуемая группа представлена 52 пациентами (34 женщины и 18 мужчин в возрасте от 31 до 60 лет). Третья исследуемая группа представлена 60 пациентами (33 женщины и 27 мужчин в возрасте от 30 до 58 лет). Группа сравнения составила 86 пациентов (63 женщины и 23 мужчины в возрасте от 30 до 60 лет).

Пациенты с ХГПСС в соответствии с назначаемым лечебным комплексом были рандомизированы в 3 группы наблюдения: две исследуемых и группа сравнения. Пациентам первой исследуемой группы в комплексном лечении после лазерного кюретажа проводили инъекции обогащенной аутоплазмы на 7, 14, 21 сутки наблюдения в линейной технике. Во второй исследуемой группе пациентам после ЛД проводили инъекции препарата гиалуроновой кислоты в технике биоревитализации и биорепарации («Ревидент», «Ревидент+», производитель: ООО «СЛС», Россия). В группе сравнения пациентам после ЛД в послеоперационном периоде назначали аппликации традиционного противовоспалительного средства (Холисал, Фармзавод Эльфа А.О., Польша).

Первая исследуемая группа представлена 112 пациентами (62 женщины и 50 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет). Вторая исследуемая группа представлена 109 пациентами (64 женщин и 45 мужчин в возрасте от 32 до 60 лет). Группа сравнения составила 115 пациентов (88 женщин и 52 мужчины в возрасте от 32 до 60 лет).

Пациенты с ХГПТС (острый пародонтит, эндо-пародонтальное поражение) в соответствии с назначаемыми особенностями ведения в послеоперационном периоде были рандомизированы в 3 группы наблюдения: две исследуемых и группа сравнения. Пациентам первой исследуемой группы проводили ЛД, эндодонтическое лечение зубов, лазерную стерилизацию корневых каналов перед постоянным пломбированием и инъекции обогащенной аутоплазмы на 7 сутки наблюдения в линейной технике. Пациентам второй исследуемой группы проводили ЛД, эндодонтическое лечение зубов, лазерную стерилизацию корневых каналов перед постоянным пломбированием и инъекции геля ГК в технике биоревитализации («Ревидент», производитель: ООО «СЛС», Россия). Группу

сравнения составили пациенты, которым после ЛД проводили эндодонтическое лечение зубов, лазерную стерилизацию корневых каналов перед постоянным пломбированием (методика С.Л. Блашковой, 2020 г.)

Первая исследуемая группа представлена 33 пациентами (29 женщин и 4 мужчины в возрасте от 30 до 57 лет). Вторая исследуемая группа представлена 38 пациентами (26 женщины и 12 мужчин в возрасте от 30 до 59 лет). Группа сравнения составила 27 пациентов (13 женщин и 14 мужчины в возрасте от 31 до 60 лет).

Таким образом, пациенты исследуемых групп и групп сравнения после рандомизации, в целом, оказались сопоставимыми по форме и тяжести ВЗП, возрасту и полу, а также по состоянию системного здоровья.

Клиническое обследование пациентов с ХП начинали с анализа жалоб: кровоточивость, болезненные ощущения, зуд, чувство дискомфорта в области десен, изменение цвета, формы, рельефа десневого края; связь жалоб с приемом пищи, чисткой зубов, разговором, приемом медикаментов, использованием конкретных средств гигиены полости рта; подвижность зубов; неприятный запах изо рта; общие жалобы (недомогание, субфебрильная температура, нарушение сна, нарушение социализации и др.).

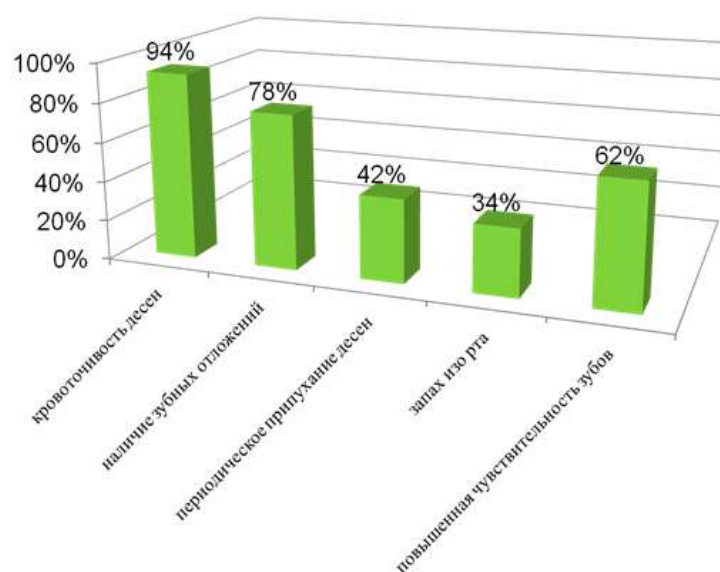


Рисунок 2.9 — Жалобы пациентов при обращении

При сборе анамнеза обращали внимание на характер питания (вегетарианство, соблюдение диеты и др.), гигиеническое «ориентирование» пациента, наличие вредных привычек (курение, алкоголь и др.), профессиональных вредностей (шум, вибрация, работа с вредными химическими веществами и др.), сопутствующих и перенесенных заболеваний. Отмечали время появления первых стоматологических симптомов, характер течения заболевания и частоту его обострений, а также анализировали тактику и эффективность проведенного ранее лечения.

Общий осмотр проводили традиционно и начинали с оценки внешнего вида пациента: формы лица, окраски кожных покровов, симметричности и пропорциональности лица, выраженности носогубных и подбородочных складок, состояния региональных лимфатических узлов и височно-нижнечелюстного сустава, красной каймы губ.

Внутриротовое обследование начинали с осмотра слизистой оболочки щек и губ, оценивали глубину преддверия полости рта, уровни прикрепления и длину щечно-альвеолярных тяжей и уздечек губ, языка, характер взаимоотношения зубных рядов. Определяли гигиеническое состояние полости рта, интенсивность поражения зубов кариесом, наличие пломб, несъемных ортопедических конструкций, наличие и состояние зубных протезов, дефектов зубного ряда. Обследование тканей пародонта начинали с осмотра и зондирования десны, оценивали ее цвет, контуры, плотность прилегания десневого края, состояние межзубных сосочков и прикрепленной десны, наличие или отсутствие кровоточивости при зондировании. С помощью градуированного пуговчатого пародонтального зонда исследовали наличие поддесневого зубного камня, глубину пародонтальных карманов, клиническую потерю прикрепления, рецессию десны.

Пациентам проводили компьютерную диагностику Florida probe. В процессе обследования в области каждого имеющегося зуба в шести точках определяли глубину пародонтального кармана и величину рецессии, наличие кровоточивости и нагноение десен, налет на зубах, степень подвижности каждого зуба.

Обследование проводили до лечения, через 1 месяц после профессиональной гигиены полости рта, через 3 месяца после лазерной деконтаминации.

Для объективизации клинико-функциональных изменений в тканях пародонта у пациентов сравниваемых групп были использованы традиционные пародонтальные и гигиенические индексы.

Для оценки гигиенического состояния полости рта рассчитывали *упрощенный индекс гигиены полости рта ОНI-S* (Green – Vermillion, 1964). В норме значения индекса ОНI-S не должны превышать 1,61 [7, 60].

Для оценки изменения состояния мягких тканей пародонта в процессе лечения использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации С. Parma (1960).

Степень воспаления в десне высоко коррелирует с уровнем ее кровоточивости при зондировании [44, 73]. В связи с этим для оценки характера и степени воспаления в десне у больных ВЗП, кроме индекса РМА, объективизирующего площадь и интенсивность гиперемии и отека в десне, мы определяли склонность десны к кровоточивости *по индексу кровоточивости десневых сосочков PBI по Saxer и Muhlemann* (1975).

Оценку выраженности воспалительно – деструктивных изменений в пародонте проводили, рассчитывая пародонтальный индекс PI (A.Russel, 1956).

Рентгенологические методы исследования

Для оценки состояния и структуры костной ткани альвеолярных отростков челюстей у больных с ВЗП применяли рентгенологические методы исследования: ортопантомографию, внутриротовую контактную рентгенографию и конусно-лучевую компьютерную томографию. Данные обследования позволяли получить более четкие представления о структуре костной ткани в области различных групп зубов [369]. Ортопантомографию выполняли на аппарате «ORTOPHOS 3» (Sirona, Германия). Конусно-лучевую компьютерную томографию проводили на аппарате Galileos (Sirona, Германия). При характеристике патологических изменений

отмечали основные рентгенологические симптомы заболеваний пародонта: расширение периодонтальной щели и изменение костной структуры альвеолы, деструкция замыкающих пластинок межальвеолярных гребней, образование костных карманов, денситометрию костной ткани в единицах серого, а также деструкцию костной ткани межальвеолярных перегородок со снижением их высоты.

Функциональная диагностика — лазерная доплеровская флоуметрия

Состояние микрогемодинамики в мягких тканях пародонта изучали с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 («ЛАЗМА НПП», Россия). Для проведения исследования пациента располагали в положении полулежа на спине, сигнал лоцировали от межальвеолярных артерий верхней и нижней челюстей передней группы зубов с направлением от датчика. Датчик последовательно фиксировали в области межзубных сосочков зубов передней группы зубов обеих челюстей [99, 86].

Для получения точных данных при проведении лазерной доплеровской флоуметрии соблюдались условия по стандартизации измерений:

- пациент в течение 2 часов до обследования не курил, не употреблял кофеинсодержащие препараты и продукты, не пользовался жевательной резинкой и не принимал пищу;

- по возможности исключался стресс — до обследования пациент в течение 20 минут спокойно сидел, обследование проводилось в положении лежа на спине;

- соблюдался тепловой режим помещения 20–22 °С;

- не оказывалось давление датчиком на поверхностный слой тканей десны в зоне измерения.

На первом этапе исследовали базальный кровоток, второй этап — это проведение функциональных нагрузок на микроциркуляторное русло. Обработка зарегистрированных данных проводится с помощью программного обеспечения.

Цифровой анализ окклюзии

Дополнительным методом исследования у пациентов с ВЗП являлась компьютерная диагностика выявления окклюзионных нарушений T-scan 8 (Tekscan Inc., США). Для проведения исследования пациента располагают в положении сидя на стуле, индивидуальную пластинку (ультратонкий сенсор) располагают между зубными рядами пациента и просят прикусить его. Система цифровой регистрации и цифрового анализа окклюзии позволяет визуализировать окклюзионные усилия, а полученные данные отображаются на двухмерных и трехмерных активных диаграммах: процентное распределение приложения сил на каждом отдельном зубе, на правой и левой стороне, по квадрантам, по опорным и ведущим зубам, время и последовательность возникновения контактов, время окклюзии и дезокклюзии.

Методы оценки эффективности лечения

Заключение о качестве проведенного лечения формулировали на основании оценки его клинической и функциональной активности (по объективным показателям). Социологическое исследование включало оценку приверженности к лечению (анкета РПА, Атрушкевич В.В., Орехова Л.Ю., соавт., 2018 г.). Анализ качества жизни больных осуществляли на основании специализированного валидированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» (OHIP-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.) [1, 49, 95].

2.2.2 Протокол ведения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, особенности ведения пациентов после проведения лазерного кюретажа

Алгоритм проведения комплексного лечения пациентов с хроническим пародонтитом легкой степени

1. Обучение индивидуальной гигиене полости рта.
2. Подбор индивидуальных средств гигиены основных и дополнительных.

3. Контролируемая чистка зубов.

4. Профессиональная гигиена полости рта, санация кариозных полостей. Все процедуры проводили под местным инфильтрационным или проводниковым обезболиванием с соблюдением правил асептики и антисептики.



А



В

Рисунок 2.10 — Проведение одномоментной элиминации пародонтопатогенов. Профессиональная гигиена полости рта проводится пневматической ультразвуковой системой EMS (А). Пародонтологическое лечение аппаратом Vector (В)

Для удаления крупных наддесневых зубных отложений использовали пневматический или пьезоэлектрический ультразвуковой наконечник (рис. 2.11 А), для снятия крупных поддесневых зубных отложений – магнитострикционный ультразвуковой наконечник, для полирования корней - систему Vector (рис 2.11 В). При гиперэстезии зубов у пациента предпочтение отдавали магнитострикционному аппарату и системе Vector. После снятия над- и поддесневых зубных отложений всем пациентам проводили полирование зубов циркулярной щеткой с пастой Detartrine (Septodont), флюоризацию лаком Fluocale solute (Septodont).

5. Консервативное противовоспалительное лечение.

6. Через 1 месяц после профессиональной гигиены полости рта и проведенного консервативного противовоспалительного лечения проводили хирургическое лечение. Операция лазерного кюретажа осуществлялась под

местным обезболиванием. Обработка пародонтальных карманов диодным лазером SiroLaser (Sirona, Германия) проводилась в импульсном режиме, выбирали оптоволоконно диаметром 320 мкм, частоту 2,8 Вт, длина волны 980 нм. Активированный световод вводили на всю глубину пародонтального кармана и выводили оптоволоконно по зигзагообразной траектории с шагом 1 мм (рис. 2.12). Время воздействия излучения в области одного зуба составило 20 сек.



А



В

Рисунок 2.11 — Проведение хирургического этапа лечения. Процедура ЛД полупроводниковым диодным лазером SiroLaser (А). Вид десны после проведения ЛД и инстилляцией препарата на основе пептидов (В)

В зависимости от группы наблюдения пациентам назначали послеоперационный уход. В день проводимого лечения всем пациентам рекомендовали щадящую гигиену. Контрольный осмотр осуществляли на следующий день, через 3, 7 дней, 1, 3, 6 месяцев и 1 год.

Пациентам первой исследуемой группы после проведения процедуры ЛД на область операции накладывали коллагеновые пластины (Farmadont III, производитель: ОАО «Зеленая дубрава», Россия).

У пациентов второй исследуемой группы применяли инстилляцию геля гиалуроновой кислоты (Гиалудент, производитель: Omega dent, Россия), гель вводили с помощью одноразовой стерильной канюли, входящей в комплект с препаратом.

Пациентам третьей исследуемой группы после лазерной деконтаминации проводили инстилляцию геля с пептидами (VIVAX DENT гель с пептидами и неовитином, производитель: ЗАО «Академия научной красоты», Россия).

Группу сравнения составили пациенты с ХП, которым после ЛД в послеоперационном периоде назначали аппликации традиционного противовоспалительного средства (Холисал, Фармзавод Ельфа А.О., Польша).

Всех пациентов предупреждали о возможности появления чувства зуда и дискомфорта в послеоперационном периоде. После лазерной деконтаминации пациенту рекомендовали воздержаться от приема пищи на 2 часа. Контрольный осмотр осуществляли на следующий день, через 3, 7 дней, 1, 3, 6, 12 месяцев.

7. Ортодонтическое лечение или постоянное протезирование проводили через 3 месяца после хирургического вмешательства.

8. Динамическое наблюдение и поддерживающую пародонтальную терапию пациентов с ХП осуществляется каждые 6 месяцев.

2.2.3 Протокол ведения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени, особенности ведения пациентов в послеоперационном периоде

Алгоритм проведения комплексного лечения пациентов с хроническим пародонтитом средней степени

1. Обучение индивидуальной гигиене полости рта.
2. Подбор индивидуальных средств гигиены основных и дополнительных.
3. Контролируемая чистка зубов.
4. Профессиональная гигиена полости рта, санация полости рта (лечение некариозных заболеваний твердых тканей зубов, лечение неосложненного и осложненных форм кариеса). Манипуляции выполнялись под местным обезболиванием с соблюдением правил асептики и антисептики.



А



В

Рисунок 2.12 — Удаление наддесневых минерализованных зубных отложений с помощью ультразвуковой системы EMS (А) и полирование корней зубов системой Vector (В)

Удаление минерализованных наддесневых зубных отложений осуществлялось пневматическим или пьезоэлектрическим ультразвуковым скейлером (рис. 2.12 А), поддесневых — магнитострикционным, для полирования корней зубов выбирали пародонтологическую систему Vector (рис. 2.12 В).

При повышенной чувствительности шеек зубов у пациента использовали магнитострикционный скейлер и аппарат Vector. После снятия зубных отложений проводили полирование зубов циркулярными щетками, полировочными головками, штрипсами с пастой Detartrine (Septodont), фторирование зубов лаком Fluocale solute (Septodont).

5. Консервативное противовоспалительное лечение.

6. Следующий этап лечения – хирургическое лечение осуществлялось через 1 месяц после профессиональной гигиены полости рта и проведенного консервативного противовоспалительного. Операция лазерный кюретаж пародонтальных карманов осуществлялась под местным обезболиванием. Операцию осуществляли диодным лазером SiroLaser (Sirona, Германия) в импульсном режиме, на частоте 2,8 Вт, оптоволоконно 320 мкм, длина волны 980 нм. Оптоволоконно лазера вводили на всю глубину пародонтального кармана, затем его

активировали и выводили по зигзагообразной траектории с шагом 1 мм (рис. 2.13). Время воздействия излучения в области одного зуба составило 20 сек.

После операции пациентам рекомендовали не пить и не принимать пищу в течение 2 часов, в день операции щадящую гигиену полости рта. В соответствии с группой исследования пациентам назначали уход в послеоперационном периоде. Осмотр пациентов осуществляли на следующий день, через 3, 7 дней, 1, 3, 6, 12 месяцев.



Рисунок 2.13 — Проведение лазерного кюретажа пародонтальных карманов диодной системой SiroLaser

Пациентам первой исследуемой группы после проведения процедуры ЛД осуществляли инъекции обогащенной аутоплазмы на 7, 14, 21 сутки наблюдения в линейной технике.

У пациентов второй исследуемой группы применяли инъекции гиалуроновой кислоты (рис. 2.14) в технике биоревитализации и биорепарации («Ревидент», «Ревидент+», производитель: «СЛС», Россия).

В группе сравнения пациентам с ХП после ЛД назначали аппликации традиционного противовоспалительного средства («Холисал», Фармзавод Ельфа А.О., Польша).

Всех пациентов предупреждали о возможности появления чувства зуда и дискомфорта в послеоперационном периоде.



А



В

Рисунок 2.14 — Проведение инъекций гиалуроновой кислоты. Биоревитализация в линейной технике (А). Биорепарации в технике «TST» (В)

7. Ортодонтическое лечение или постоянное протезирование проводили после хирургического вмешательства не ранее, чем через 3 месяца.

8. Диспансерное наблюдение и поддерживающую пародонтальную терапию пациентов с ХП осуществляли каждые 6 месяцев.

2.2.4 Протокол ведения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями

Алгоритм проведения комплексного лечения пациентов с хроническим тяжелым пародонтитом (эндо-пародонтальными поражениями)

1. Обучение индивидуальной гигиене полости рта.
2. Подбор индивидуальных средств гигиены основных и дополнительных.
3. Контролируемая чистка зубов.
4. Профессиональная гигиена и санация полости рта под местным обезболиванием с соблюдением правил асептики и антисептики. Устранение суперокклюзии, избирательное пришлифовывание зубов проводились по показаниям. В соответствии с тактикой одномоментной элиминации пародонтопатогенов проводили снятие над- и поддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового магнитострикционного скейлера, затем проводили пародонтологическое лечение аппаратом Vector (рис 2.15). Завершали процедуру

полированием зубов циркулярной щеткой с пастой Detartrine (Septodont), флюоризацию лаком Fluocale solute (Septodont).



Рисунок 2.15 — Полирование аппроксимальных поверхностей зубов насадкой-клюшкой системы Vector

5. Консервативное противовоспалительное лечение.

6. Через 1 месяц после профессиональной гигиены полости рта и проведенного консервативного противовоспалительного лечения проводили эндодонтическое, хирургическое лечение и шинирование подвижных зубов. Эндодонтическое лечение зубов при эндо-пародонтальных поражениях проводили по методу Крикун Е.В., Блашковой С.Л., 2018г. В соответствии с протоколом авторов после инструментации системами Reciproc, Mtwo (VDW) до размера 30-40 по ISO проводили ирригацию корневых каналов растворами гипохлорита натрия и ЭДТА с пассивным ультразвуковым. Далее проводили лазерный кюретаж диодным лазером SiroLaser (Sirona, Германия) во влажном канале на мощности 1,5 Вт, пиковая 2,5 Вт, импульсный режим, оптоволокно 200 мкм, длина волны 980 нм, не доходя до апекса на 1 мм, по 5 секунд на корневой канал трехкратно, с промыванием гипохлоритом натрия. Завершающий этап – obturation корневых каналов гуттаперчей и силером на основе эпоксидных смол (AH+, Dentsply).



А

В

С

Рисунок 2.16 — Вид десны через 1 месяц после ПГПР (А), состояние мягких тканей после лазерного кюретажа ПК (В), аппликационное нанесение традиционного противовоспалительного средства (С)

В следующее посещение (через 3-7 дней) проводился лазерный кюретаж ПК диодным лазером SiroLaser (Sirona, Германия) на мощности 2,8 Вт, оптоволоконно 320 мкм, импульсный режим, длина волны 980 нм, экспозиция 20 секунд на один ПК, активированное оптоволоконно выводится по зигзагообразной траектории с шагом 1 мм. Процедура завершается полированием циркулярной щеткой с пастой Detartrine (Septodont), флюоризацией лаком Fluocale solute (Septodont) и аппликацией на десну традиционного противовоспалительного средства.

Деконтаминация ПК высокоинтенсивным диодным лазером проводилась однократно. После процедуры пациентам рекомендовали не принимать пищу, не пить в течение 2 часов. Зондирование ПК запрещено ближайшие 3 месяца после операции.

В зависимости от группы исследования пациентам назначали послеоперационный уход. В день проводимого лечения всем пациентам рекомендовали щадящую гигиену. После лазерной деконтаминации пациенту рекомендовали воздержаться от приема пищи на 2 часа.

Пациентам первой исследуемой группы после проведения эндодонтического лечения и процедуры ЛД назначали инъекции обогащенной аутоплазмы на 7 сутки наблюдения в линейной технике.

У пациентов второй исследуемой группы на 4 сутки после эндодонтического и хирургического лечения диодным лазером применяли инъекции гиалуроновой кислоты в линейной технике («Ревидент», производитель: «СЛС», Россия).

Группу сравнения составили пациенты с эндо-пародонтальными поражениями, которым после эндодонтического лечения и ЛД в послеоперационном периоде назначали аппликации традиционного противовоспалительного средства (Холисал, Фармзавод Ельфа А.О., Польша).

Пациентов предупреждали о возможности появления чувства зуда и дискомфорта в послеоперационном периоде. Контрольный осмотр осуществляли на следующий день, через 3, 7 дней, 1, 3, 6, 12 месяцев.

7. Шинирование зубов и рациональное протезирование.

8. Динамическое наблюдение и поддерживающую пародонтальную терапию пациентов с ХП осуществляется каждые 6 месяцев.

2.2.5 Исследование качества жизни и комплаентности пациентов методом анкетирования

Исследование приверженности к лечению / комплаентности пациентов проводили с помощью анкеты РПА (Атрушкевич В.Г., Орехова Л.Ю. и соавт. 2018 г.).

Анкета РПА

Первый этап исследования включал заполнение пациентом модифицированного опросника Мориски – Грин для пациентов с заболеваниями пародонта и анкеты.

Модифицированный опросник содержат 4 вопроса:

1. Вы когда-либо забывали чистить зубы дважды в день?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к рекомендациям врача приобрести те или иные средства гигиены (ирригатор, электрическая щетка и т.д.)?
3. Пропускаете ли Вы профилактический осмотр врача-стоматолога 2 раза в год в том случае, если Вас ничего не беспокоит?
4. Пренебрегаете ли Вы режимом чистки зубов при появлении дискомфорта и кровоточивости во время чистки зубов?

Так же, как и в оригинальном опроснике, каждый отрицательный ответ оценивался в 1 балл, баллы суммировались, приверженными лечению считались пациенты, набравшие 4 балла. Набравших 3 балла относили в группу риска, набравших 2 балла и менее считали потенциально неприверженными лечению.

Для верификации данных комплаентности, полученных при помощи предлагаемого метода, и выявления профиля приверженности, проводилось анкетирование принявших в опросе пациентов. Анкета состояла из 22 вопросов. Каждый пациент, принявший участие в опросе, заполняет её, выбирая один из предложенных вариантов ответа на каждый вопрос (после заполнения анкеты пациентом необходимо проверить, все ли вопросы отвечены, бывает, что пациенты по каким-то своим соображениям пропускают вопросы. В этом случае необходимо вернуться к заполнению анкеты, иначе она будет исключена из исследования).

Пациент вручает заполненную анкету и опросник лицу, проводящему опрос, которое проводит буквенно-цифровую кодировку первичных документов (условный номер исследователя, дата, порядковый номер исследования), например, УГМУ. 12.12.2017.001.

Для валидизации предлагаемого модифицированного опросника врачу, осуществляющему в день исследования прием пациента, ответившего на вопросы анкеты и опросника, исследователем вручается анкета, состоящая из четырех вопросов. Важно, чтобы врач, осуществляющий прием пациента не был предварительно ознакомлен с результатами опроса пациента, а пациент не знал о факте опроса врача. Вопросы лечащему врачу касаются оценки им показателей, отражающих приверженность пациента лечению. Анкета маркируется той же буквенно-цифровой кодировкой, что и анкета, и опросник пациента. Врач после приема проводит заполнение анкеты и вручает исследователю.

Все три относящихся к одному пациенту первичных документа кодируются одной и той же буквенно-цифровой кодировкой и скрепляются вместе (сканируются одним файлом). Затем подвергаются обработке полученных данных.

Исследование качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивали с помощью специализированного валидированного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» (OHIP-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.). Данный опросник является валидированной русскоязычной авторской версией опросника OHIP-49 («The Oral Health Impact Profile», Gary D. Slade, B.D.Sc., D.D.P.H., Ph.D., Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina. September, 1997). Среди аналогичных опросников (GOHAI, OIDP, OHQoL-UK, COHQoL) он был выбран, так как является наиболее универсальным для пациентов стоматологического профиля, наиболее полно характеризует КЖ пациентов, хорошо зарекомендовал себя в предыдущих исследованиях и легко поддается статистической обработке.

В данном опроснике оценивались семь параметров: ограничение функции, физический дискомфорт, психологический дискомфорт, физические расстройства, психологические расстройства, социальная дезадаптация, ущерб. Полученные данные оценивались по пятибалльной шкале от 0 («никогда») до 4 («постоянно»). Расчет индекса OHIP-49-RU представлял собой суммирование баллов по отдельным блокам и в целом по опроснику (0-196 баллов).

Из исследования исключались опросники, в которых было пропущено 5 и более вопросов в целом или 2 и более вопросов в пределах одной шкалы. Если количество пропусков не превышало данных значений, то ориентировались на среднестатистические параметры. После этого проводилось обобщение, статистическая обработка и анализ полученных данных соответственно установленным срокам наблюдения за больными. Более высокий показатель индекса соответствовал более низкому уровню КЖ.

2.2.6 Статистическая обработка данных

Весь материал был подвергнут обработке методами вариационной статистики с анализом множественной корреляции признаков. Широко применялись различные виды относительных величин [4, 13, 3]. Средние величины, их ошибки, среднеквадратичное отклонение и коэффициент вариации рассчитаны на основании вариационных рядов. [74, 97].

Достоверность различий (p) между средними в группах оценивали согласно t -критерию Стьюдента для независимых выборок, внутри групп – с помощью t -критерия Стьюдента для парных данных. Перед проведением сравнения средних в различных группах определялось наличие (или отсутствие) статистически значимой (на уровне 0,05) разницы между дисперсиями показателей. В тех случаях, когда эта разница была установлена, для сравнения средних применялся критерий Стьюдента [13, 34, 133].

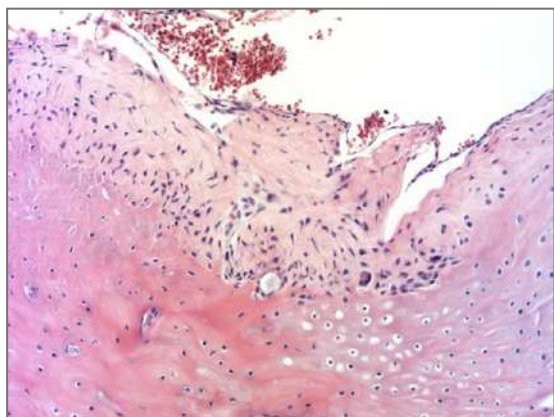
Для решения графических задач применяли электронные таблицы EXCEL 2007 (Windows 7: Home Premium, Microsoft, США), для решения задач многомерной статистики – программу «Statistica for Windows, ver. 6.0».

Глава 3.

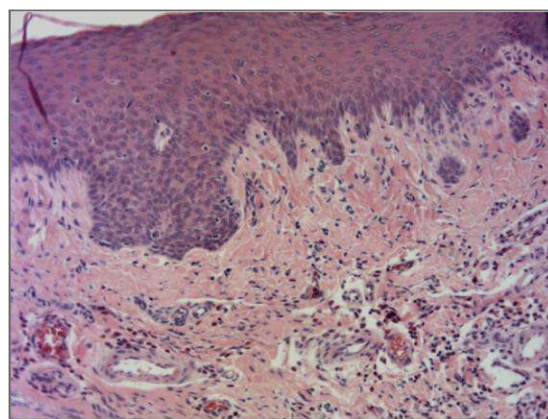
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Создание экспериментальной модели пародонтита

После моделирования экспериментального пародонтита на животных проводили клиническое наблюдение и морфологические исследования в контрольные сроки наблюдения. При гистологическом исследовании на третьи сутки эксперимента в проекции зоны моделируемого пародонтита в связочном аппарате зуба определяется умеренно выраженный отёк, небольшая инфильтрация лимфоидными элементами, определяется миграция остеокластов, микрофокусы резорбции костного матрикса (рис. 3.1 А).



А



В

Рисунок 3.1 — Слизистая оболочка десны контрольной группы животных на 3 сутки эксперимента. Лейкоцитарная инфильтрация и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, сладж эритроцитов. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В перифокальных мягких тканях пародонта, включая слизистую и подслизистую, обнаруживаются признаки острого экссудативного воспаления, характеризующиеся полнокровными сосудами с явлениями капилляростаза (рис. 3.1 В), краевым стоянием лейкоцитов и лейкодиapedезом (рис. 3.2) и диффузной

инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами как слизистой оболочки, так и подслизистой.

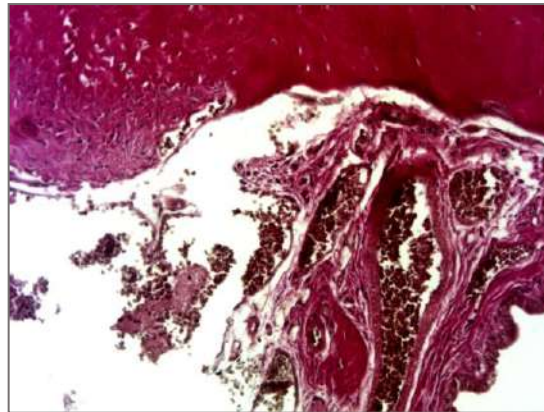
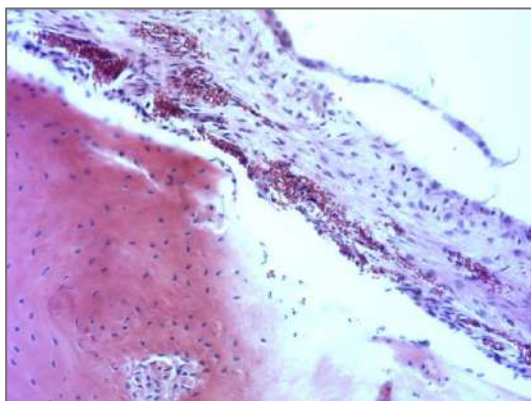
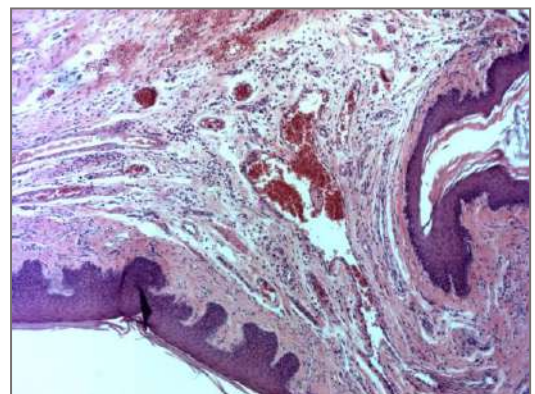


Рисунок 3.2 — Перифокальная зона зубодесневого соединения. Расширенные полнокровные сосуды с явлениями капилляростаза в перифокальной зоне зубодесневого соединения на третьи сутки эксперимента. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

Морфологическое исследование на 7 сутки показало в связочном аппарате выраженный отёк, полнокровные сосуды со сладж-комплексами, диффузно-умеренную лимфоцитарную инфильтрацию структур связочного аппарата и фокусы просветленного костного матрикса в костной альвеоле (рис. 3.3 А).



А



В

Рисунок 3.3 — Полнокровные сосуды со сладж-комплексами, диффузно-умеренная лимфоцитарная инфильтрация структур связочного аппарата и фокусы просветленного костного матрикса в костной альвеоле (А). Прилежащие мягкие ткани (В) на 7 сутки эксперимента. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В прилежащих мягких тканях пародонта определяются расширенные полнокровные сосуды и диффузная умеренно выраженная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с преобладанием эозинофилов (рис. 3.3 В). Гистохимическое исследование по Ван Гизону на коллагеновые структуры и костный матрикс показало фокусы резорбции костного матрикса и полнокровные сосуды связочного аппарата (рис. 3.4).

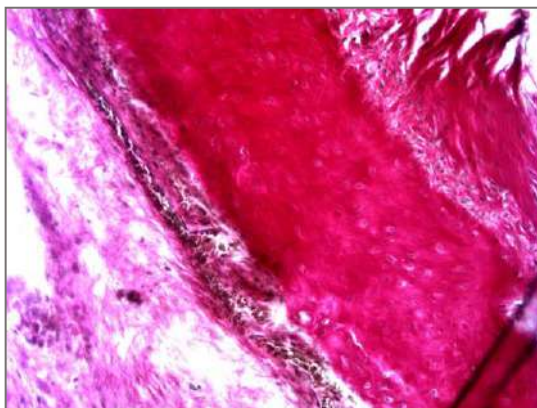


Рисунок 3.4 — Фокус резорбции костного матрикса и полнокровные сосуды связочного аппарата. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

На 10 сутки эксперимента гистологическая картина аналогична предыдущему сроку исследования. В связочном аппарате признаки умеренно выраженного отёка, полнокровные сосуды и фокусы просветления костного матрикса (рис. 3.5).

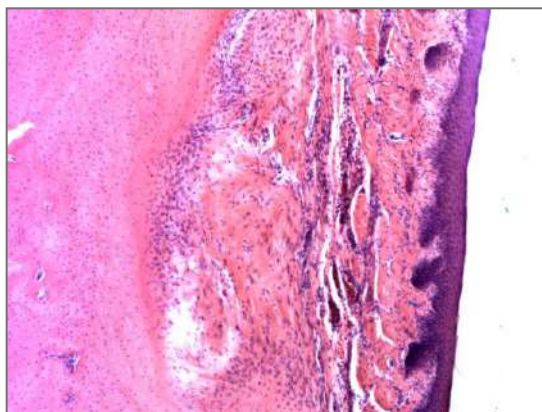
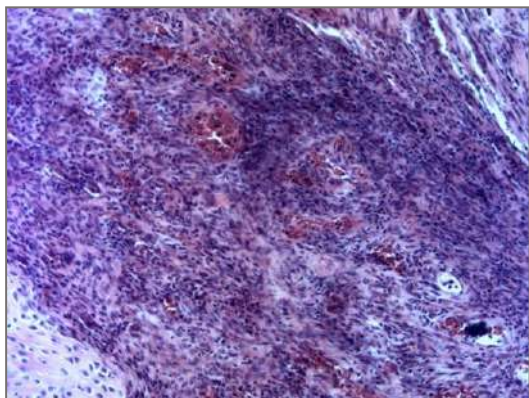
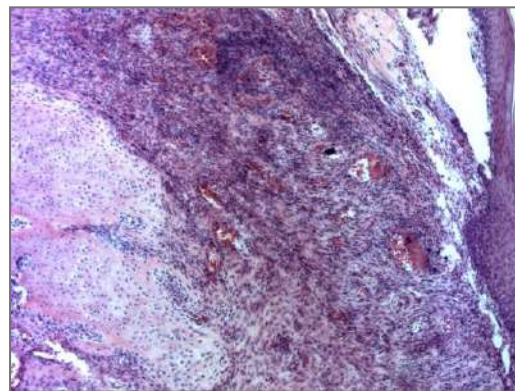


Рисунок 3.5 — Фокус деструкции связочного аппарата на 10 сутки эксперимента. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

На 14 сутки эксперимента (30 сутки экспериментального пародонтита) в мягких тканях пародонта определяются формирующиеся абсцессы, выражены признаки экссудативного воспаления, связочный аппарат с очаговой деструкцией (рис. 3.6). Определяются фокусы резорбции костного матрикса (рис. 3.7).



А



В

Рисунок 3.6 — Формирующийся абсцесс связочного аппарата с очаговой деструкцией (А). Ув. 200. Формирующийся абсцесс с признаками инкапсуляции и очаговым ангиоматозом в перифокальной зоне (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

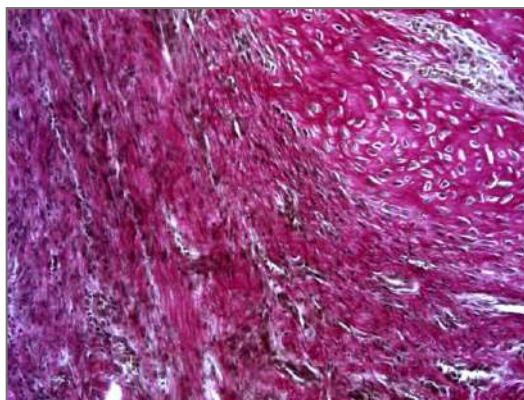
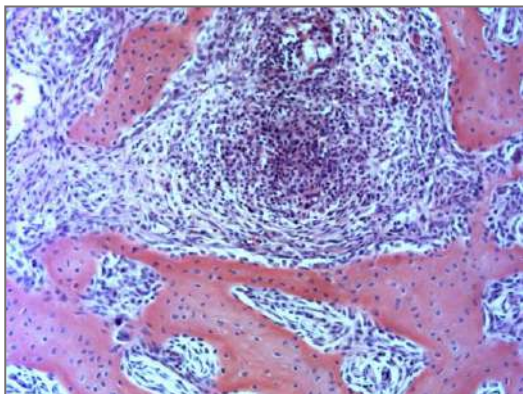


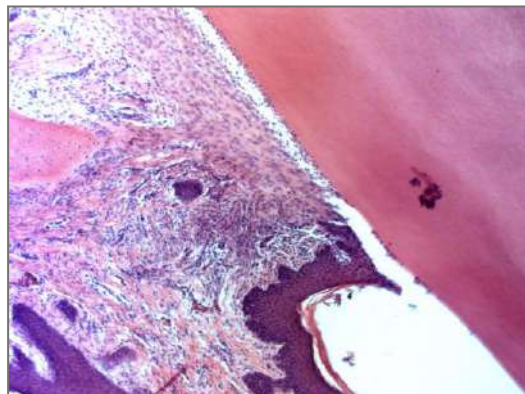
Рисунок 3.7 — Экссудативное воспаление связочного аппарата и фокусы резорбции костной ткани кости альвеолы. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

На 21 сутки эксперимента (37 день моделирования пародонтита) связочный аппарат с признаками диффузной умеренной инфильтрации лимфоидными элементами. Полиморфно-ядерные лейкоциты единичные в слизистой десны, в

базальном слое и поверхностном в небольшом количестве определяются гранулоциты. Сосуды микроциркуляторного русла полнокровны, в части из них определяется краевое стояние лейкоцитов и признаки лейкодиapedеза.



А



В

Рисунок 3.8 — Формирующийся абсцесс между костными балками. Ув. 200 (А). Лейкоцитарная инфильтрация мягких тканей. Функционально активные остеокласты в перифокальной области. Ув. 100 (В). Окраска гематоксилином и эозином

В области корня зуба под связочным аппаратом определяется фокус кровоизлияния, выраженное полнокровие сосудов, но между костными балками обнаруживается формирующийся абсцесс (рис. 3.8 А). В перифокальной области (рис. 3.8 В) миграция остеокластов с их выраженной функциональной активностью и фокусы резорбции костного матрикса.

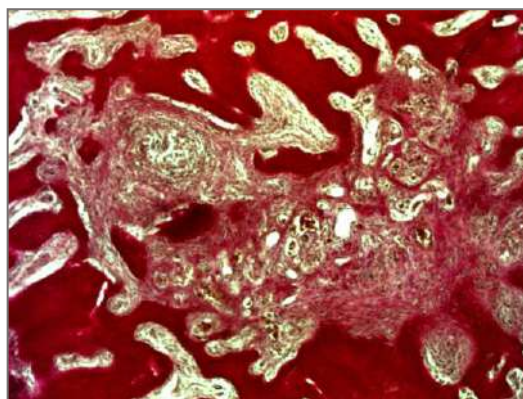
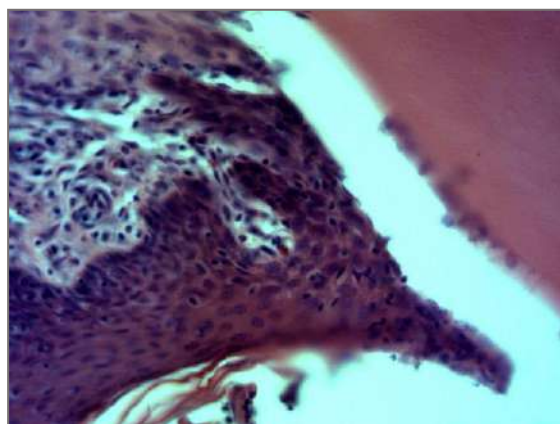
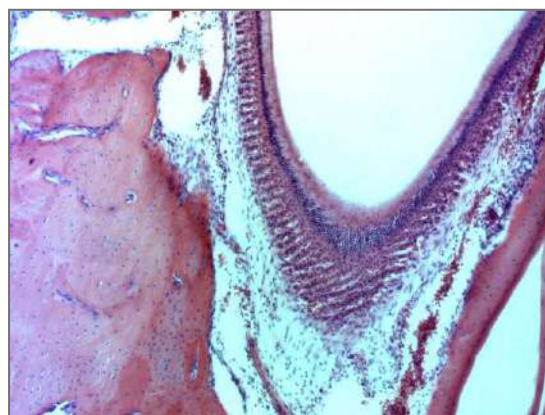


Рисунок 3.10 — Множественные формирующиеся гранулемы и фокусы резорбции костных балок. Ув. 100. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

При проведении гистохимического исследования по Ван Гизон – Вейгерт на коллагеновые структуры и костный матрикс (рис. 3.10) в кости определяются множественные формирующиеся гранулёмы с признаками перифокальной организации (развития волокнистой соединительной ткани, обособление) и фокусы резорбции костного матрикса, костных балок.



А



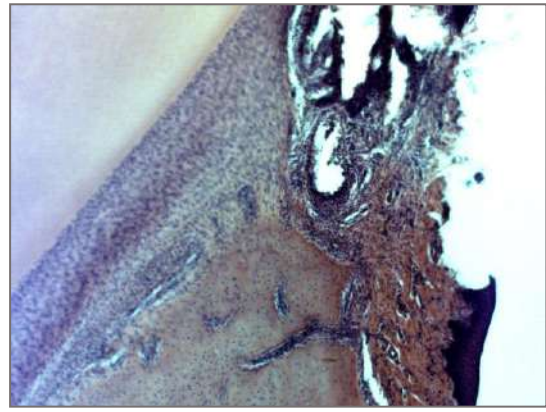
В

Рисунок 3.11 — Лейкоцитарная инфильтрация (А). Ув. 400. Фокусы кровоизлияния и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

На 35 сутки эксперимента (47 дней воспаления) наблюдаются множественные абсцессы. Как в мягких тканях пародонта, так и в кости обнаруживаются признаки организации, формирования соединительно-тканной капсулы и пролиферация клеток фибробластического ряда в перифокальной области. В структурах связочного аппарата обнаруживается умеренная диффузная инфильтрация лимфоидными элементами (рис. 3.11 А). В области корня зуба в мягких тканях определяются фокусы кровоизлияния и полнокровие сосудов микроциркуляции (рис. 3.11 В).



А



В

Рисунок 3.12 — Клинико-морфологическая картина на 28 сутки моделирования экспериментального пародонтита у лабораторного животного. Выраженный отек и гиперемия слизистой оболочки десневого края, зубодесневое прикрепление нарушено, при пальпации определяется гнойное отделяемое из пародонтального кармана (А). Формирование пародонтального кармана (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

На основании клинико-морфологических данных установлено, что в среднем через 2 недели формируется пародонтит, который через месяц от моделирования переходит в хроническую фазу.

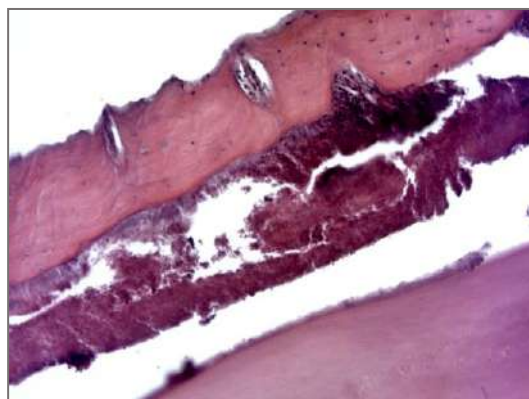
Уникальность способа состоит в том, что мы принимаем во внимание несколько основополагающих патогенетических факторов, а именно: инфекционный (используется зубной налет и зубной камень от пациента с тяжелой формой пародонтита, где присутствует не один возбудитель), травматический (формируется пародонтальный карман за счет разрушения круговой связки зуба), местная ишемия десны (накладывается шинирующая конструкция, вызывающая нарушение микроциркуляции тканей пародонта).

3.2 Результаты подбора оптимальной мощности излучения диодного лазера для проведения лазерного кюретажа при пародонтите

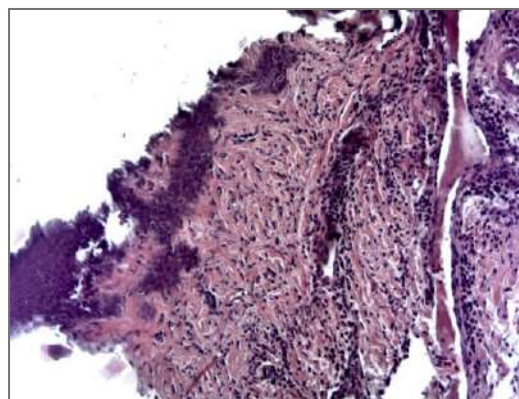
С целью подбора оптимальной мощности лазерного излучения для проведения процедуры лазерного кюретажа (деконтаминации) лабораторным

животным (крысам) в количестве 60 штук было проведено моделирование пародонтита по авторской методике. На 28 день эксперимента животные были рандомизированы на 3 группы: группа сравнения, исследуемая 1 группа и исследуемая 2 группа. Животным всех групп лечение пародонтита проводилось диодным лазером SiroLaser (Sirona) длиной волны 980 нм, оптоволокно 320 мкм с различной мощностью. В группе сравнения – лечение хронического пародонтита диодным лазером проводилось мощностью 2,4 Вт (в соответствии с рекомендацией фирмы-производителя), в исследуемой 1 группе — диодным лазером мощностью 2,8 Вт, в исследуемой 2 группе – диодным лазером мощностью 3,2 Вт. Проводили клиническое наблюдение за животными всех групп и морфологическое исследование в контрольные сроки наблюдения: 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 63 сутки.

На 5 сутки после воздействия лазером на мощности 2,4 Вт определяется некроз структур зубодесневого соединения с кровоизлияниями и перифокальной инфильтрацией в области соединения с костной альвеолой (рис. 3.13 А).



А



В

Рисунок 3.13 — Связка зуба на 5 сутки после воздействия лазером мощностью 2,4 Вт, некроз структур связочного аппарата (А). Умеренная инфильтрация базального слоя слизистой десны лимфоидными элементами. Очаги некроза волокнистых структур, фокусы кровоизлияния и умеренная лимфоидная инфильтрация мягких тканей пародонта (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В прилежащих мягких тканях пародонта обнаруживались очаги некроза волокнистых структур, фокусы кровоизлияния и умеренная лимфоидная инфильтрация (рис. 3.13 В). И в слизистой десны также определялась умеренная инфильтрация базального слоя слизистой лимфоидными элементами (рис. 3.14).

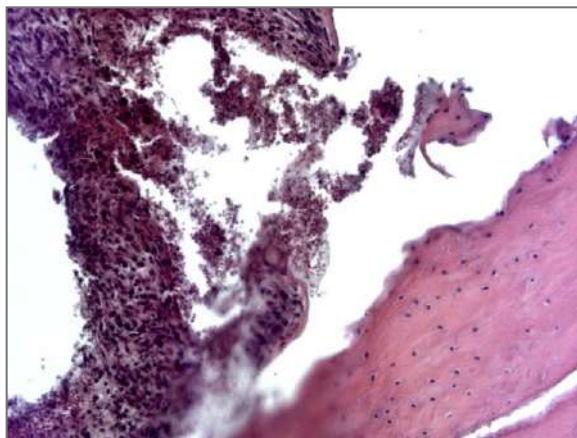
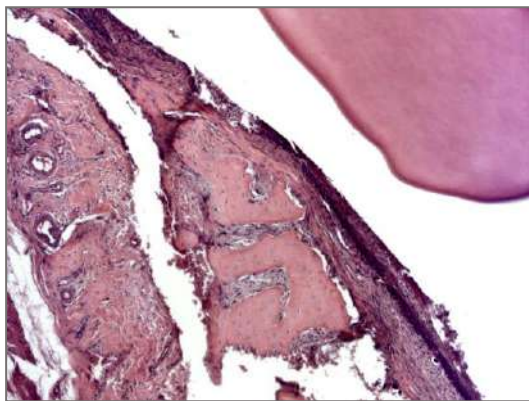
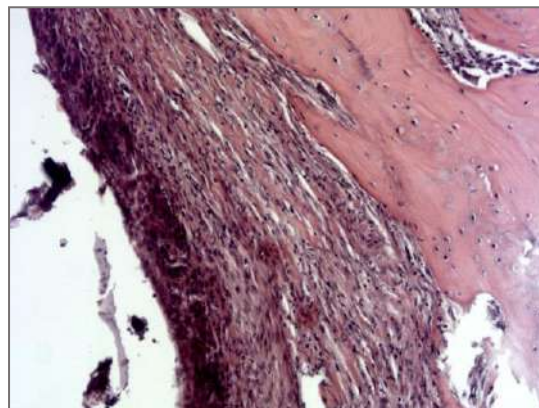


Рисунок 3.14 — Мягкие ткани слизистой оболочки десны с подлежащими тканями на 5 сутки эксперимента. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

У животного 1 исследуемой группы на 5 сутки воздействия лазером с мощностью 2,8 Вт при гистологическом исследовании определяется некроз волокнистых структур связочного аппарата зуба преимущественно в поверхностных слоях с минимальной перифокальной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами (рис. 3.15 А). Волокнистые структуры, примыкающие к костной альвеоле не изменены, определяются очаговые кровоизлияния без признаков экссудативного воспаления (рис. 3.15 В). В перифокальных мягких тканях пародонта и слизистой оболочки десны признаков перифокальной инфильтрации не обнаружено (рис. 3.16).



А



В

Рисунок 3.15 — Некроз волокнистых структур связочного аппарата зуба преимущественно в поверхностных слоях с минимальной перифокальной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами (А) на 5 сутки в исследуемой 1 группе. Ув. 100. Волокнистые структуры, примыкающие к костной альвеоле, без структурных изменений. Очаговые кровоизлияния без признаков экссудативного воспаления (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

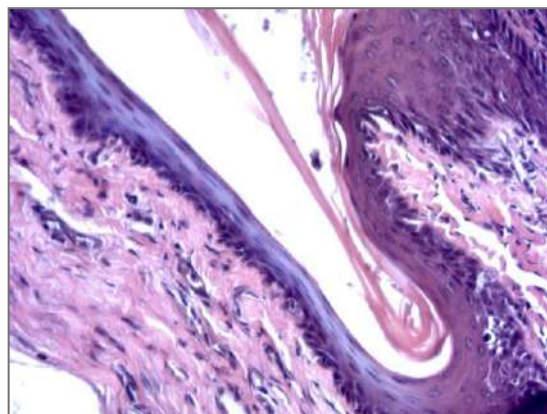


Рисунок 3.16 — Слизистая оболочка животного исследуемой 1 группы без признаков экссудативного воспаления. Ув. 400. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании тканей пародонта животного исследуемой 2 группы на 5 сутки после воздействия лазером с мощностью 3,2 Вт определяется некроз поверхностных структур связочного аппарата зуба с развитием интерстициального отёка связки и очаговой фрагментацией волокон, прилежащих к костной альвеоле (рис. 3.17). При этом обнаруживается умеренная

инфильтрация лимфоидными элементами, которая носит диффузный характер, а в мягких тканях пародонта определяются очаговые скопления инфильтрата.

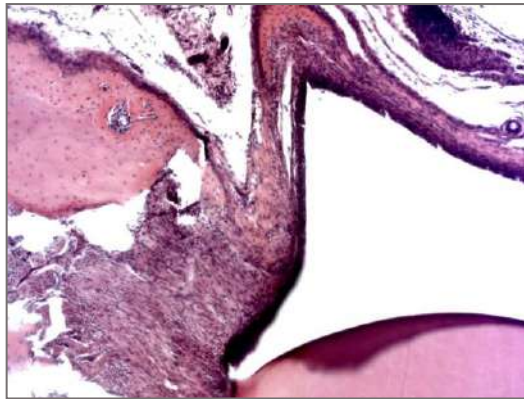
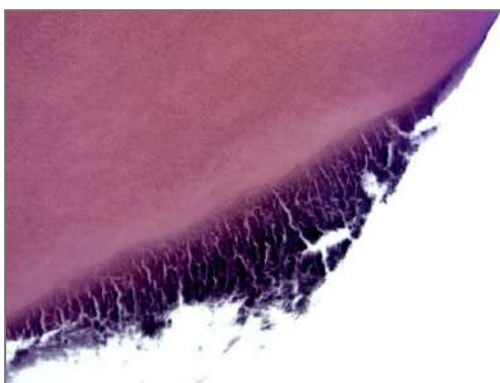
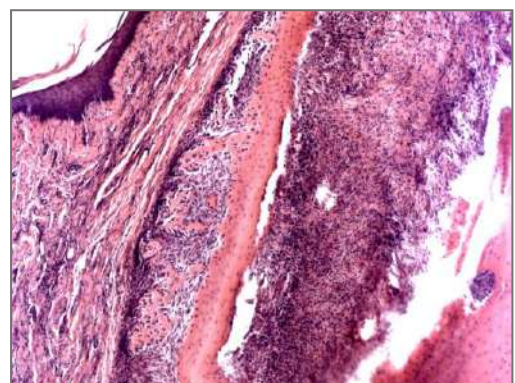


Рисунок 3.17 — Некроз поверхностных структур связки зуба с развитием интерстициального отёка связки и очаговой фрагментацией волокон, прилежащих к костной альвеоле на 5 сутки в исследуемой 2 группе. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

На 7 сутки после воздействия лазером мощностью 2,4 Вт определяется некроз структур связочного аппарата, прилежающих к зубу (рис. 3.18 А). Структура волокон, прилежающих к костной альвеоле, сохранена. В мягких тканях пародонта обнаруживается выраженная диффузная инфильтрация с преобладанием лимфоидных элементов (рис. 3.18 В) и небольшим количеством палочко-ядерных лейкоцитов.



А



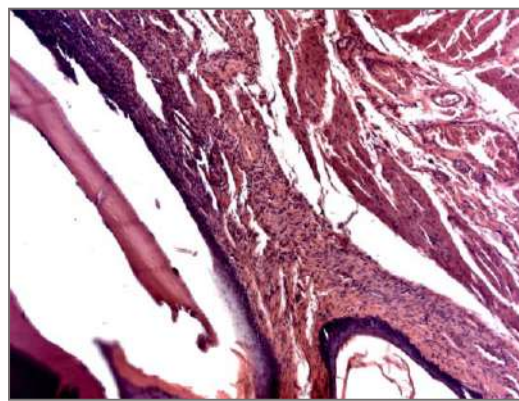
В

Рисунок 3.18 — Некроз структур связочного аппарата, прилежающих к зубу в группе сравнения на 7 сутки эксперимента (А). Ув. 200. Фрагмент костной ткани, лимфоидный инфильтрат в мягких тканях (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании на 7 сутки в исследуемой 1 группе при использовании мощности лазера 2,8 Вт связочный аппарат зуба сохранен, определяются умеренно выраженные признаки интерстициального отёка, фокусов некроза нет, в мягких тканях пародонта сохраняется диффузная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация (рис. 3.19).



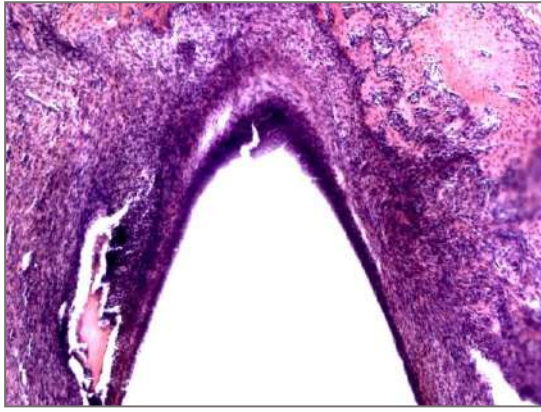
А



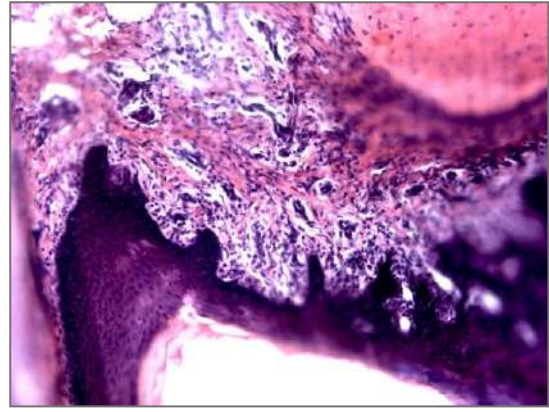
В

Рисунок 3.19 — Волокнистые структуры связочного аппарата зуба на 7 сутки в исследуемой 1 группе. Ув. 100. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону) (А). Воспаление в мягких тканях пародонта. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином (В)

При гистологическом исследовании на 7 сутки в исследуемой 2 группе после воздействия лазером мощностью 3,2 Вт определяется некроз и коагуляция волокнистых структур связочного аппарата с выраженным диффузным перифокальным воспалением (рис. 3.20).



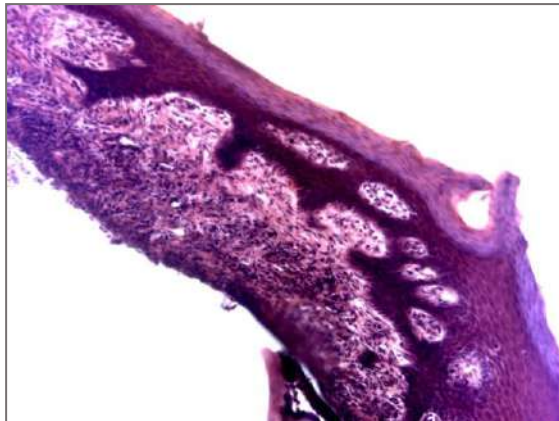
А



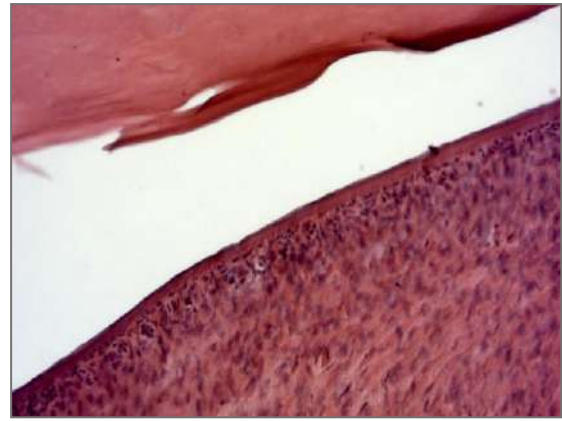
В

Рисунок 3.20 — Структура связки в области корня зуба на 7 сутки в исследуемой 2 группе (А). Ув. 100. В мягких тканях пародонта сохраняется диффузная инфильтрация (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

На 14 сутки после воздействия лазера мощностью 2,4 Вт отмечается лимфоидная инфильтрация в структурах связочного аппарата, прилегающих к зубу тканей (рис. 3.21 А). Структура тканей связок, прилегающих к кости, не изменена (рис. 3.21 В).



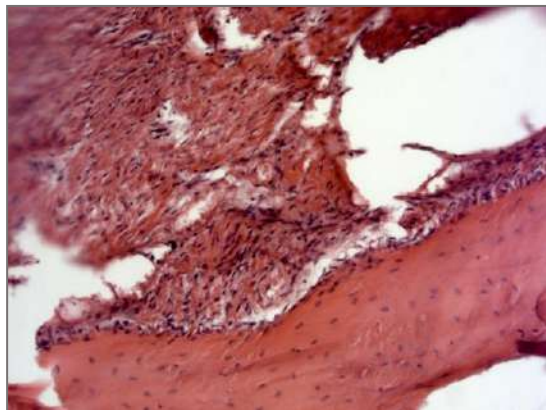
А



В

Рисунок 3.21 — Мягкие ткани пародонта с инфильтрацией на 14 сутки в группе сравнения (А). Инфильтрация структур связки (В) Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином.

В мягких тканях пародонта определяются фокусы инфильтрата, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов с примесью небольшого числа палочко-ядерных лейкоцитов (рис. 3.22 А).



А

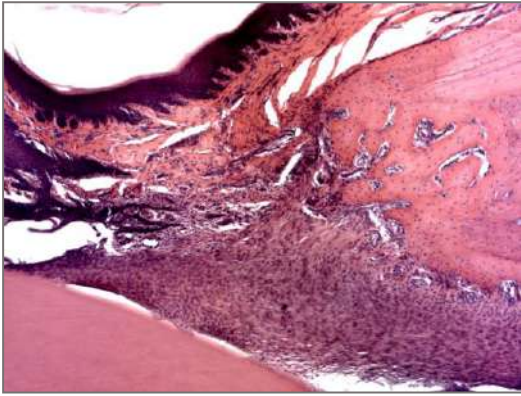


В

Рисунок 3.22 — Фрагмент связки с костной альвеолой без структурных изменений на 14 сутки в группе сравнения. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином (А). Фрагмент связочного аппарата между зубом и костной альвеолой, фокусы метахромазии, характеризующие очаговую деструкцию соединительно-тканых волокон в виде мукоидного набухания. Ув. 100. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону) (В)

Также на 14 сутки наблюдения мы наблюдаем фокусы метахромазии, что свидетельствует об очаговой деструкции соединительно-тканых волокон в виде мукоидного набухания (рис. 3.22 В).

При гистологическом исследовании связочного аппарата после воздействия лазером на мощности 2,8 Вт на 14 сутки после воздействия определяются минимальные структурные изменения в виде сохраняющегося интерстициального отёка, признаков воспаления не обнаружено (рис. 3.23). Слизистая оболочка десны не изменена.



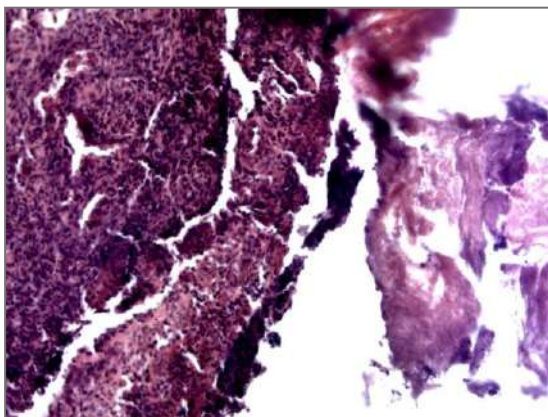
А



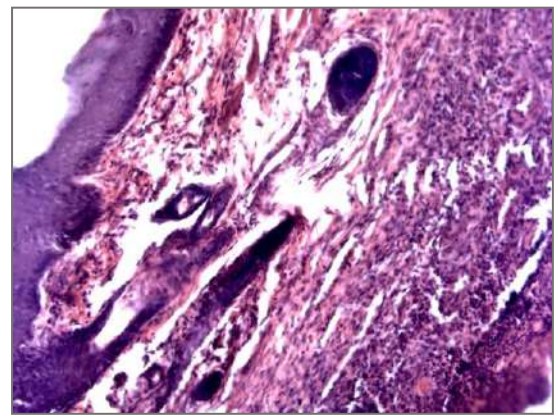
В

Рисунок 3.23 — Интерстициальный отёк тканей. Слизистая оболочка десны без структурных изменений. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином (А). Фрагмент связочного аппарата зуба на 14 сутки после обработки лазером мощностью 2,8 Вт. Ув. 100. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону) (В)

На 21 сутки после воздействия лазером мощностью 3,2 Вт определяется очаговый некроз связочного аппарата с перифокальным экссудативным воспалением в мягких тканях пародонта и формированием абсцессов (рис. 3.24).



А



В

Рисунок 3.24 — Фокус некроза и очаг перифокального воспаления (А). Фрагмент слизистой оболочки десны с подлежащей соединительной тканью и диффузной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

Умеренная лимфоидная диффузная инфильтрация тканей пародонта сохраняется на 28 сутки наблюдения (рис. 3.25).

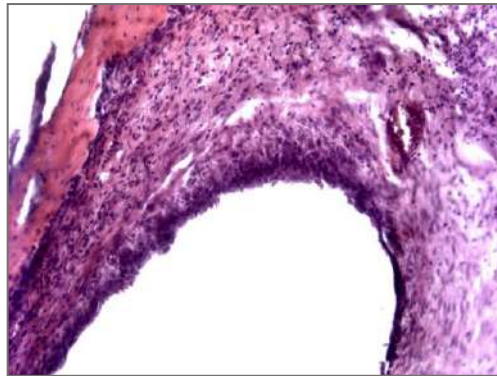
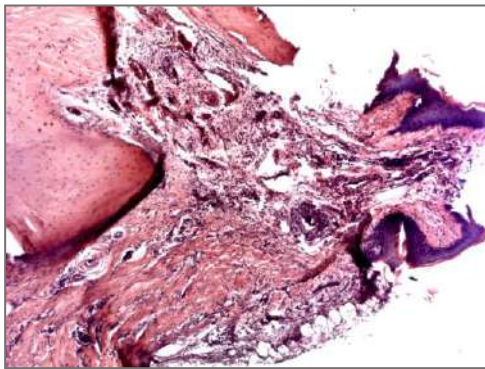
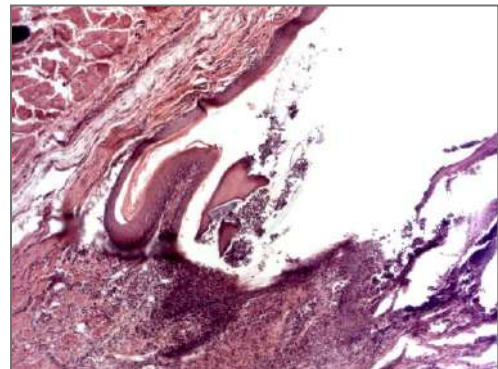


Рисунок 3.25 — На 28 сутки фрагмент связки и костной альвеолы в области корня зуба с умеренной диффузной лимфоидной инфильтрацией. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

При изучении фрагмента костной альвеолы и слизистой оболочки десны с подлежащими тканями на 35 сутки определяется фокус ангиоматоза с формированием сосудов синусоидального типа и сосудов более крупного калибра, определяются признаки полнокровия и капилляростаза (рис. 3.26 А).



А



В

Рисунок 3.26 — Фрагмент костной альвеолы и слизистой оболочки десны с подлежащими тканями на 35 сутки эксперимента (А). Некроз связочного аппарата и некроз фрагментов кости, очаговый некроз костной альвеолы с выраженным перифокальным экссудативным воспалением мягких тканей пародонта и фокусами инфильтрации слизистой оболочки десны (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

Сохраняется инфильтрация мягких тканей пародонта лимфоидными элементами (рис. 3.26 В).

Определяется в поле зрения очаг некроза костной ткани с выраженным перифокальным экссудативным воспалением, интенсивной инфильтрацией лимфоидными элементами (рис. 3.27).

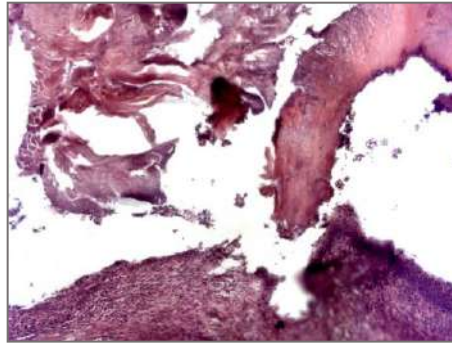
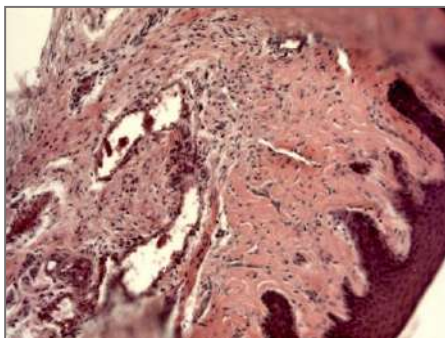
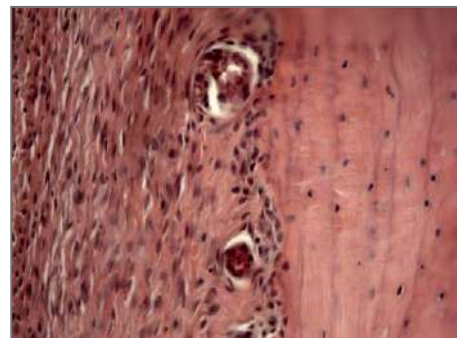


Рисунок 3.27 — Фокусы некроза костной ткани и связочного аппарата с перифокальной интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании связочного аппарата на 42 день после воздействия лазером мощностью 2,4 Вт определяется очаговое полнокровие и капилляростаз в сосудах связки, структуры костной альвеолы без изменений (рис. 3.28 А), в мягких тканях пародонта определяются расширенные и полнокровные сосуды и инфильтрация единичными лимфоидными элементами. Слизистая оболочка десны не изменена (рис. 3.28 В, 3.29).



А



В

Рисунок 3.28 — Связочный аппарат зуба на 42 день в основной группе (А). Ув. 200. Костная ткань, связка, полнокровные сосуды (В). Ув 400. Окраска гематоксилином и эозином

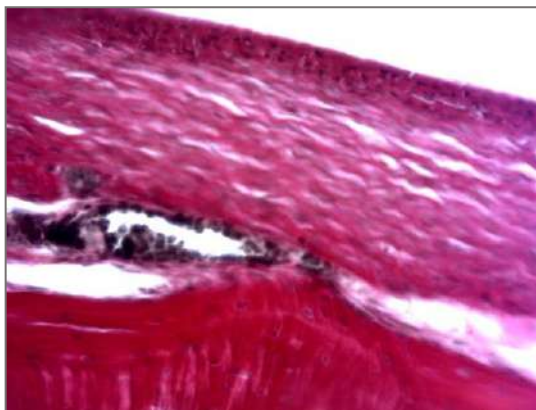


Рисунок 3.29 — Кость, связка, полнокровный сосуд. Ув 400. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

На 42 сутки после воздействия лазером 2,8 Вт структурные изменения в зубодесневом соединении минимальны, структура костной ткани не изменена, в связочном аппарате единичные лимфоидные элементы (рис. 3.30).

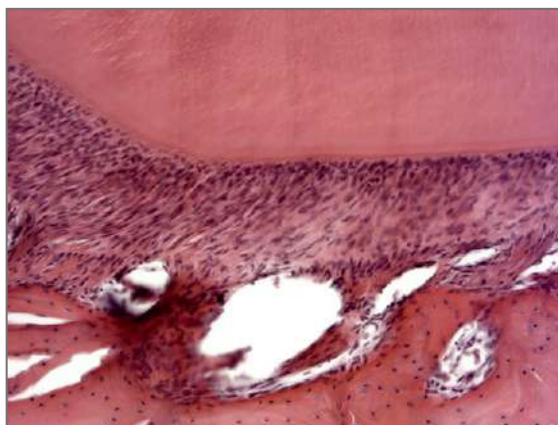


Рисунок 3.30 — Зубодесневое соединение исследуемой 1 группы на 42 сутки. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании на 42 сутки в исследуемой 2 группе определяется интенсивная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация структур связочного аппарата. В мягких тканях пародонта лимфо-лейкоцитарный инфильтрат умеренный, слизистая оболочка десны инфильтрирована единичными лимфоцитами, преимущественно в базальном слое (рис. 3.31).

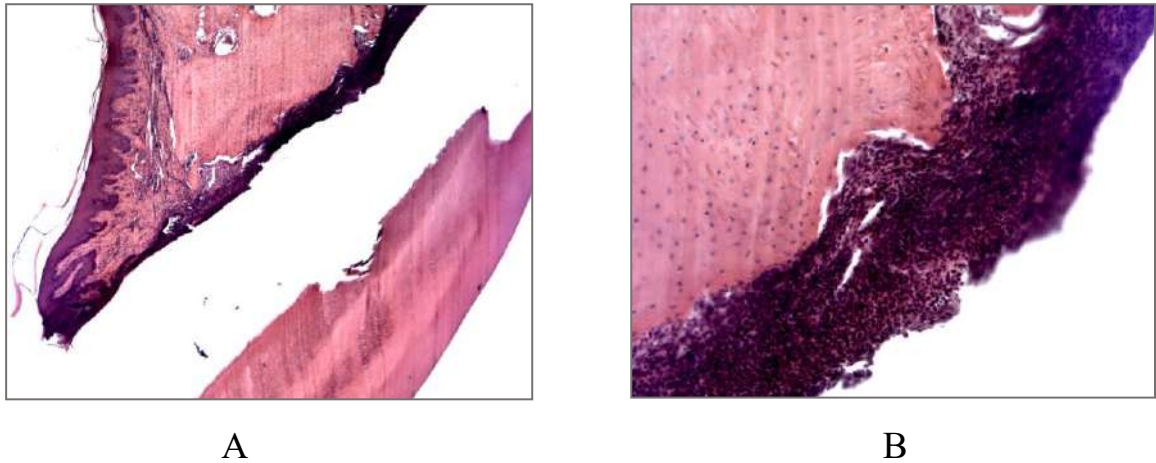


Рисунок 3.31 — Интенсивная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация структур связочного аппарата. В мягких тканях пародонта лимфо-лейкоцитарный инфильтрат умеренный (А). Ув 50. Интенсивная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация структур связочного аппарата (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

На 42 сутки эксперимента во второй исследуемой группе определяется диффузная интенсивная инфильтрация мягких тканей пародонта и слизистой оболочки десны с нарушением костного матрикса костной альвеолы (рис. 3.32).

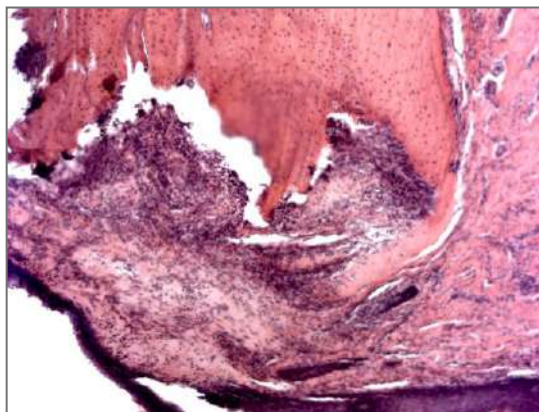


Рисунок 3.32 — Диффузная интенсивная инфильтрация мягких тканей пародонта и слизистой оболочки десны с нарушением костного матрикса костной альвеолы. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании на 49 день после лазерной деконтаминации на мощности 2,4 Вт определяется грануляционная ткань в связочном аппарате с умеренной лимфоидной инфильтрацией (рис. 3.33).

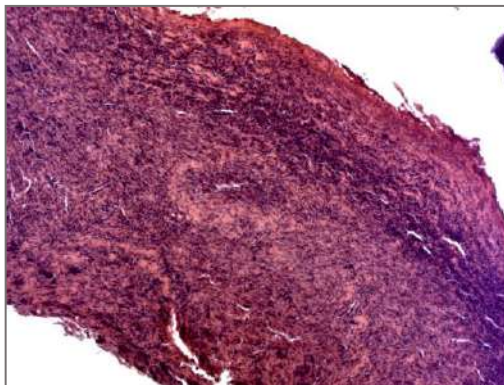
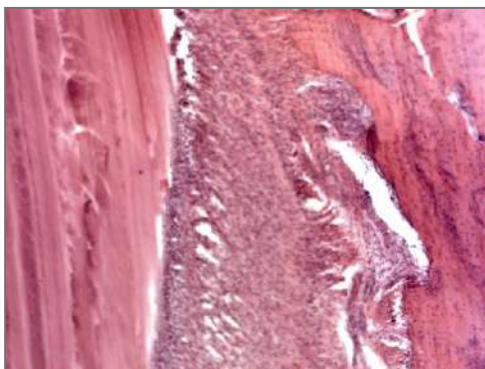
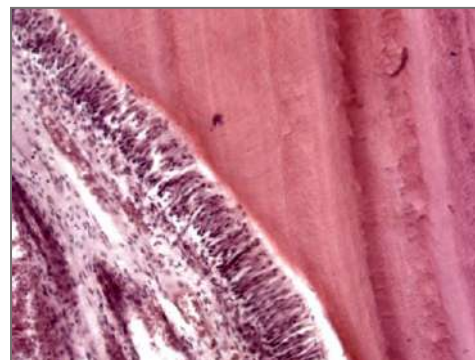


Рисунок 3.33 — Грануляционная ткань зубодесневого соединения на 49 сутки после воздействия лазером на мощности 2,4 Вт с умеренной лимфоидной инфильтрацией. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

В первой исследуемой группе, где животным проводили лазерную операцию на мощности 2,8 Вт, определяется очаговое расширение капилляров пародонтальной связки (рис. 3.34, 3.35).



А



В

Рисунок 3.34 — Очаговое расширение капилляров связочного аппарата в исследуемой 1 группе (воздействие лазером 2,8 Вт) на 49 день эксперимента. Других структурных изменений не обнаружено (А). Ув. 200. Пульпа зуба, слой одонтобластов (В). Ув. 400. Окраска гематоксилином и эозином

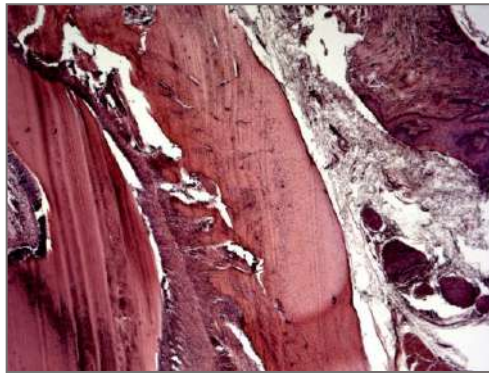
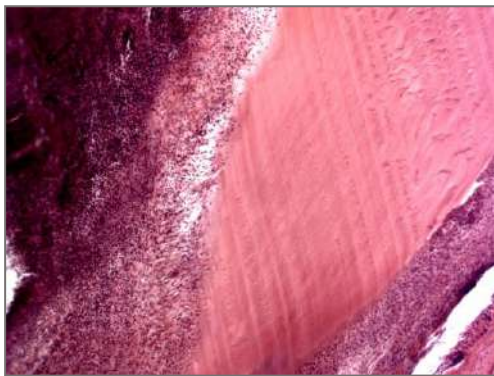
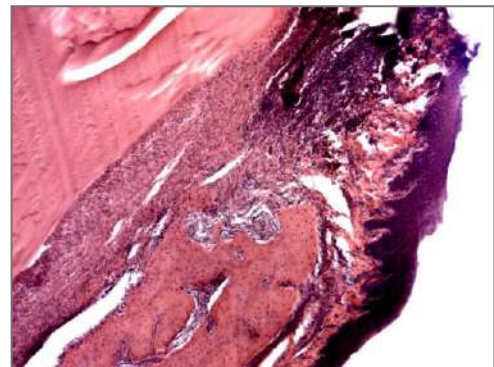


Рисунок 3.35 — Исследуемая 1 группа. 49 сутки. Ув 50. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании на 49 сутки после воздействия лазером на мощности 3,2 Вт в области корня зуба в проекции зубодесневого соединения (рис. 3.36 А) определяется формирование абсцесса с фокусами разрушения структур связочного аппарата (рис. 3.36 В).



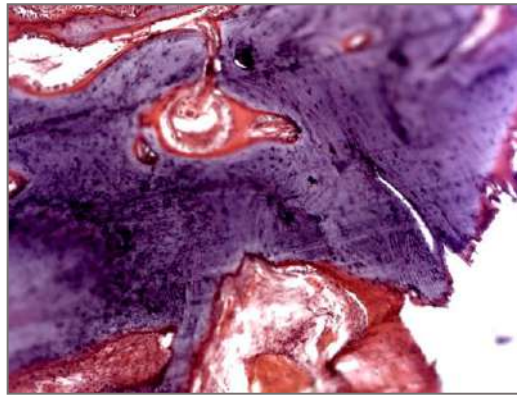
А



В

Рисунок 3.36 — Формирование абсцесса связочного аппарата зуба на 49 сутки в исследуемой 2 группе (А). Формирующийся абсцесс в подслизистой (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

В мягких тканях пародонта в подслизистой определяются признаки формирования абсцесса (рис. 3.37 А).

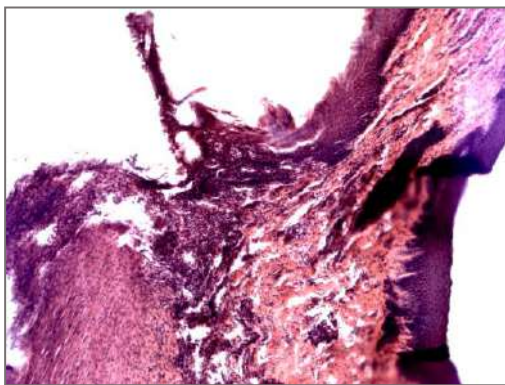


А

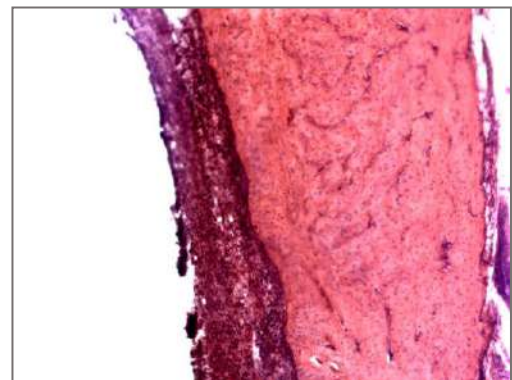
Рисунок 3.37 — Фокусы некроза костной ткани на 49 сутки наблюдения во второй исследуемой группе (А). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

На 49 сутки в исследуемой второй группе определяются фокусы некроза костной ткани без перифокального воспаления. Асептический некроз костных структур костной альвеолы (рис. 3.37).

На 63 сутки после воздействия лазером мощностью 3,2 Вт определяется формирующийся свищевой ход (рис. 3.38 А) и инфильтрация связочного аппарата лимфоцитами и лейкоцитами (рис. 3.38 В).



А



В

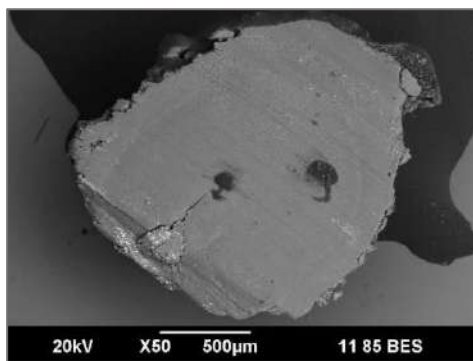
Рисунок 3.38 — Формирующийся свищевой ход в исследуемой 2 группе на 63 сутки наблюдения (А). Ув. 100. Инфильтрация связочного аппарата зуба лимфоцитами и лейкоцитами (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование на модели хронического пародонтита у лабораторных животных показало, что наиболее оптимальная мощность для проведения лазерной деконтаминации — 2,8 Вт, позволяющая выполнить качественную дезэпителизацию пародонтального кармана, а также сокращает сроки заживления раны в среднем на 5 дней.

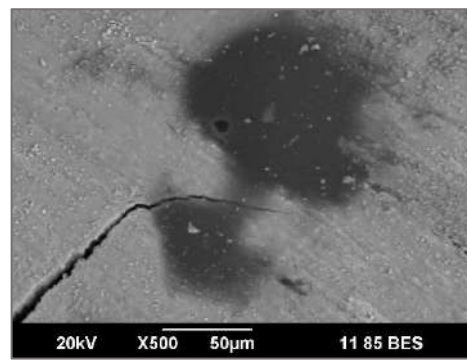
3.3 Результаты экспериментального исследования качества обработки корневых каналов при эндо-пародонтальных поражениях

Исследование эффективности различных систем для обработки корневых каналов на 36 образцах после инструментальной обработки различными эндодонтическими ротационными системами (Mtwo, ProTaper, Reciproc, WaveOne), медикаментозной и лазерной обработки в соответствии с протоколом и пломбированием методом вертикальной конденсации гуттаперчи с термостабильным силером AN plus (Dentsply, Германия) проводилось с использованием операционного стоматологического микроскопа Carl Zeiss (Германия) и с использованием сканирующего электронного микроскопа JSM-6390LV фирмы Jeol на базе специализированной лаборатории Института геологии и геохимии УрО РАН (директор – академик РАН Вотяков Сергей Леонидович).

При исследовании образцов, обработанных ротационной системой 4-конусности (Mtwo) апикальный спил подвергнут минимальной инструментальной обработке корневого канала (рис. 3.39 А), дентинные трубочки и апикальная дельта оплавлены, что подтверждает наличие «эффекта неорганического плавления дентина» после воздействия диодного лазера (рис. 3.39 В).



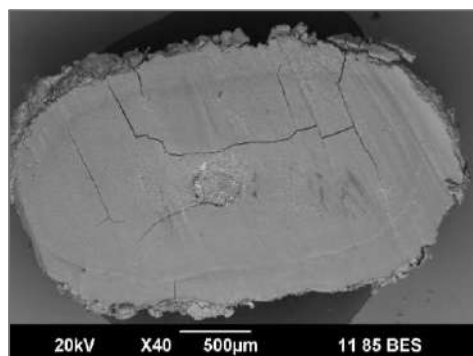
А



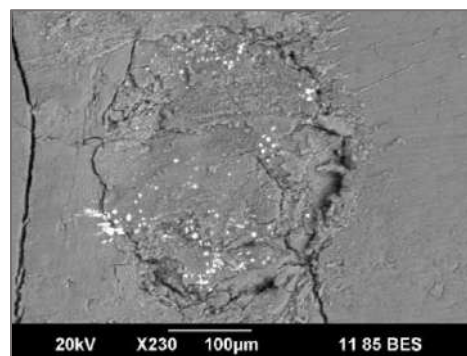
В

Рисунок 3.39 — Апикальный спил образца, обработанного системой Mtwo. СЭМ, ув. 50 (А) и ув. 500 (В)

При изучении образцов спилов средней трети корневого канала (рис. 3.40) образцов этой группы прослеживается сохранение анатомической формы корневого канала, пломбировочный материал равномерно заполняет его просвет.



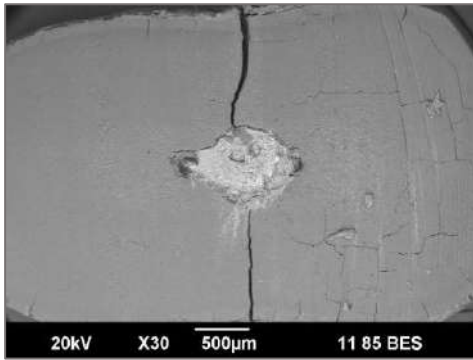
А



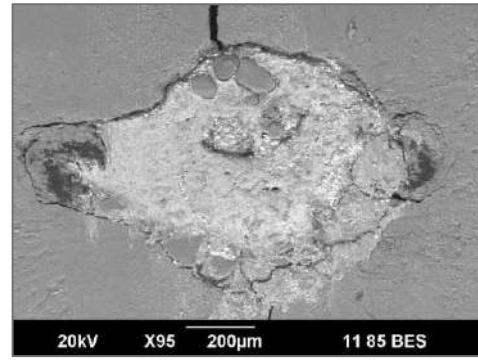
В

Рисунок 3.40 — Средний спил образца, обработанного системой Mtwo. СЭМ, ув. 40 (А) и ув. 230 (В)

При исследовании образца устьевой трети корневого канала четко прослеживается основной ход инструмента, агрессивно срезающий корневую дентин, инструментальной обработке подвергнуто 80% внутриканального просвета (рис. 3.41 А). При увеличении в 95 раз (рис. 3.41 В) наблюдаем, что корневая пломба надежно obtурирует просвет корневого канала.



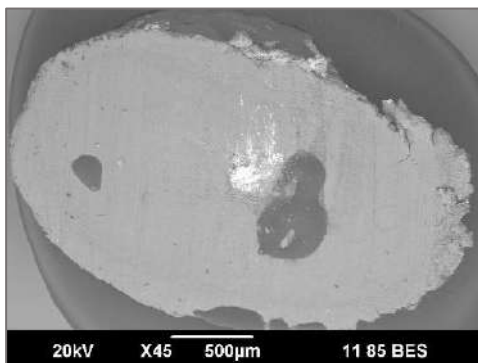
А



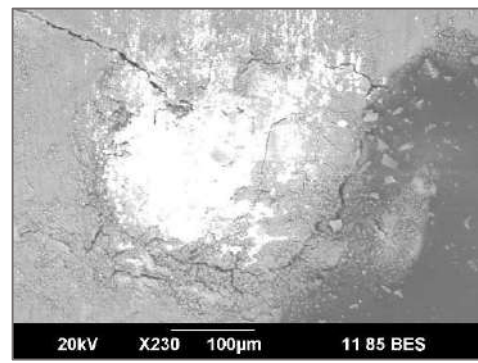
В

Рисунок 3.41 — Образец устьевой трети корневого канала, обработанной системой Mtwo. СЭМ, ув. 30 (А) и ув. 95 (В)

При исследовании образцов, обработанных ротационной системой б-конусности (ProTaper) апикальный спил основного хода корневого канала подвергнут интенсивной инструментальной обработке (рис. 3.42 А), до 90% просвета корневого канала срезано ротационным движением кромки инструмента, дентинные трубочки, боковое ответвление корневого канала и апикальная дельта оплавлены, что подтверждает наличие «эффекта неорганического плавления дентина» после воздействия диодного лазера (рис. 3.42 В).



А



В

Рисунок 3.42 — Апикальный спил образца, обработанного системой ProTaper. СЭМ, ув. 45 (А) и ув. 230 (В)

При изучении спилов средней трети корневого канала после обработки системой ProTaper (рис. 3.43 А) прослеживается сохранение анатомической формы корневого канала, пломбировочный материал равномерно заполняет его просвет.

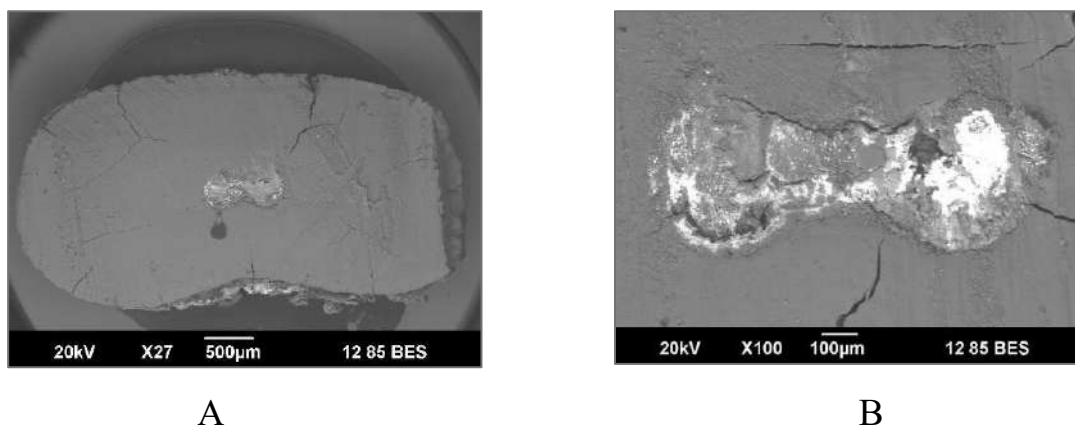


Рисунок 3.43 — Средний спил образца, обработанного системой ProTaper. СЭМ, ув. 27 (А) и ув. 100 (В)

На увеличении образца в 100 раз четко определяется сохраненная анатомия дентинного перешейка корневого канала. Инструментальной обработке подвергнуто до 85% поверхности корневого дентина (рис. 3.43 В).

При исследовании перехода со средней трети на устьевой участок образца корневого канала четко прослеживается основной ход инструмента, активно срезающий корневой дентин, инструментальной обработке подвергнуто более 90% внутриканального просвета.

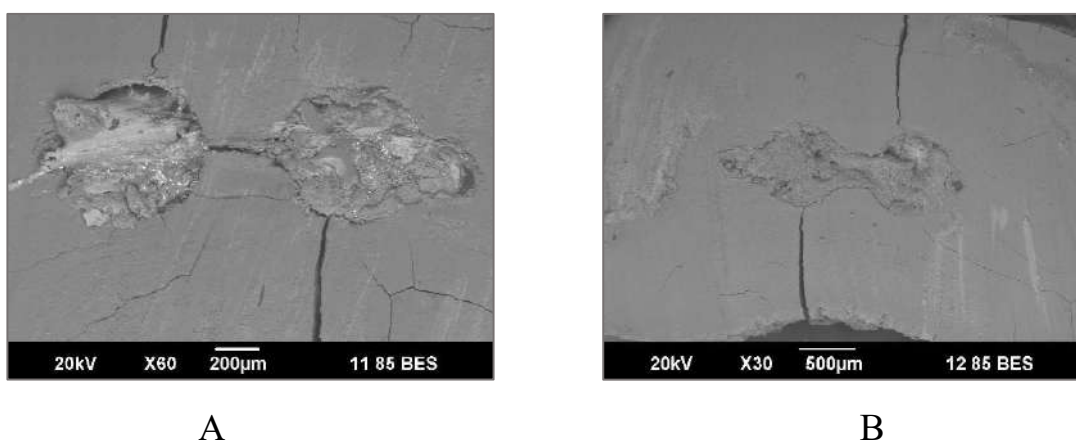
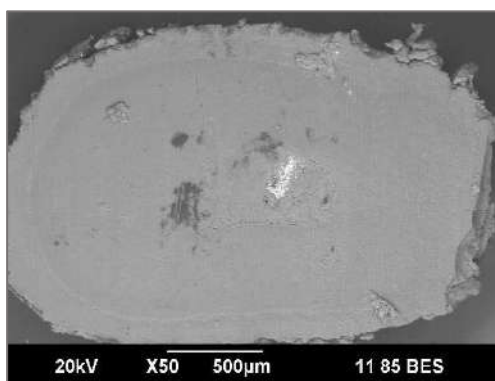


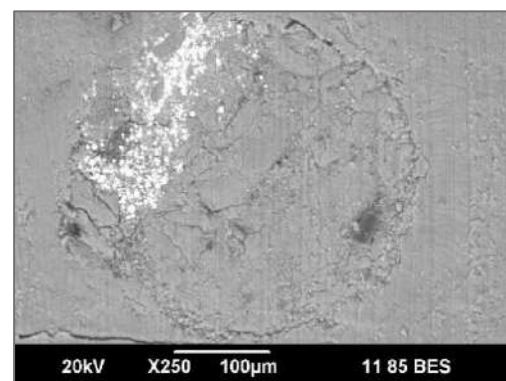
Рисунок 3.44 — Переход со средней трети на устье корневого канала, спил образца, обработанного системой ProTaper. СЭМ, ув. 60 (А). Устьевой спил образца, обработанного системой ProTaper. СЭМ, ув. 30 (В)

Анатомия обработанного корневого канала не сохранена, соответствует диаметру обрабатывающего инструмента. Корневая пломба надежно заполняет просвет корневого канала.

Изучение образцов, обработанных системой Reciproc, показало, что апикальный спил подвергнут максимальной инструментальной обработке корневого канала (рис. 3.45 А), дентинные трубочки и апикальная дельта оплавлены, как и в предыдущих образцах после воздействия диодного лазера (рис. 3.45 В).



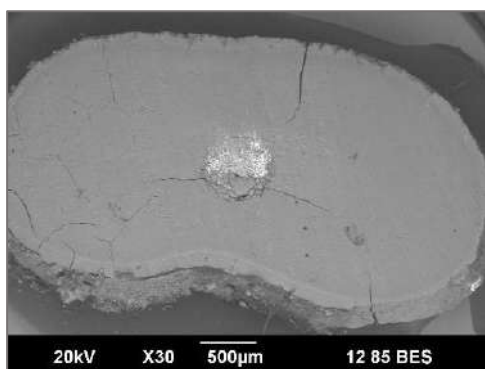
А



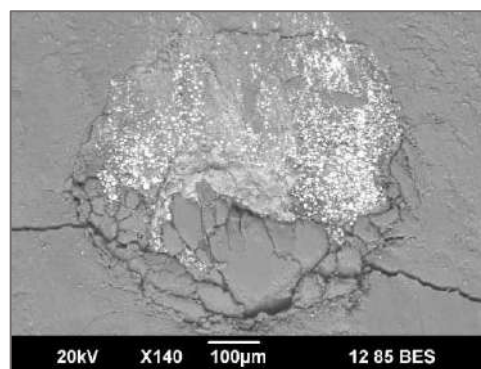
В

Рисунок 3.45 — Апикальный спил образца, обработанного системой Reciproc. СЭМ, ув. 50 (А) и ув. 250 (В)

Исследование образца средней трети корневого канала показало 100% обработку просвета корневого канала, истончение корневого дентина в сторону инвагинации корня (рис. 3.46 А). На увеличении в 140 раз в просвете корневого канала определяется равномерное заполнение пломбировочным материалом (рис. 3.46 В).



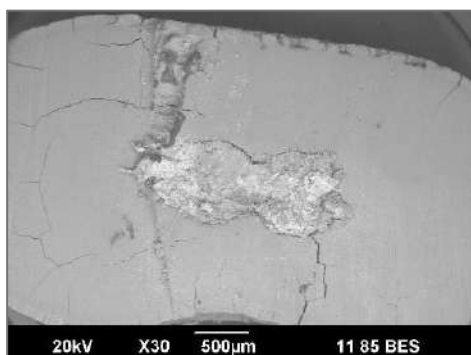
А



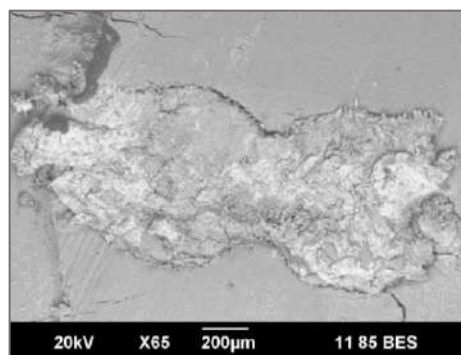
В

Рисунок 3.46 — Спил средней трети корневого канала, обработанного системой Reciproc. СЭМ, ув. 30 (А) и ув. 140 (В)

Изучение устьевого образца корневого канала показало агрессивную работу режущего инструмента, анатомия не сохранена, просвет соответствует диаметру обрабатывающего инструмента (рис. 3.47 А). Корневая пломба надежно заполняет просвет корневого канала (рис. 3.47 В).



А



В

Рисунок 3.47 — Спил устьевого трети корневого канала, обработанного системой Reciproc. СЭМ, ув. 30 (А) и ув. 65 (В)

Исследование образцов после обработки системой WaveOne показало, что апикальный спил подвергнут активной агрессивной инструментальной обработке, срез поверхности внутриканального дентина до 90% (рис. 3.48), дентин оплавлен под воздействием диодного лазера. Пломбировочный материал надежно obtурирует просвет корневого канала.

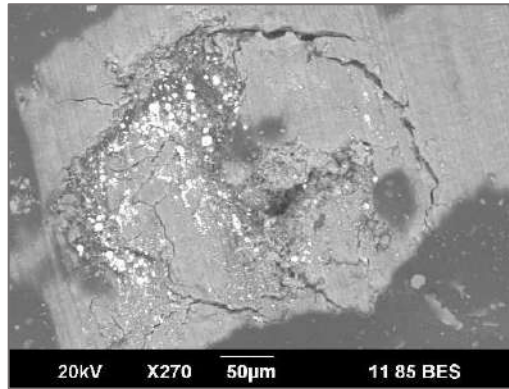


Рисунок 3.48 — Апикальный спил корневого канала, обработанного системой WaveOne. СЭМ, ув. 270

Исследование образца средней трети корневого канала показало 100% обработку просвета корневого канала, обработка равномерная, истончений корневого дентина по отношению к инвагинации корня не выявлено.

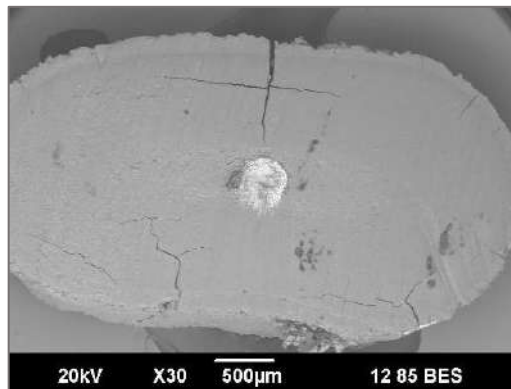
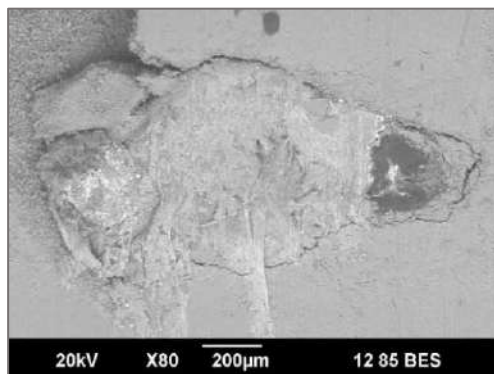
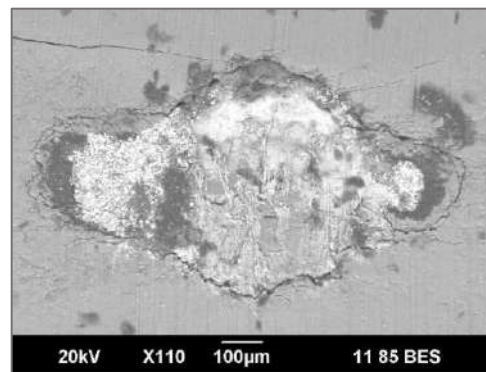


Рисунок 3.49 — Спил средней трети корневого канала, обработанного системой WaveOne. СЭМ, ув. 30

На переходе в устьевую часть корневого канала все ярче прослеживается агрессивная работа инструмента, определяется основной ход канала и не обработанные боковые его участки. Срезу кромкой инструмента подвергнуто не более 50% внутрикорневой поверхности.



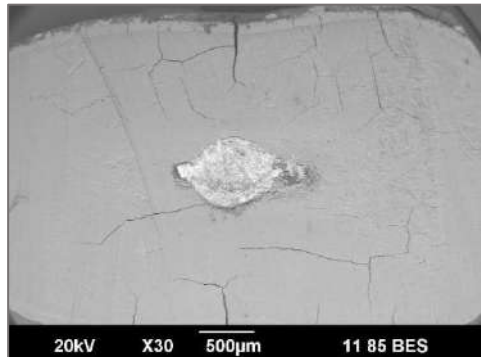
А



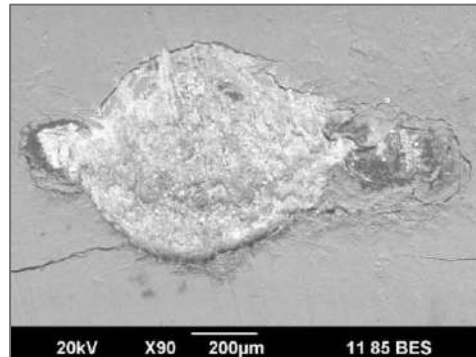
В

Рисунок 3.50 — Спил перехода со средней трети корневого канала на устьевую, обработанного системой WaveOne. СЭМ, ув. 80 (А) и ув. 110 (В)

На рисунке 3.51 наблюдаем спил устьевой части корневого канала, несмотря на агрессивную работу режущего инструмента, обработке подвергнуто лишь 40% внутриканальной поверхности.



А



В

Рисунок 3.51 — Спил устьевой трети корневого канала, обработанного системой WaveOne. СЭМ, ув. 30 (А) и ув. 90 (В)

Просвет корневого канала не полностью заполнен пломбировочным материалом, определяются пустые участки.

Регистрация проникновения красителя в эндодонт изучались с помощью операционного стоматологического микроскопа Carl Zeiss (Германия) в баллах, согласно критериям.

Таблица 4 — Балльная оценка степени проникновения красителя в ткани корня зуба и корневые каналы

	Группа 1. Образцы, обработанные системой Mtwo	Группа 2. Образцы, обработанные системой ProTaper	Группа 3. Образцы, обработанные системой Reciproc	Группа 4. Образцы, обработанные системой WaveOne
Баллы, ед.	0,51±0,02*	0,55±0,03	0,71±0,04	0,68±0,04

Примечание: * указаны данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Проведенное исследование показало, что ни в одном из экспериментальных образцов не выявлено красителя в корневом канале, это свидетельствует о надежной obturации во всех случаях. Имеется проникновение красителя не более толщины стенки корня в исследуемых группах 3 и 4, где для инструментальной обработки были использованы системы Reciproc и WaveOne, данный факт может свидетельствовать о наличии дополнительных ответвлений, апикальных дельт корневых каналов.

Результаты сравнительного лабораторного изучения качества заполнения просвета корневых каналов при применении трехмерной obturации после инструментальной обработки различными машинными инструментами показали различную эффективность эндодонтических систем механической обработки, показатели представлены в таблице 5. На шлифах экспериментальных образцов, обработанных системой Mtwo, дефекты заполнения просвета каналов (оценки по критерию – «0» и «1») выявлены только в 8,71±0,42% случаев. Среднее измерение по балльной системе оценки качества заполнения просвета корневого канала составило 2,51±0,22 в апикальной части и 2,78±0,27 в средней трети корневого канала.

На экспериментальных образцах, обработанных системой ProTaper, дефекты заполнения просвета каналов (оценки по критерию – «0» и «1») выявлены только в 10,05±0,39% случаев. Среднее измерение по балльной системе оценки качества

заполнения просвета корневого канала составило $2,75 \pm 0,23$ в апикальной части и $2,69 \pm 0,33$ в средней трети корневого канала.

Изучение шлифов зубов, в которых обработка корневых каналов проводилась системой Reciproc, выявило расслоения между порциями гуттаперчи, прилегание материала к стенкам корневого канала неплотное в отдельных участках в $9,13 \pm 0,41\%$ случаев. Средняя оценка качества заполнения просвета апикальной части корневого канала составила $2,78 \pm 0,31$ баллов, в средней трети — $2,76 \pm 0,28$.

Шлифы экспериментальных образцов после обработки системой WaveOne и трехмерной obturации не выявили дефектов заполнения корневого канала в апикальной трети корневого канала. Оценка по критерию «0» и «1» выявлена только в $11,74 \pm 0,51\%$ образцов средней трети. Толщина слоя эндогерметика измерима в пределах 0,1 – 0,5 мм практически во всех образцах данной группы, что позволило оценить качество заполнения просвета на $2,68 \pm 0,27$ баллов в апикальной части и $2,38 \pm 0,32$ в средней трети корневого канала.

Таблица 5 — Распределение оценок качества заполнения просвета корневых каналов после обработки различными машинными системами

Маркировка шлифа	Группа 1. Образцы, обработанные системой Mtwo	Группа 2. Образцы, обработанные системой ProTaper	Группа 3. Образцы, обработанные системой Reciproc	Группа 4. Образцы, обработанные системой WaveOne
Апикальный (3 мм от apex), баллы	$2,51 \pm 0,22^*$	$2,75 \pm 0,23$	$2,78 \pm 0,31$	$2,68 \pm 0,27$
Средней трети (7 мм от apex), баллы	$2,78 \pm 0,27$	$2,69 \pm 0,33$	$2,76 \pm 0,28$	$2,38 \pm 0,32$

Примечание: * в таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Резюме. Проведенное исследование на экспериментальных образцах поперечных шлифов зубов показало хорошее качество обработки и obturации корневых каналов во всех исследуемых группах. Максимально агрессивной обработке и истончению стенок корневого канала подверглись образцы, обработанные системами Reciproc и WaveOne. После применения систем Mtwo и ProTaper анатомия корневых каналов максимально сохранена. Бальная оценка качества пломбирования после обработки различными машинными системами корневых каналов I типа по Вертуччи показала максимальную эффективность в группах образцов, где применялись системы ProTaper и Reciproc. В связи с тем, что при эндо-пародонтальном поражении наиболее часто клиницистами осуществляется первичное эндодонтическое лечение, то выбор эндодонтического инструмента должен осуществляться на основании биоэквивалентного подхода: механическая обработка корневого канала малоинвазивная, максимальное сохранение анатомической формы корневого канала, проведенные нами исследования показали, что этому требованию максимально соответствуют системы Mtwo и ProTaper. Инструментальными системами выбора при эндо-пародонтальных поражениях являются Reciproc и WaveOne.

Так как 85% микрофлоры корневого канала находится в форме биопленки, а 15% в виде планктона, наибольшее значение имеет медикаментозная обработка корневого канала, активация антисептиков и стерилизация корневых каналов с применением высокоинтенсивных лазерных систем, что было ранее доказано учеными различных школ стоматологии.

Глава 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

4.1 Результаты клинического и общесоматического обследования пациентов до лечения

При проведении первичного обследования полости рта у пациентов были выявлены застойная гиперемия, отечность папиллярной (98,46%), маргинальной (85%) десны, небольшая пастозность — у 24%, кровоточивость при зондировании, наличие мягкого зубного налета, наддесневого зубного камня — 100% больных и поддесневой зубной камень — 97,6%. Аномалии прикуса, положения отдельных зубов выявлены у 62% больных.

Индекс КПУ у пациентов с ХГПЛС (ХП, К05.3) в первой исследуемой группе составил — $7,18 \pm 0,21$, во второй исследуемой группе — $7,19 \pm 0,18$, в третьей исследуемой группе — $7,14 \pm 0,19$, в группе сравнения — $6,78 \pm 0,23$. Индекс Грина–Вермилиона в первой исследуемой группе составил $2,52 \pm 0,12$, во второй исследуемой — $2,50 \pm 0,13$, в третьей исследуемой — $2,51 \pm 0,14$, в группе сравнения — $2,50 \pm 0,15$ (неудовлетворительный уровень гигиены полости рта). Индекс воспаления десны РМА первой исследуемой группы составил $57,12 \pm 4,43\%$, во второй исследуемой — $55,82 \pm 4,49\%$, во третьей исследуемой — $56,71 \pm 4,39\%$, в группе сравнения — $56,53 \pm 2,13\%$; индекс кровоточивости в первой исследуемой группе — $2,82 \pm 0,17$, во второй исследуемой — $2,79 \pm 0,18$, в третьей исследуемой — $2,80 \pm 0,15$, в группе сравнения — $2,81 \pm 0,11$ (УИГ до лечения — $p > 0,05$; РМА, РВИ — $p \leq 0,05$).

Индекс КПУ у пациентов с ХГПСС (ХП, К05.3) в первой исследуемой группе составил — $8,21 \pm 0,32$, во второй исследуемой группе — $7,41 \pm 0,19$, в группе сравнения — $7,78 \pm 0,34$. Индекс Грина–Вермилиона в первой исследуемой группе составил $3,52 \pm 0,23$, во второй исследуемой — $3,50 \pm 0,19$, в группе сравнения — $3,50 \pm 0,21$ (неудовлетворительный уровень гигиены полости рта). Индекс воспаления десны РМА первой исследуемой группы составил $59,14 \pm 3,92\%$, во

второй исследуемой — $58,87 \pm 4,21\%$, в группе сравнения — $59,53 \pm 3,02\%$; индекс кровоточивости в первой исследуемой группе — $2,98 \pm 0,21$, во второй исследуемой — $3,00 \pm 0,19$, в группе сравнения — $2,93 \pm 0,16$ (УИГ до лечения — $p > 0,05$; РМА, РВИ — $p \leq 0,05$).

У пациентов с ЭПП (острый пародонтит, K05.2) индекс КПУ в первой исследуемой группе составил $8,38 \pm 0,31$, во второй исследуемой группе — $8,27 \pm 0,28$, в группе сравнения — $8,31 \pm 0,36$. Индекс Грина–Вермилиона в первой исследуемой группе составил $4,22 \pm 0,29$, во второй исследуемой — $4,50 \pm 0,22$, в группе сравнения — $4,36 \pm 0,21$ (неудовлетворительный уровень гигиены полости рта). Индекс воспаления десны РМА первой исследуемой группы составил $67,54 \pm 5,39\%$, во второй исследуемой — $65,94 \pm 5,11\%$, в группе сравнения — $66,91 \pm 5,71\%$; индекс кровоточивости в первой исследуемой группе — $3,00 \pm 0,17$, во второй исследуемой — $3,00 \pm 0,22$, в группе сравнения — $2,99 \pm 0,22$ (УИГ до лечения — $p > 0,05$; РМА, РВИ — $p \leq 0,05$).

Таблица 6 — Показатели индексной оценки клинического обследования пациентов до лечения

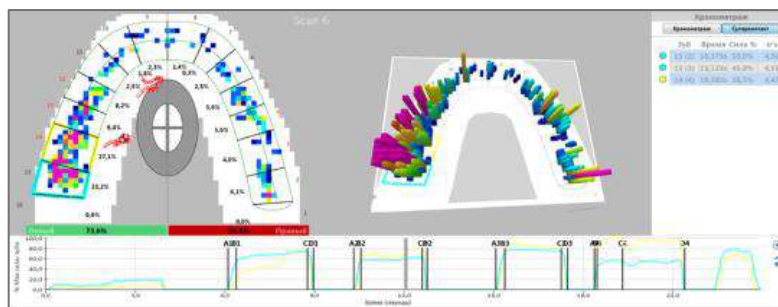
	Пациенты с ХГПЛС (K05.3) (II стадия пародонтита по классификации EFP, 2018 г.)	Пациенты с ХГПСС (K05.3) (III стадия пародонтита по классификации EFP, 2018 г.)	Пациенты с ХГПТС (K05.2) (IV стадия пародонтита по классификации EFP, 2018 г.)
УИГ	$2,51 \pm 0,11^*$	$3,5 \pm 0,14$	$4,2 \pm 0,13$
РМА	$56,75 \pm 1,71$	$59,26 \pm 1,84$	$67,51 \pm 1,88$
КПИ	$3,12 \pm 0,12$	$3,69 \pm 0,24$	$4,21 \pm 0,19$
РВИ	$2,8 \pm 0,11$	$3,0 \pm 0,13$	$3,0 \pm 0,09$
Показатель перфузии ЛДФ	$27,1 \pm 1,08$	$27,4 \pm 1,12$	$27,8 \pm 1,15$
Показатель шунтирования ЛДФ	$1,08 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,04$

Примечание: *в таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Комплексный периодонтальный индекс у пациентов с ХГПЛС (ХП, К05.3) составил $3,12 \pm 0,12$, у пациентов с ХГПСС (ХП, К05.3) — $3,69 \pm 0,24$, в группе пациентов с ЭПП (К05.2) — $4,21 \pm 0,19$. Также проведена регистрация показателей лазерной доплеровской флоуметрии, результаты показателя перфузии (М) и показателя шунтирования (ПШ) представлены в таблице 6. Статистически значимых отличий по объективным данным, индексной оценке, дополнительному функциональному исследованию при первичном осмотре в исследуемых группах и группах сравнения не выявлено.



А



В

Рисунок 4.1 — Проведение стоматологического обследования. Осмотр полости рта (А). Диагностика окклюзионных нарушений Т-скан (В)

На ОПТГ и КЛКТ у пациентов с ХГПЛС (ХП, К05.3) определялась воспалительная резорбция костной ткани альвеолярных отростков по смешанному типу с преобладанием горизонтальной деструкции костной ткани в области альвеолярного гребня нижней челюсти до 1/3 длины корней зубов и в области альвеолярного отростка верхней челюсти менее, чем на 1/3 длины корней зубов. Костная структура замыкательных пластинок верхней и нижней челюстей была нарушена.

На ОПТГ и КЛКТ пациентов с ХГПСС (ХП, К05.3) визуально определялась воспалительная резорбция костной ткани по смешанному типу с преобладанием горизонтальной убыли кости в области межзубных перегородок до 1/2 длины корней зубов верхней и нижней челюстей.

На ОПТГ и КЛКТ пациентов с ЭПП (K05.2) визуально определялась воспалительная резорбция костной ткани по смешанному типу с преобладанием горизонтальной убыли кости в области межзубных перегородок до 1/2 длины корней зубов верхней и нижней челюстей, в области отдельных зубов очаги слияния зоны деструкции костной ткани в области межзубной перегородки и апикального периодонта.

При первичном осмотре степень выраженности нарушения стоматологического здоровья подтверждалась высокими показателями индексной оценки, коррелировала с ухудшением микроциркуляции пародонта. Выявлены окклюзионные нарушения у 95% пациентов с пародонтитом легкой степени и у 99% пациентов с пародонтитом средней степени. В группе пациентов с эндо-пародонтальными поражениями в 100% случаев были выявлены окклюзионные нарушения.

Таким образом, пациенты исследуемых групп и групп сравнения после рандомизации, в целом, оказались сопоставимыми по форме и тяжести ВЗП, различия по возрасту, полу, а также по состоянию системного здоровья отсутствуют, что свидетельствовало о допустимости применения сравнительного анализа эффективности применения различных методов лечения ХП в группах наблюдения.

4.2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов.

Лабораторное исследование ротовой жидкости и буккального эпителия

Лабораторные исследования выполнялись по предложенному алгоритму (рис. 4.2.) и включали изучение физико-химических параметров ротовой жидкости, цитоморфологию буккального эпителия, изучение цитокинового статуса, содержания ММР (маркеров распада соединительной ткани), хемокинов (ст. научный сотрудник, к.м.н. Полушина Л.Г.). В ходе проведенного исследования нами было изучено 24 лабораторных параметра РЖ и БЭ.

Нестимулированную ротовую жидкость (РЖ) получали не ранее чем через 3 часа после приема пищи и полоскания полости рта, собирали в пробирки SalivaCapsSet. Пробирки маркировали, замораживали и хранили при температуре -20 С. Перед исследованием биологических материал размораживался и центрифугировался 10 минут при 1500 оборотов/мин. с использованием лабораторной центрифуги ЦЛМН-Р10-01-«Элекон».

Лабораторное исследование РЖ включало анализ физико-химических свойств и иммунохимический анализ.

Физико-химические свойства определяли с помощью технологии «сухой химии» с применением диагностических тест плоских UroColor 10. Для оценки результатов применяли отражательный фотометр Clinitek Status+ (Siemens). Изучаемые параметры включали:

- рН (кислотность) — метод с двумя индикаторами (метилового красный, бромтимоловый синий);
- удельный вес — метод с применением обработанных полиэлектролитов;
- общий белок — метод с использованием тетрабромфенолового синего;
- лейкоциты — эстеразный тест.

Для оценки процессов костного ремоделирования определяли активность щелочной фосфатазы с использованием тест систем «Вектор-Бест». Кроме того, оценивали уровень термолабильную фракцию щелочной фосфатазы. Учет результатов проводили с помощью автоматического анализатора Сапфир-400.

Иммунохимический анализ ротовой жидкости пациентов включал определение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, γ ИФ, ФРЭС, ЛФ, IgA, С-реактивного белка (СРБ), гидроксипролина, методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест». Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор «Thermo Scirntific» Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi (ST-3L), Латвия. Выбор данного набора цитокинов обоснован тем, что они продуцируются разными

клетками и отражают разнонаправленную активацию Th1/Th2-зависимых путей иммунного ответа.

Иммунохимическое исследование РЖ включало определение матриксных металлопротеиназ (ММР 1, ММР 7, ММР 8, ММР 12, ММР 13). Матриксные металлопротеиназы определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с применением магнитных микросфер (Xmap-технология, Luminex) с использованием тест-систем Invitrogen (eBioscience) и мультиплексного анализатора Luminex 200 с программным обеспечением xPONENT.

Локальные изменения оценивались по показателям секреторного иммунитета, цитокинового статуса РЖ, содержанию ММР у пациентов с ХГП различной тяжести. На основании проведенных исследований выбирали наиболее информативные параметры, которые могли быть использованы для лабораторного мониторинга.

Наиболее выраженные изменения отмечались со стороны ИЛ-4, концентрация которого у пациентов по мере прогрессирования ХП возрастала в 15-20 раз с ростом тяжести заболевания. Выявлено аналогичное нарастание концентрации ИЛ-6.

Для интегральной оценки клеточного иммунитета рассчитывалось соотношение про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-2/ИЛ-4, которое у пациентов с ХП снизилось в 100 раз (до 0,3). Это свидетельствует о преимущественной активации Th-2 звена иммунного ответа.

Современным инструментом для объективной оценки диагностической ценности лабораторных тестов является ROC-анализ, заключающийся в построении кривой зависимости чувствительности и специфичности теста. Данный анализ позволил определить, что наиболее высокую диагностическую эффективность имеет уровень ИЛ-4.

Содержание ФРЭС (фактора роста эндотелия сосудов) в РЖ при ХП имело некоторую тенденцию к повышению (в 4,7 раза при легкой степени, $p=0,08$), что в

совокупности с данными морфологического исследования позволяет говорить о нарушении реактивности эндотелия при хроническом пародонтите.

Усиление продукции провоспалительных цитокинов в ответ на микробные продукты индуцирует каскад реакций, одной из которых является стимуляция активации протеолитических ферментов (маркеров распада соединительной ткани), одно из важных мест занимает ММР. Нами были рассмотрены ММР относящиеся к коллагеназам и матрилизинам.

Клинико-диагностическая ценность ММР достаточно высока. Концентрация ММР-7 (матрилизин-1) и ММР 12 (металлоэластаза макрофагов) повышается в 1,5 раза у пациентов с ХП в сравнении с контролем ($p=0,03$). Также выявлено увеличение коллагеназы-2 (ММР 8) в 2,7 раза ($p=0,01$). Именно этот фермент играет ключевую роль в деминерализации дентина, разрушая коллагеновые и неколлагеновые белки.

Таким образом, были выделены наиболее информативные лабораторные биомаркеры РЖ при ХП: ИЛ-4, 6, ММР-7, 8, 12. Прогностическая ценность достигает 91%.

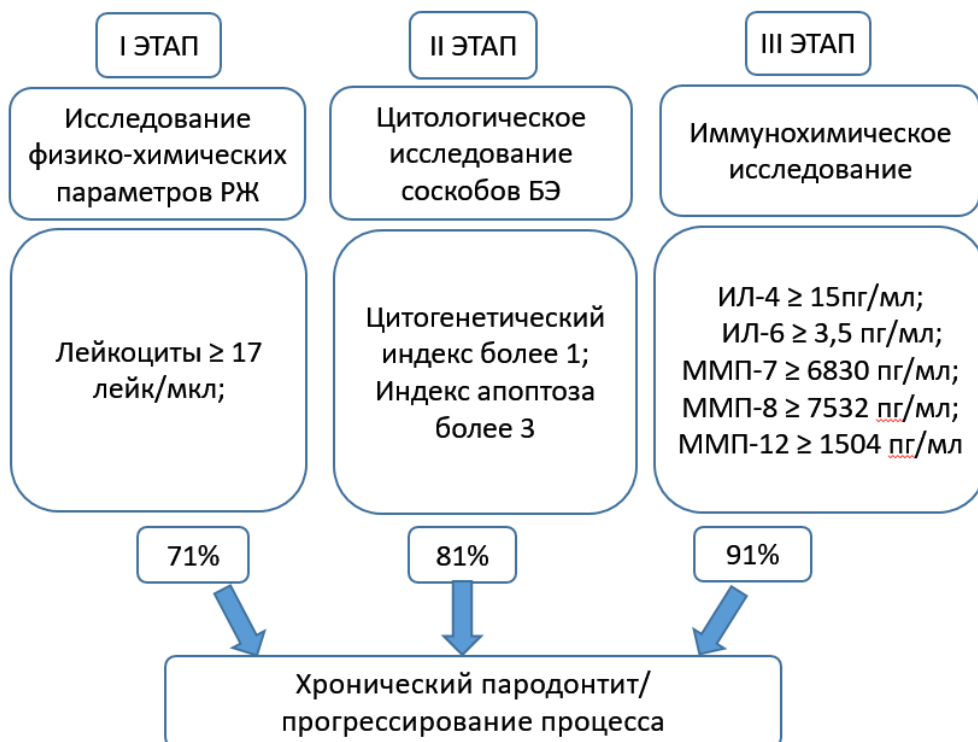


Рисунок 4.2 — Алгоритм лабораторного мониторинга

Анализ буккальных цитогрaмм

Для цитологического исследования материал собирали с внутренней поверхности щеки с помощью цитощетки и переносили на предметное стекло, равномерно распределяя биоматериал. Фиксация препаратов осуществлялась красителем-фиксатором эозин-метиленовый синий Лейшмана в течение 2 минут с последующей окраской раствором азуp-эозина по Романовскому в течение 20 минут. При подсчете 1000 клеток определяли соотношение базальных, промежуточных и поверхностных клеток. Кроме того, оценивались следующие кариологические аномалии: клетки с микроядрами, двуядерные клетки, клетки с протрузиями, клетки с признаками кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса, клетки с апоптозными тельцами и перинуклеарной вакуолью, результат выражали в %.

При подсчете буккальных цитогрaмм было установлено, что у пациентов с ХП возрастает уровень цитоплазматических и кариологических аномалий. Одни из них являются реактивными, свойственными для воспалительно-репаративных процессов (двуядерные клетки, клетки с цитоплазматической вакуолью). Поскольку они имеют однонаправленные с активностью заболевания изменения, их можно считать маркерами тяжести ХП.

Характерно накопление цитогенетических аномалий (микроядра, протрузии ядра), повышение активности апоптоза (конденсированный хроматин, кариорексис, кариопикноз, апоптотические тельца), что отражает генотоксические эффекты, дегенеративно-дистрофические процессы в ядре, характерные для хронического воспаления.

Полученные данные показали, что наиболее чувствительными показателями диагностики стали клетки с деградацией ядра, а наиболее специфичными – клетки с микроядрами, протрузиями, апоптотическими тельцами. Наиболее высокую прогностическую ценность имеют индекс апоптоза, цитогенетический индекс.

4.3 Результаты анкетирования и исследования комплаентности пациентов

Социологическое исследование оценки приверженности проведено на основе анкеты РПА (Атрушкевич В.Г, Орехова Л.Ю., соавт. 2018 г.). Исследование поведения пациентов в отношении своего здоровья, реализующаяся в степени соответствия такого поведения относительно рекомендаций, полученных от врача в отношении соблюдения назначений проведено на основании анкетирования.



Рисунок 4.3 — Уровни комплаентности пациентов по данным обработки анкет РПА

Лишь $16,70 \pm 0,46\%$ пациентов являются приверженными к лечению, четко соблюдают рекомендации врача в отношении правил по уходу за полостью рта и проведению мероприятий поддерживающей пародонтальной терапии. К группе риска относятся $22,20 \pm 0,46\%$ пациентов, а $61,10 \pm 0,83\%$ неприверженны к лечению, что требует дополнительной мотивации и диалога с пациентом.

Анализ качества жизни больных осуществляли на основании специализированного валидированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» (OHIP-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.).

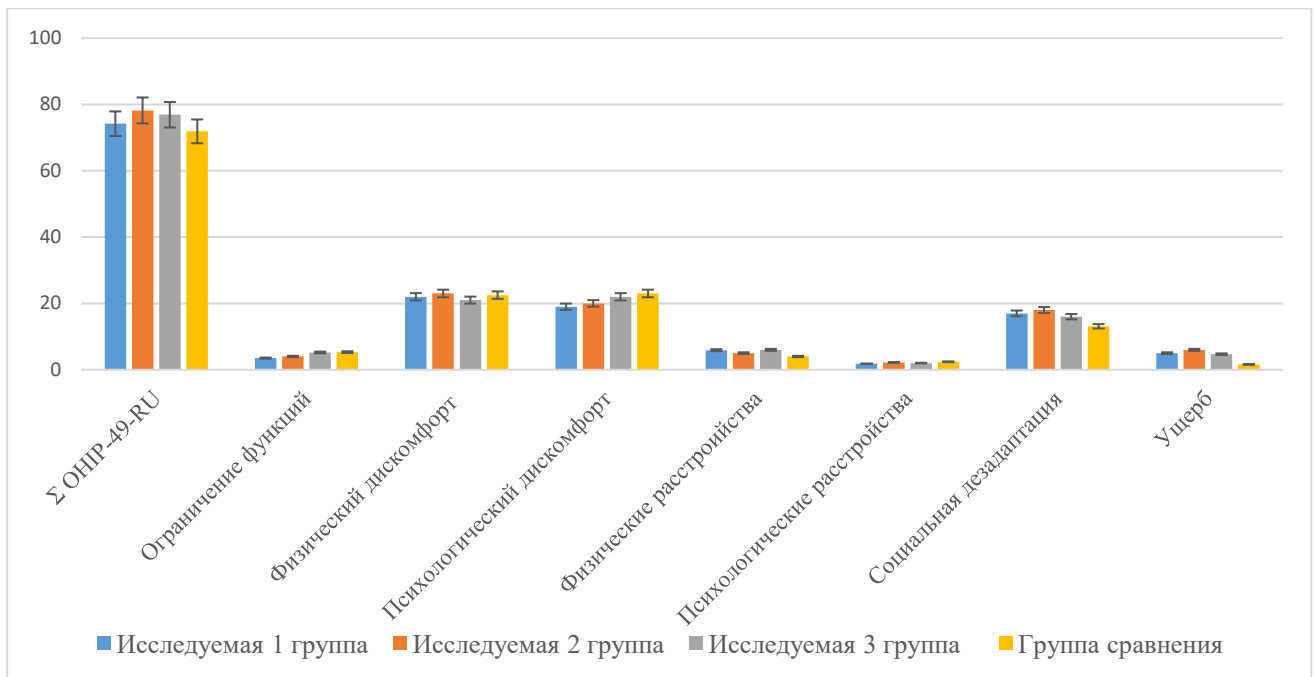


Рисунок 4.4 — Интегральный и шкаловые показатели OHIP-49 у пациентов с ХГПЛС в группах исследования до лечения

В группе пациентов с ХГПЛС качество жизни пациентов снижено, особенно по шкалам «физический дискомфорт», «психологический дискомфорт», «социальная нетрудоспособность». В среднем интегральный показатель качества жизни составил $75,3 \pm 3,01$. Наибольшее снижение суммарных значений по шкале, характеризующей «Физический дискомфорт», обусловлено ощущениями боли и дискомфорта в деснах у пациентов, значение данного показателя составило $23,2 \pm 0,93$.

В группе пациентов с ХГПСС качество жизни пациентов снижено, наибольшие значения отмечены по шкалам «физический дискомфорт», «психологический дискомфорт», «социальная нетрудоспособность». В среднем интегральный показатель качества жизни составил $82,2 \pm 2,4$. Наибольшее снижение суммарных значений по шкале «физический дискомфорт» связано с болевыми ощущениями и дискомфортом в деснах, нарушением функции жевания, болезненными ощущениями при чистке зубов, застревании пищи между зубами вследствие наличия пародонтальных карманов у пациентов, значение данного показателя составило $23,7 \pm 0,95$. По шкале «психологический дискомфорт»

значение показателя составило $21,2 \pm 0,84$, что может быть связано с ощущением неприятного запаха изо рта, плохим настроением, повышенной раздражительностью, чувством депрессии.

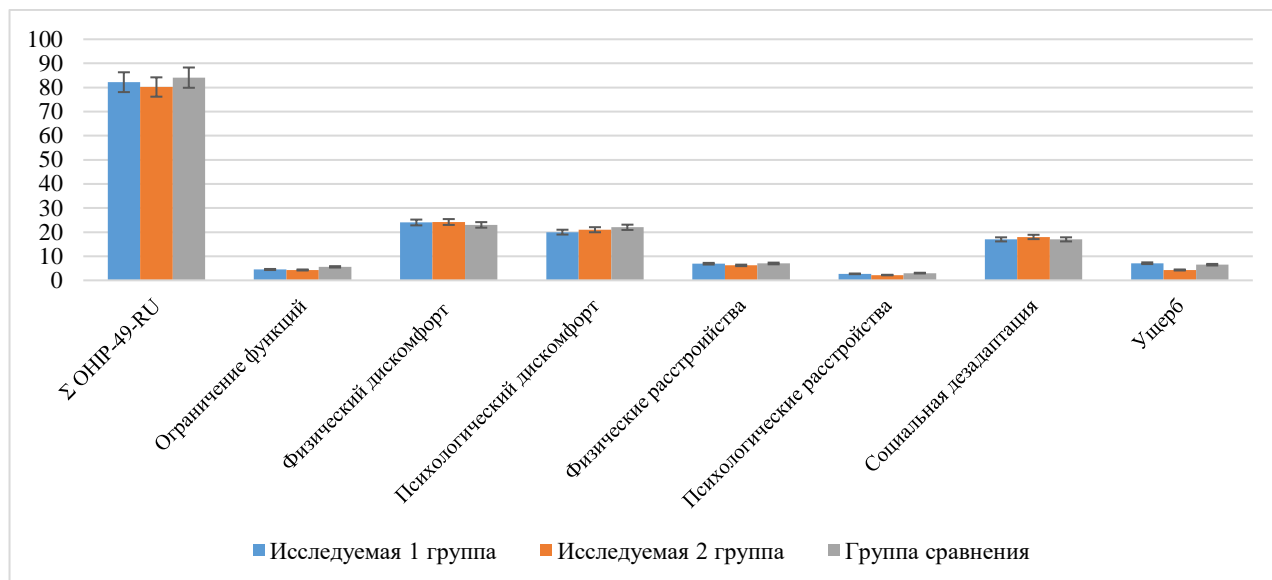


Рисунок 4.5 — Интегральный и шкаловые показатели ОНП-49 у пациентов с ХГПСС в группах исследования до лечения

У пациентов с ЭПП качество жизни также было снижено, в среднем интегральный показатель качества жизни составил $95,4 \pm 3,8$. Наибольшие значения были отмечены по «физический дискомфорт» — $25,1 \pm 1,01$, «психологический дискомфорт» - $21,3 \pm 0,85$, «социальная дезадаптация» — $17,33 \pm 0,69$. Данные показатели связаны с болью и дискомфортом пациентов, подвижностью зубов и страхом потери зубов, снижением трудоспособности, нарушением семейных отношений, трудности в общении с другими людьми.

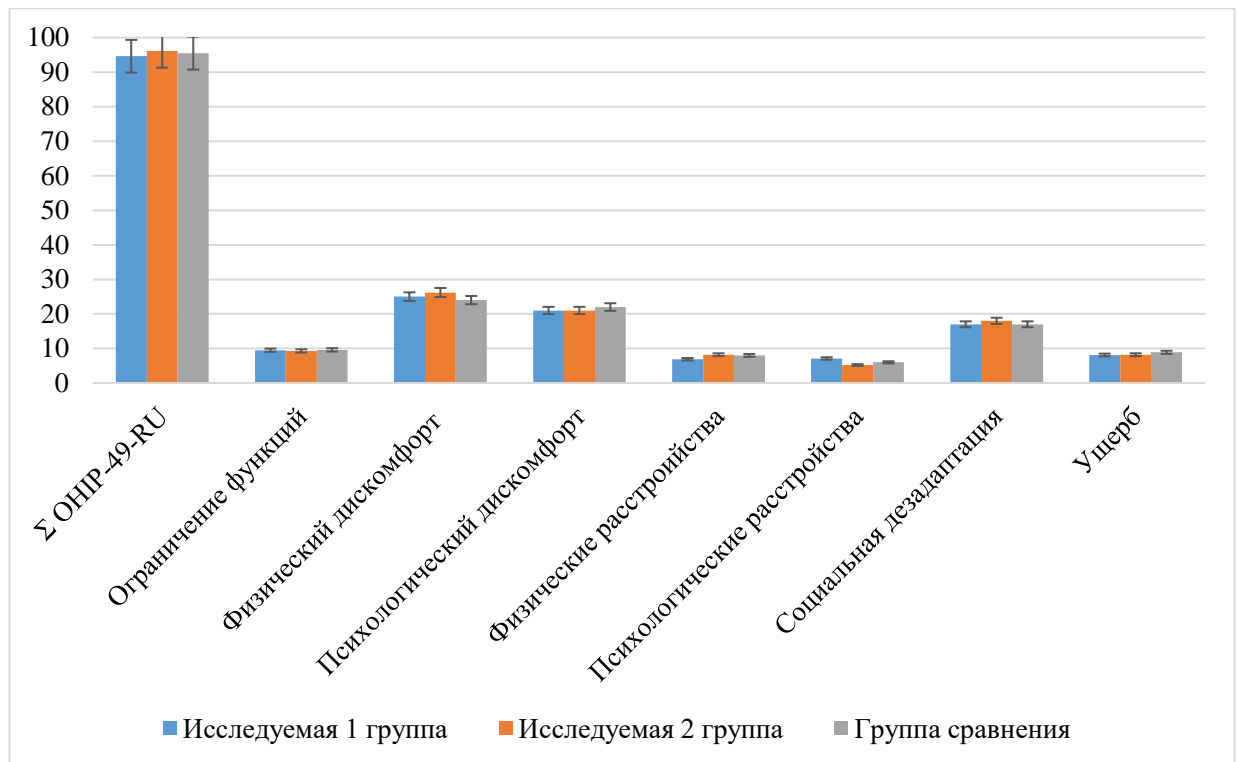


Рисунок 4.6 — Интегральный и шкаловые показатели ОНПР-49 у пациентов с ЭПП в группах исследования до лечения

Таким образом, лишь $16,7 \pm 0,46\%$ пациентов являются приверженными к лечению, а $83,3 \pm 3,24\%$ пациентам нужна дополнительная мотивация к лечению. Анализ анкет пациентов с ХП показал статистически достоверное снижение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ

Проведенное клиническое исследование одобрено ЛЭК УГМУ (протокол № 10 от 16.12.2016 года).

5.1 Данные клинического наблюдения, индексной оценки и показателей функциональной диагностики

На следующий день после проведения процедуры ЛК пациенты исследуемых групп жалобы на боль, неприятные ощущения не предъявляли. Гигиена полости рта оценивалась как вполне удовлетворительная. При осмотре через 3 дня гиперемия и отек обработанной десны значительно уменьшились. Наблюдалось улучшение гигиенического состояния, уменьшение воспаления и кровоточивости десен во всех группах наблюдения. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени в первой исследуемой группе, где применялись коллагеновые пластины, УИГ в среднем составил $0,94 \pm 0,27$ балла, РМА — $19,86 \pm 1,25$ %; у пациентов 2 исследуемой группы, которым после ЛК проводили инстилляцию геля на основе гиалуроновой кислоты, УИГ в среднем составил $0,91 \pm 0,22$ балла, РМА — $17,64 \pm 0,31$ %; у пациентов 3 исследуемой группы, где проводили инстилляцию геля на основе пептидов, УИГ в среднем составил $0,92 \pm 0,51$ балла, РМА — $18,04 \pm 0,26$ %.

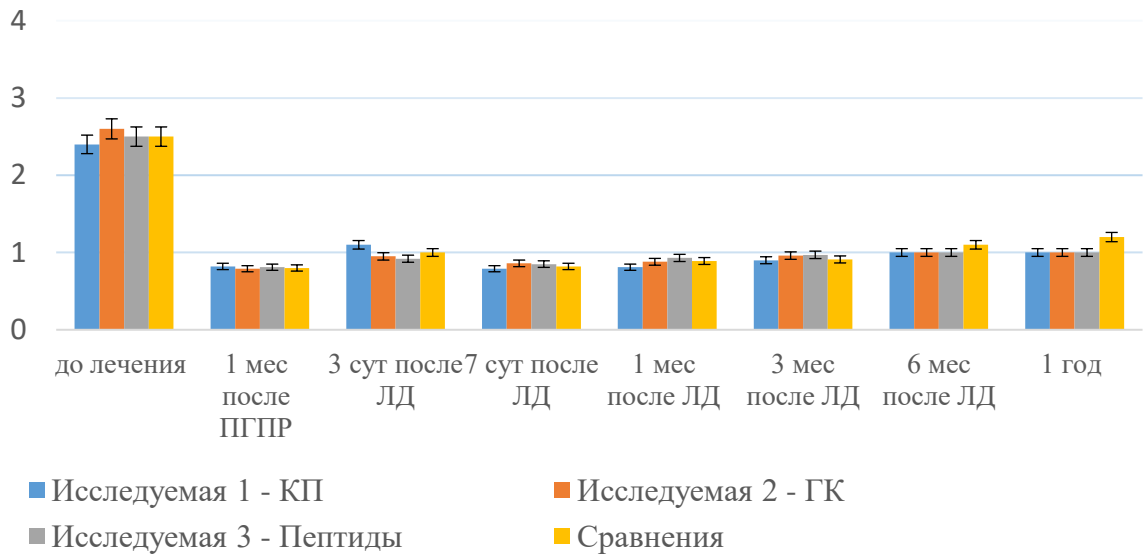


Рисунок 5.1 — Динамика индекса гигиены УИГ ($p \leq 0,05$)

Отек и гиперемия стали менее выраженными, и наибольшая положительная динамика индексной оценки отмечалась во 2 и 3 исследуемых группах, где применялись инстилляции препарата на основе ГК и пептидов.

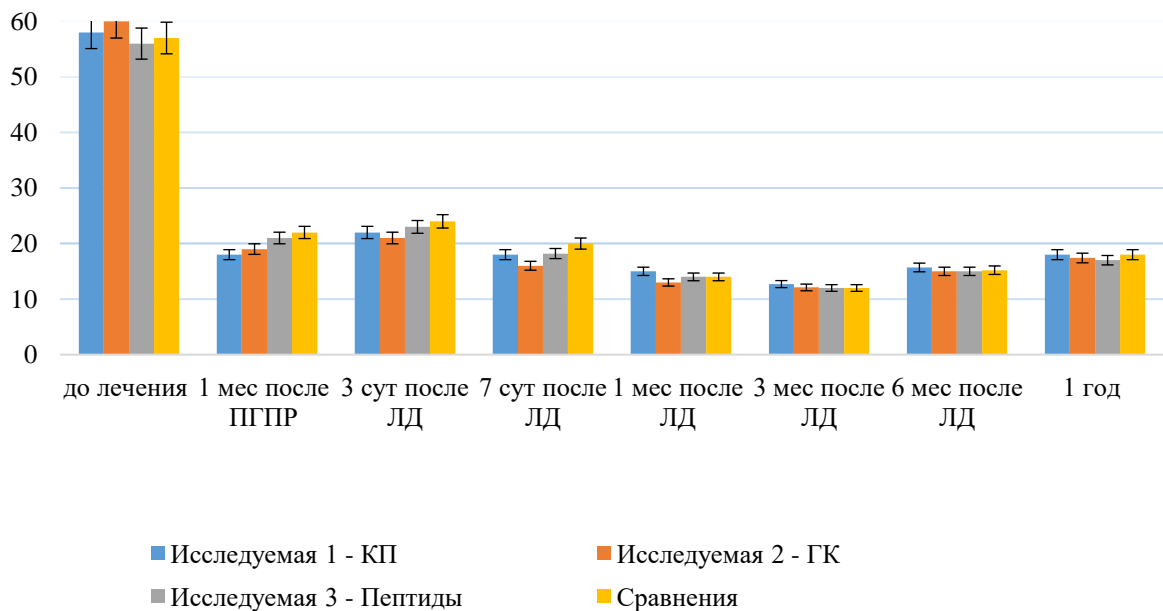


Рисунок 5.2 — Динамика индекса воспаления десны PMA ($p \leq 0,05$)

В группе сравнения на третьи сутки показатели индексной оценки достоверно отличались: УИГ в среднем составил $0,95 \pm 0,21$ балла, РМА — $18,86 \pm 1,36\%$ ($p \leq 0,05$).

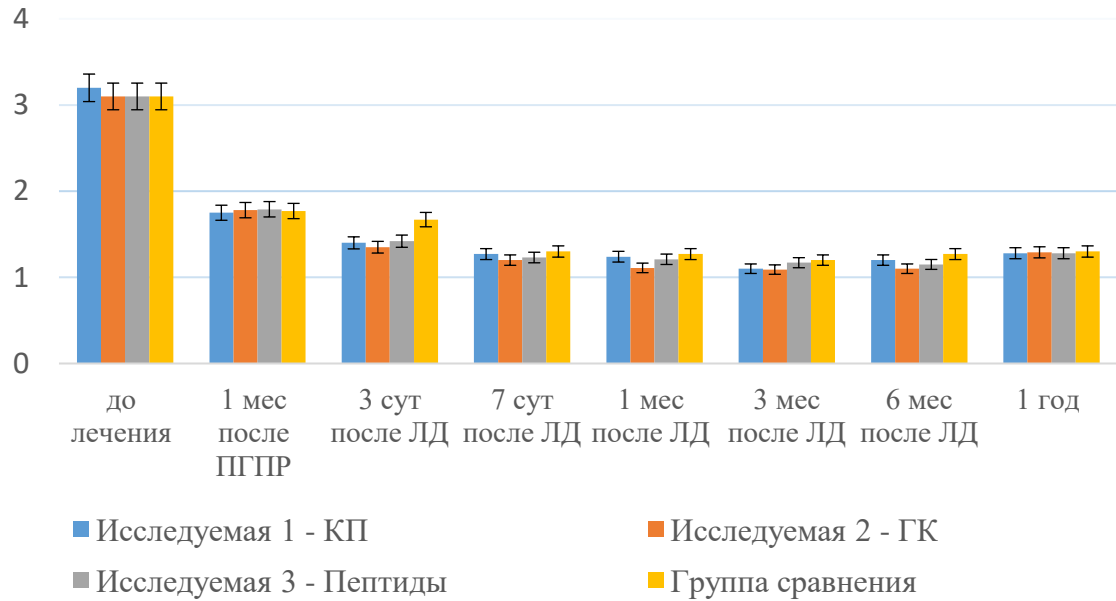


Рисунок 5.3 — Динамика индекса КПИ ($p \leq 0,05$)

У пациентов всех групп после проведенного лечения средним в 3,2 раза уменьшились показатели гигиенических индексов (табл. 7, рис. 5.1). При оценке индекса РМА через 1 месяц после ЛД выявлено достоверно значимое его снижение во всех группах на фоне проведенного комплексного лечения, в среднем на 71%. Также выявлено достоверно значимое уменьшение индекса КПИ — в 2,8 раза в исследуемых группах и в 2,7 раза в группе сравнения.

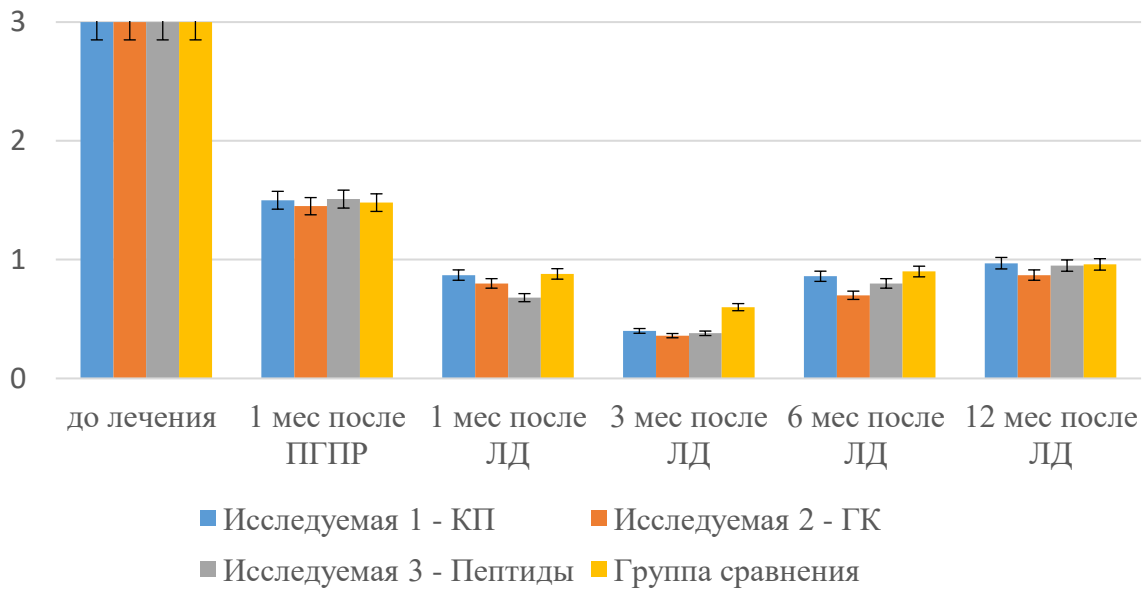


Рисунок 5.4 — Динамика индекса кровоточивости десны РВІ ($p \leq 0,05$)

Динамика индекса кровоточивости межзубных сосочков (РВІ) свидетельствует об уменьшении кровоточивости на 58% в первой исследуемой группе, на 65% — во второй исследуемой группе, на 62,6% в третьей исследуемой группе (рис. 5.4, табл. 7). В группе сравнения индекс кровоточивости снизился на 52%. Эпителизация в исследуемых группах 2 и 3 наступила на 4 день наблюдения, в исследуемой первой группе на 5 сутки, в группе сравнения — на 7-8 сутки.

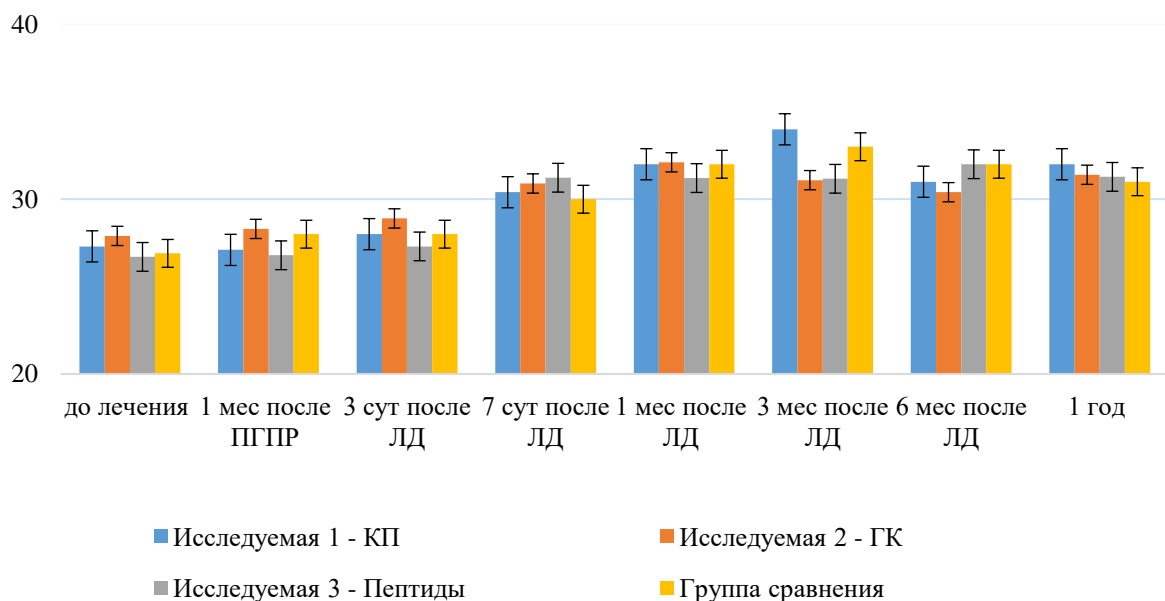


Рисунок 5.5 — Динамика показателя перфузии по данным ЛДФ ($p \leq 0,05$)

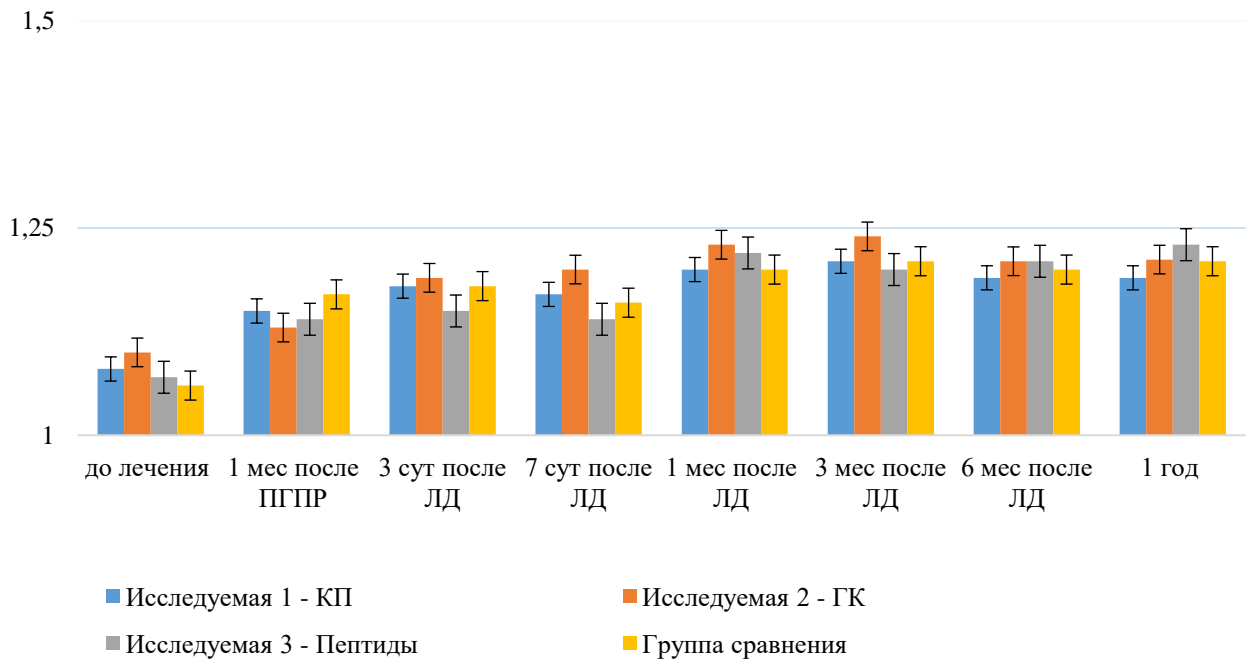


Рисунок 5.6 — Динамика показателя шунтирования по данным ЛДФ ($p \leq 0,05$)

Сравнение показателей лазерной доплеровской флоуметрии до лечения и через 3 дня после проведения лазерного кюретажа показало достоверно лучшее кровоснабжение тканей в исследуемых группах. Увеличение показателя шунтирования является индикатором снижения сопротивления и усиления кровотока по микрососудам ($p \leq 0,05$).

Применение препарата на основе гиалуроновой кислоты для инстилляционного внесения в пародонтальные карманы на 7 день наблюдения улучшило показатели индексной оценки в 1,4 раза. Инстилляции геля на основе пептидов улучшили показатели в 1,3 раза. Данные ЛДФ во второй исследуемой группе составили $32,76 \pm 0,51$, что в 1,6 раза больше по сравнению с группой сравнения. Показатели ЛДФ, свидетельствующие о нормализации микроциркуляции и восстановлении стенок сосудов, подтверждают стабилизацию процесса в тканях пародонта. В третьей исследуемой группе показатель перфузии по данным ЛДФ составил $32,81 \pm 0,62$. Таким образом, наилучшие результаты лечения, по данным функциональной диагностики, также получены во 2 и 3 группах исследования, где после процедуры лазерной деконтаминации пародонтальных карманов применяли инстилляции препарата гиалуроновой

кислоты и геля на основе пептидов. В контрольные сроки наблюдения 1, 3 месяца достоверных отличий в показателях между исследуемыми и группой сравнения выявлено не было.

5.2 Анализ биомаркеров ротовой жидкости

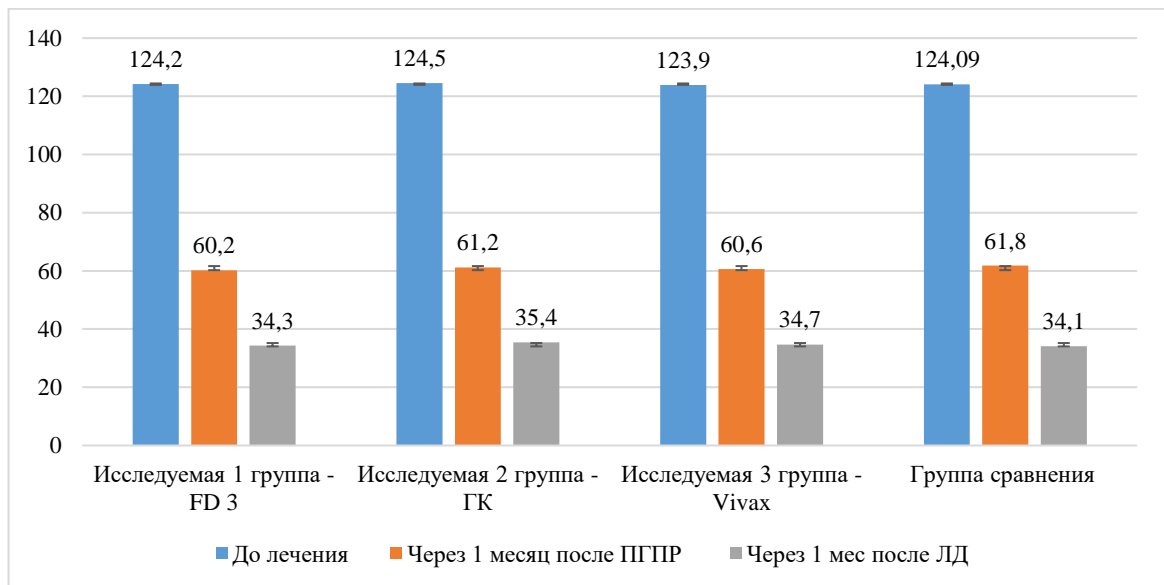


Рисунок 5.7 — Изменение концентрации sIg A в ротовой жидкости, г/л

Оценку стабилизации воспалительных процессов в тканях пародонта изучали на основе анализа биомаркеров ротовой жидкости. Нормализация содержания секреторного Ig A в ротовой жидкости происходила у пациентов всех групп в среднем на $72,3 \pm 2,18\%$, наилучшие показатели были отмечены во второй исследуемой группе, где данный показатель со $124,5 \pm 3,51$ нормализовался до $35,4 \pm 1,08$ (рис. 5.7).

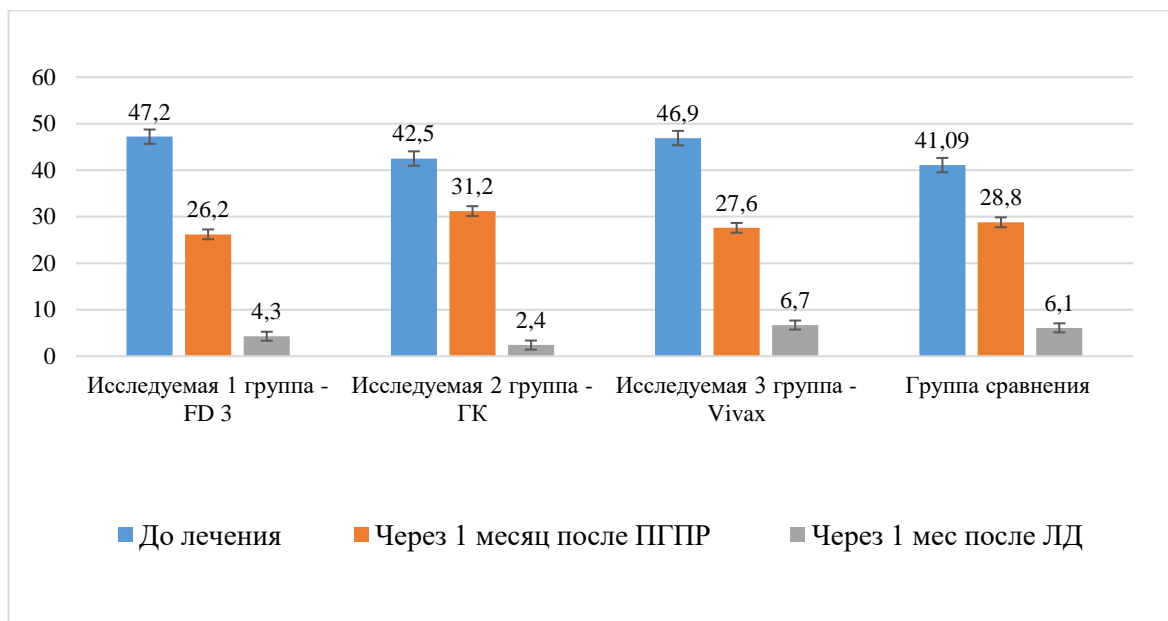


Рисунок 5.8 — Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов с ХГПИС, пг/мл

Лабораторный мониторинг маркеров РЖ показывает нормализацию содержания ИЛ-4 во всех группах наблюдения. Содержание ИЛ-4 в первой исследуемой группе через месяц после проведенного комплексного лечения уменьшилось в 10,9 раз, во второй исследуемой в 17,7 раз, в третьей исследуемой 7 раз, в группе сравнения в 6,7 раз, что подтверждает стихание воспалительного процесса. Наилучшие показатели, нормализацию с $47,2 \pm 3,12$ до $4,3 \pm 0,87$ и с $42,5 \pm 2,88$ до $2,4 \pm 0,59$ отмечали в первой и второй исследуемых группах, где после проведения хирургического лазерного вмешательства проводили наложение коллагеновой пленки и инстилляцию геля на основе гиалуроновой кислоты в пародонтальные карманы соответственно.

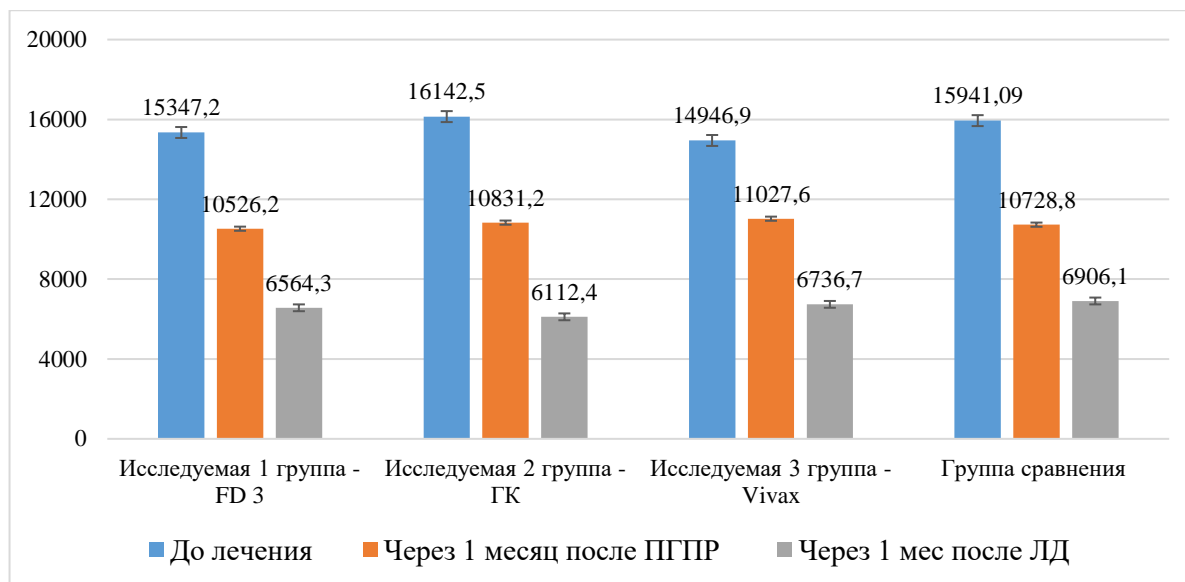


Рисунок 5.9 — Содержание ММР 8 в ротовой жидкости пациентов с ХГПЛС, пг/мл

При хроническом пародонтите усиление продукции провоспалительных цитокинов в ответ на микробные продукты индуцирует каскад реакций, одной из которых является стимуляция активации протеолитических ферментов, в том числе ММР. На рис. 5.9. представлено содержание ММР в до и после проведенного комплексного лечения, снижение данного показателя во всех группах наблюдения свидетельствует о стабилизации ситуации. ММР являются основными белками, участвующими в ремоделировании внеклеточного матрикса. Наши исследования показали, что наиболее существенные различия наблюдались со стороны ММР-8 (коллагеназа-2, нейтрофильная коллагеназа). Нейтрофильная коллагеназа, продуцируемая различными клеточными элементами воспалительного очага (нейтрофилы, эпителиоциты, макрофаги, плазмоциты), является ключевым ферментом разрушения экстрацеллюлярного матрикса как различных типов коллагена (I, II, III, V, VII, VIII, X), так и неколлагеновых белков (агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, α 2-макроглобулин, C1q, ангиотензин I, ангиотензин II, фибриноген, брадикинин). Кроме того, он участвует в деминерализации дентина и в дальнейшем при прогрессировании способен вызывать разрушение альвеолярной кости. Снижение уровня ММР во исследуемой второй группе с $16142,5 \pm 324,7$ до $6112,4 \pm 127,3$ и в третьей исследуемой группе с

14946,9±410,3 до 6736,7±171,1 указывает на максимальное замедление процессов остеокластической резорбции.

5.3 Результаты исследования буккальных цитогрaмм

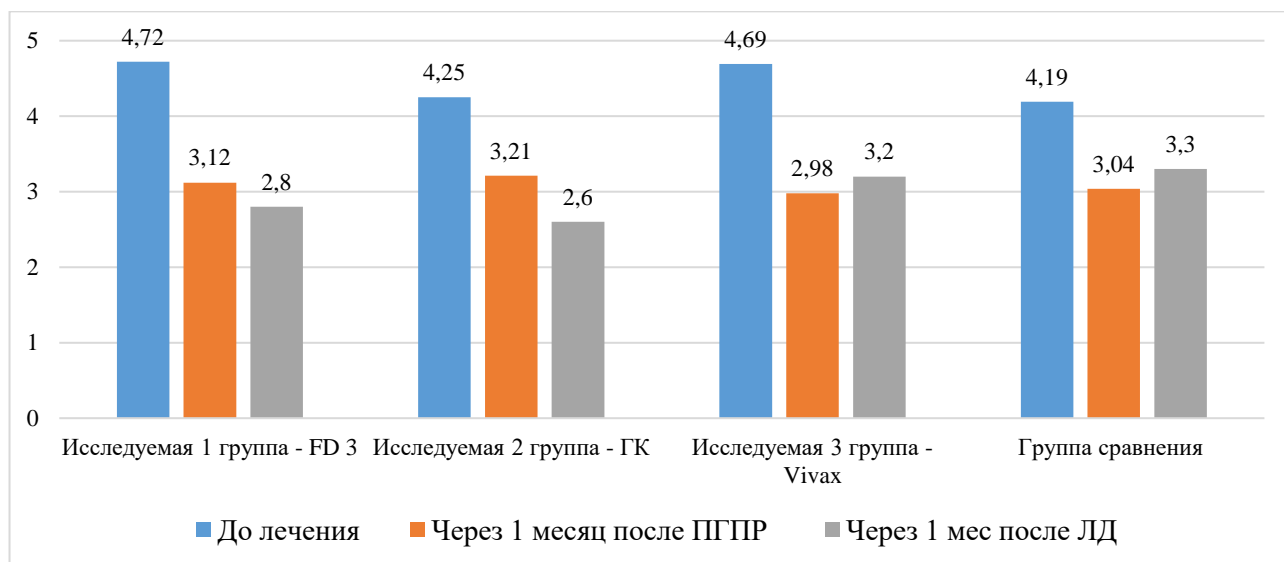


Рисунок 5.10 — Клетки с признаками кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса в буккальных цитогрaммах

При анализе буккальных цитогрaмм было установлено, что в первой исследуемой группе количество клеток с признаками кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса уменьшилось на 40,6%, во второй исследуемой группе на 38,8%, в третьей исследуемой — на 31,8%, в группе сравнения данный показатель уменьшился на 21,2%. Поскольку данные признаки имеют однонаправленные с активностью заболевания изменения, то можно говорить о стимуляции процессов репарации в тканях пародонта, особенно выраженных в первой и второй исследуемых группах, где содержание определяемых клеток уменьшилось с 4,72 до 2,8 и с 4,25 до 2,6 соответственно.

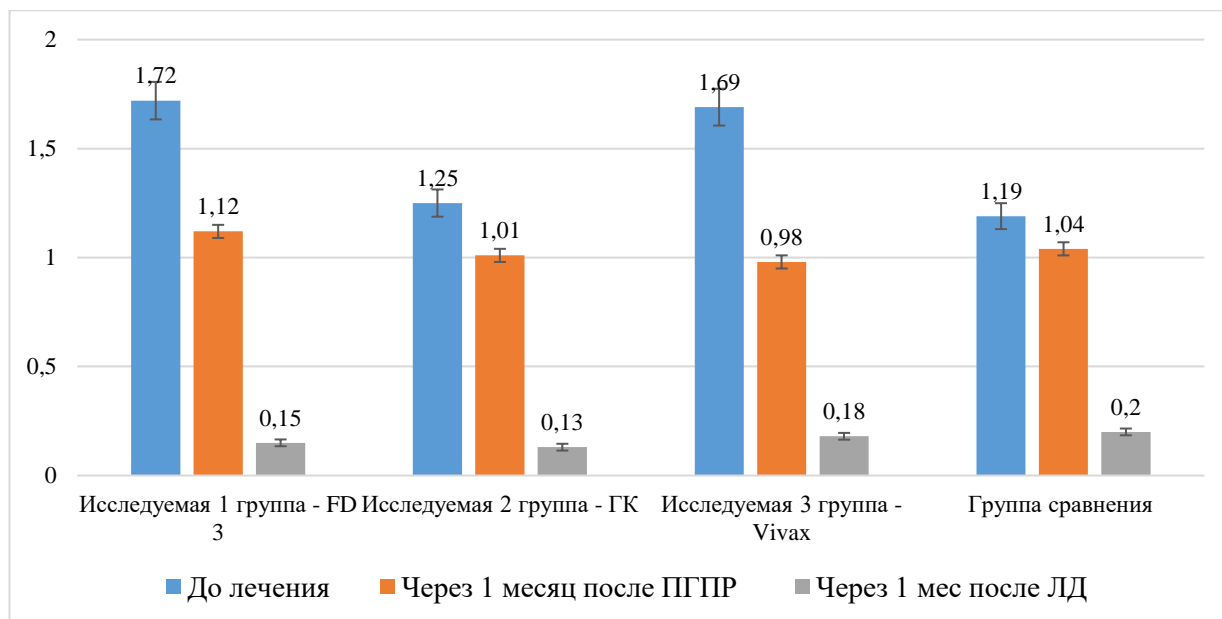


Рисунок 5.11 — Клетки с микроядрами в буккальных цитограммах

При подсчете буккальных цитогрмм было установлено снижение уровня цитоплазматических и кариологических аномалий, уменьшение количества клеток с микроядрами, снижение активности апоптоза. В исследуемой первой группе количество клеток с микроядрами в буккальных цитограммах уменьшилось в 11,5 раз, во второй исследуемой в 10 раз, в третьей исследуемой — 9,3 раза, в группе сравнения в 6 раз. Полученные данные свидетельствуют об усилении регенеративных процессов, которые особенно выражены в первой и второй исследуемых группах.



Рисунок 5.12 — Соскоб буккального эпителия после ПГПР. Небольшое количество лейкоцитов в поле зрения. Ув.40. ГЭ

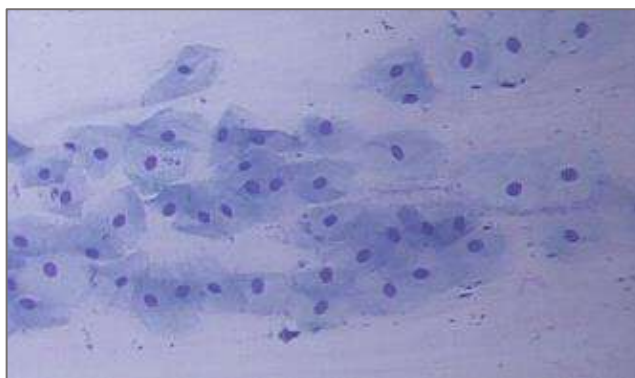


Рисунок 5.13 — Соскоб буккального эпителия через 1 месяц после комплексного лечения. Ув.100. ГЭ

Таким образом, на основании индексной оценки состояния тканей пародонта и методов функциональной малоинвазивной диагностики выявлено, что воспаление ликвидировалось быстрее в исследуемых группах, что подтверждает противовоспалительное и ранозаживляющее действие предложенных препаратов. Во второй и третьей исследуемых группах, где использовались инстилляционные препараты гиалуроновой кислоты, либо инстилляционная геля на основе пептидов, наблюдалось достоверное увеличение показателя шунтирования, что отражает усиление микроциркуляции. Нормализация показателей РЖ пациентов исследуемых групп и анализ буккальных цитогамм в течение периода наблюдения свидетельствует об эффективности проводимого комплексного лечения. При этом установлено, что быстрота изменения анализируемых показателей была выше в исследуемой второй группе по отношению к группе сравнения, что отражает взаимосвязь лабораторных показателей РЖ, активности воспалительного процесса в полости рта и стоматологического статуса пациентов.

5.4 Определение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой степени

Использование стоматологических критериев КЖ позволяет комплексно оценить не только степень утраты собственно стоматологического здоровья, но и

её психосоциальные и финансово-экономические последствия. Динамическая оценка КЖ стоматологического пациента позволяет определить адекватность проводимого лечения и наряду с традиционными методами является полноценным показателем его эффективности.

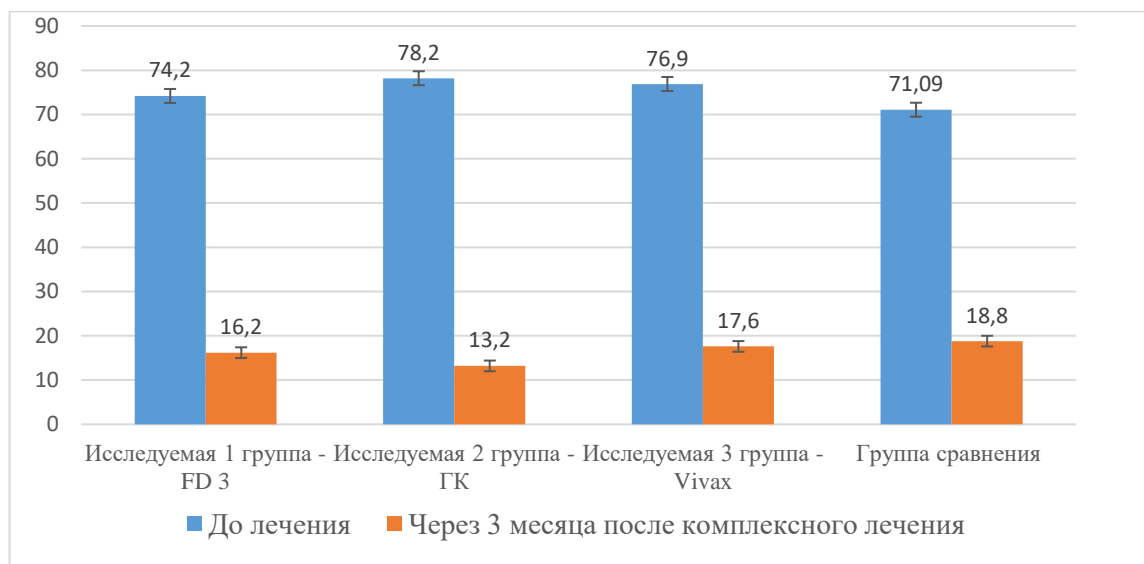


Рисунок 5.14 — Интегральный показатель качества жизни по данным опросника ОНПР-49

Через 3 месяца после начала комплексного лечения во всех исследуемых группах и в группе сравнения определялось улучшение КЖ. Оценка качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, проводилась так же, как при первичном анкетировании. После комплексного лечения ХГ во всех группах больных значительно уменьшается показатель категории «физический дискомфорт» и «психологический дискомфорт» (в 5,7 раза в 1 исследуемой группе, 6,3 раза во 2 исследуемой группе), это свидетельствует о положительном влиянии комплексного лечения на психоэмоциональный статус больных. Показатель категории «социальная дезадаптация» снизился на 75% во 2 исследуемой группе и на 71% в третьей исследуемой группе. Наибольшее снижение суммарных значений по шкале, характеризующей «физический дискомфорт», обусловлено снижением ощущений боли и дискомфорта в деснах у пациентов. Вместе с этим, изменений суммарных значений по шкалам «психологический дискомфорт», «социальная

нетрудоспособность» практически не наблюдалось, это может быть связано с тем, что при легком пародонтите неприятный запах изо рта не так часто беспокоит пациентов, как при более тяжелых формах заболевания. Достоверных отличий между исследуемыми группами и группой сравнения установлено не было.

Интегральный показатель качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, уменьшился в 1 исследуемой группе в 4,7 раза, во 2 исследуемой группе в 5,9 раза по сравнению с интегральным показателем до лечения, в третьей исследуемой группе данный показатель уменьшился в 4,4 раза и соответствует высокому уровню качества жизни. В группе сравнения интегральный показатель уменьшился в 3,8 раза. Результаты оценки КЖ пациентов после проведенного комплексного лечения с использованием опросника ОНПР-49-RU показали более высокие показатели в исследуемой первой и исследуемой второй группах, что подтверждает более высокую эффективность терапии в группах, где применялись инстиллянии геля гиалуроновой кислоты и геля на основе пептидов по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 7 — Показатели индексной оценки и лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах и группе сравнения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести K05.3

(* УИГ, РМА, РВІ, М, ПШ — $p \leq 0,05$)

	Первая исследуемая группа					Вторая исследуемая группа					Третья исследуемая группа					Группа сравнения					Р
	УИГ	РМ А	РВ І	М	ПШ	УИГ	РМА	РВІ	М	ПШ	УИГ	РМА	РВІ	М	ПШ	УИГ	РМА	РВІ	М	ПШ	
До лечения	2,52± 0,12	56,8 5±1, 72	2,7 ±0, 13	27,1 7±1, 07	1,08± 0,03	2,56± 0,15	57,15 ±1,81	2,8 ±0, 11	27,19 ±0,98	1,07± 0,05	2,54± 0,13	55,95 ±0,98	2,6 ±0, 21	27,15 ±1,15	1,09± 0,04	2,58± 0,11	58,05 ±1,68	2,8±0 ,17	27,18 ±1,22	1,08± 0,04	p>0,05
Через 1 мес после ПГПР	0,88± 0,21	18,5 6± 1,34	0,8 1± 0,0 9	29,3 4± 0,54	1,10± 0,07	0,87± 0,31	17,75 ± 1,12	0,84 ± 0,08	28,54 ± 0,38	1,09± 0,06	0,89± 0,31	19,02 ± 1,44	0,79 ± 0,13	29,04 ± 0,43	1,08± 0,15	0,79± 0,09	18,53 ± 1,05	0,81± 0,04	27,98 ± 0,46	1,10± 0,06	*
Через 3 дня после ЛД	0,94 ± 0,27	19,8 6± 1,25	-	30,6 5± 0,35	1,10± 0,05	0,91± 0,22	17,64 ± 0,31	-	31,51 ± 0,43	1,11± 0,06	0,92± 0,51	18,04 ± 0,26	-	32,02 ± 0,41	1,15± 0,11	0,95± 0,21	18,86 ± 1,36	-	29,61 ± 0,44	1,10± 0,07	*
Через 7 дней после ЛД	0,91± 0,22	16,8 6± 1,25	-	32,5 1±0, 63	1,11± 0,06	0,87± 0,22	14,64 ± 0,31	-	32,76 ± 0,51	1,14± 0,06	0,89± 0,19	17,11 ± 1,19	-	32,81 ± 0,62	1,13± 0,11	0,93± 0,32	18,25 ± 1,42	-	30,71 ± 0,53	1,10± 0,06	*
1 мес. после ЛД	0,90± 0,22	14,9 6± 1,11	0,7 6± 0,0 9	33,0 1± 0,42	1,13± 0,03	0,88± 0,15	14,05 ± 0,14	0,72 ± 0,01	33,21 ± 0,53	1,14± 0,05	0,89± 0,18	14,22 ± 0,93	0,74 ± 0,13	33,43 ± 0,51	1,15± 0,11	0,94± 0,22	15,96 ± 1,23	0,76± 0,09	32,71 ± 0,63	1,12± 0,06	*
3 мес. после ЛД	0,76± 0,15	12,0 2± 0,98	0,6 4± 0,0 8	33,1 1±0, 61	1,15± 0,06	0,77± 0,13	11,12 ± 0,27	0,66 ± 0,07	33,21 ± 0,63	1,16± 0,07	0,78± 0,19	12,32 ± 1,16	0,65 ± 0,14	34,23 ± 0,72	1,17± 0,11	0,81± 0,19	11,31 ± 0,98	0,71± 0,08	33,07 ± 0,33	1,15± 0,08	*
6 мес. после ЛД	0,94± 0,26	16,5 9±1, 29	0,6 5± 0,1 1	29,4 5±0, 64	1,10± 0,08	0,95± 0,34	15,89 ± 1,33	0,72 ±0, 15	29,74 ± 0,71	1,11± 0,10	0,97± 0,27	16,11 ± 0,97	0,70 ±0, 15	29,24 ± 0,71	1,09± 0,22	0,96± 0,24	17,02 ± 1,78	0,64± 0,08	29,54 ± 0,31	1,11± 0,07	*

Примечание: в таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Глава 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

6.1 Данные клинического наблюдения, индексной оценки и показателей функциональной диагностики

На следующий день после лазерной деконтаминации пациенты исследуемых групп жалобы на неприятные ощущения, боль не предъявляли. Гигиена полости рта оценивалась как удовлетворительная. При осмотре на 3 сутки после операции гиперемия и отек обработанной десны уменьшились. Гигиеническое состояние полости рта улучшилось, кровоточивость десен и отечность уменьшились во всех группах наблюдения. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени в первой исследуемой группе, которым проводили инъекции обогащенной аутоплазмой, УИГ в среднем составил $0,97 \pm 0,58$ балла, РМА — $20,96 \pm 1,35$ %; у пациентов 2 исследуемой группы, которым проводили инъекции гиалуроновой кислоты, УИГ в среднем составил $0,94 \pm 0,31$ балла, РМА — $18,74 \pm 0,45$ %.

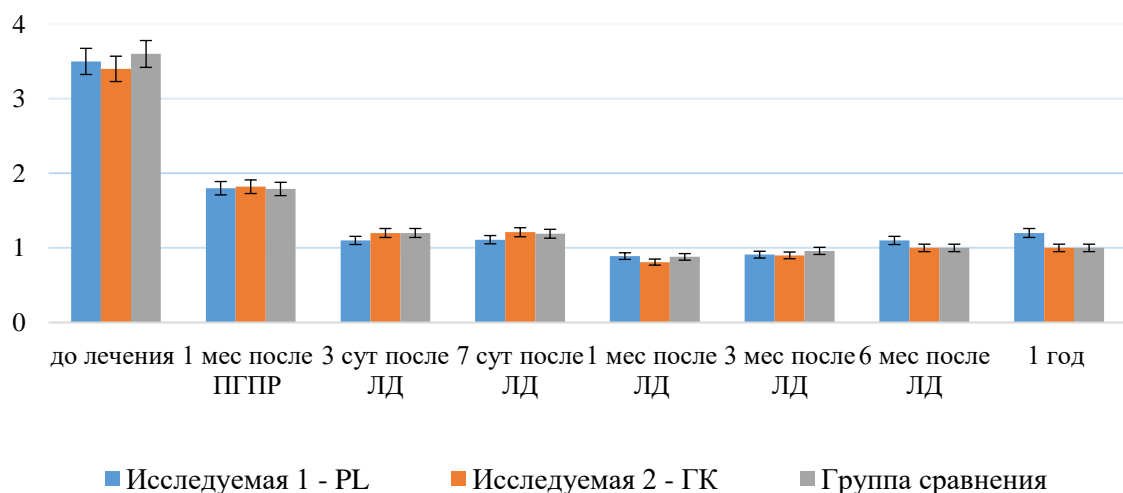


Рисунок 6.1 — Динамика индекса гигиены УИГ ($p \leq 0,05$)

В группе сравнения на третьи сутки, показатели индексной оценки достоверно отличались: УИГ в среднем составил $0,99 \pm 0,26$ балла, РМА — $19,81 \pm 1,54$ %.

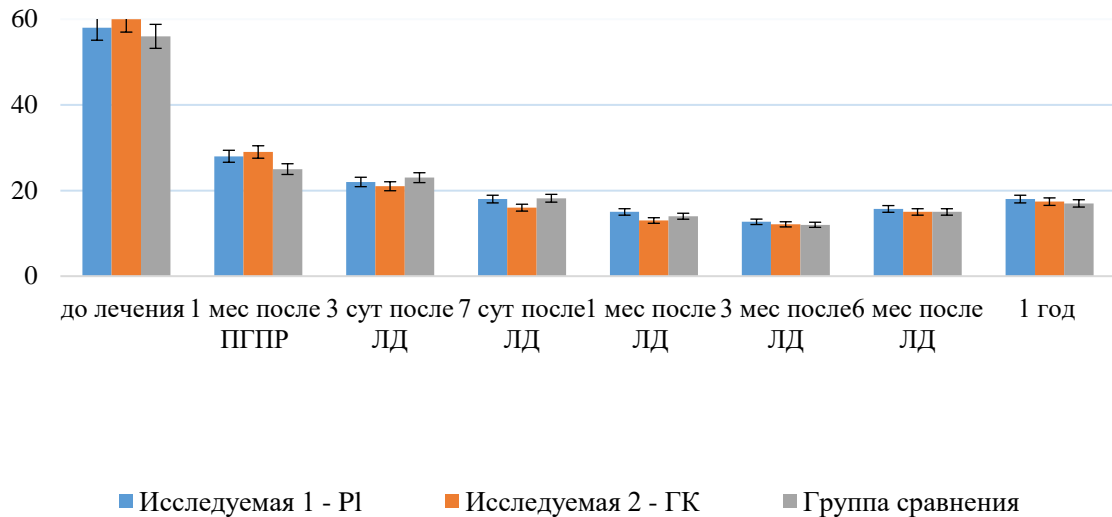


Рисунок 6.2 — Динамика индекса воспаления десны РМА ($p \leq 0,05$)

Пастозность десны и гиперемия стали менее выраженными, наилучшая положительная динамика индексной оценки отмечалась в исследуемых группах 1 и 2, где применялись инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции препарата гиалуроновой кислоты.

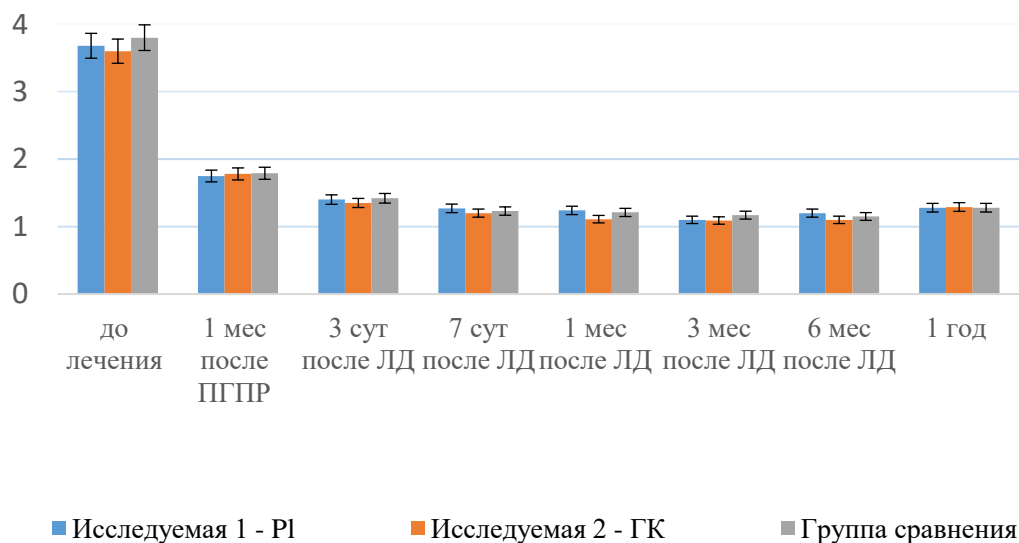


Рисунок 6.3 — Динамика индекса КПИ ($p \leq 0,05$)

У пациентов всех групп после проведенного лечения средним в 3,5 раза уменьшились показатели гигиенических индексов (табл. 8, рис. 6.1). При оценке индекса РМА через 1 месяц после ЛД выявлено достоверно значимое его снижение во всех группах на фоне проведенного комплексного лечения, в среднем, на 67,5%. Также выявлено достоверно значимое уменьшение индекса КПИ — в 3,1 раза в исследуемых группах и в 2,6 раза в группе сравнения.

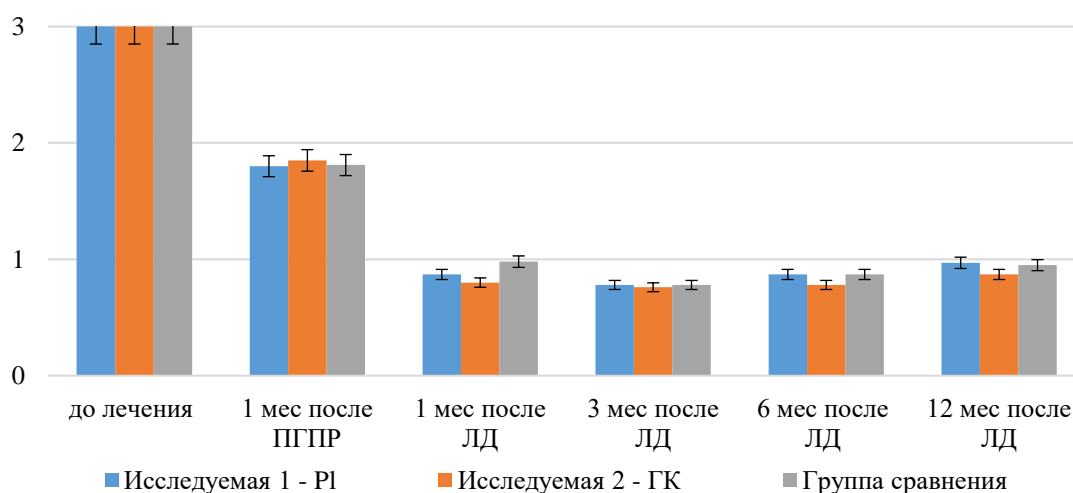


Рисунок 6.4 — Динамика индекса кровоточивости десны RBI ($p \leq 0,05$)

Эпителизация лазерного бинта во второй исследуемой группе наступила на 5 день наблюдения, в исследуемой первой группе на 6 сутки, в группе сравнения — на 8-9 сутки.

Динамика индекса кровоточивости межзубных сосочков (RBI) при осмотре через 3 месяца после лазерной деконтаминации свидетельствует об уменьшении кровоточивости на 72% в первой исследуемой группе, на 76% - во второй исследуемой группе (рис. 6.4, табл. 8). В группе сравнения индекс кровоточивости снизился на 62%.

Данные индексной оценки подтверждаются результатами компьютерного обследования Florida probe через 3 месяца после комплексного лечения: количество точек зондирования ПК глубиной 4-8 мм уменьшилось в среднем на 83,9% (от $26,7 \pm 3,5$ до $4,3 \pm 1,1$), количество точек кровоточивости уменьшилось в 15,8 раз (от

118,6±10,6 до 8,1±1,3), число участков регистрации мягкого зубного налета сократилось в 6 раз (с 37,2±3,3 до 6,2±0,8).

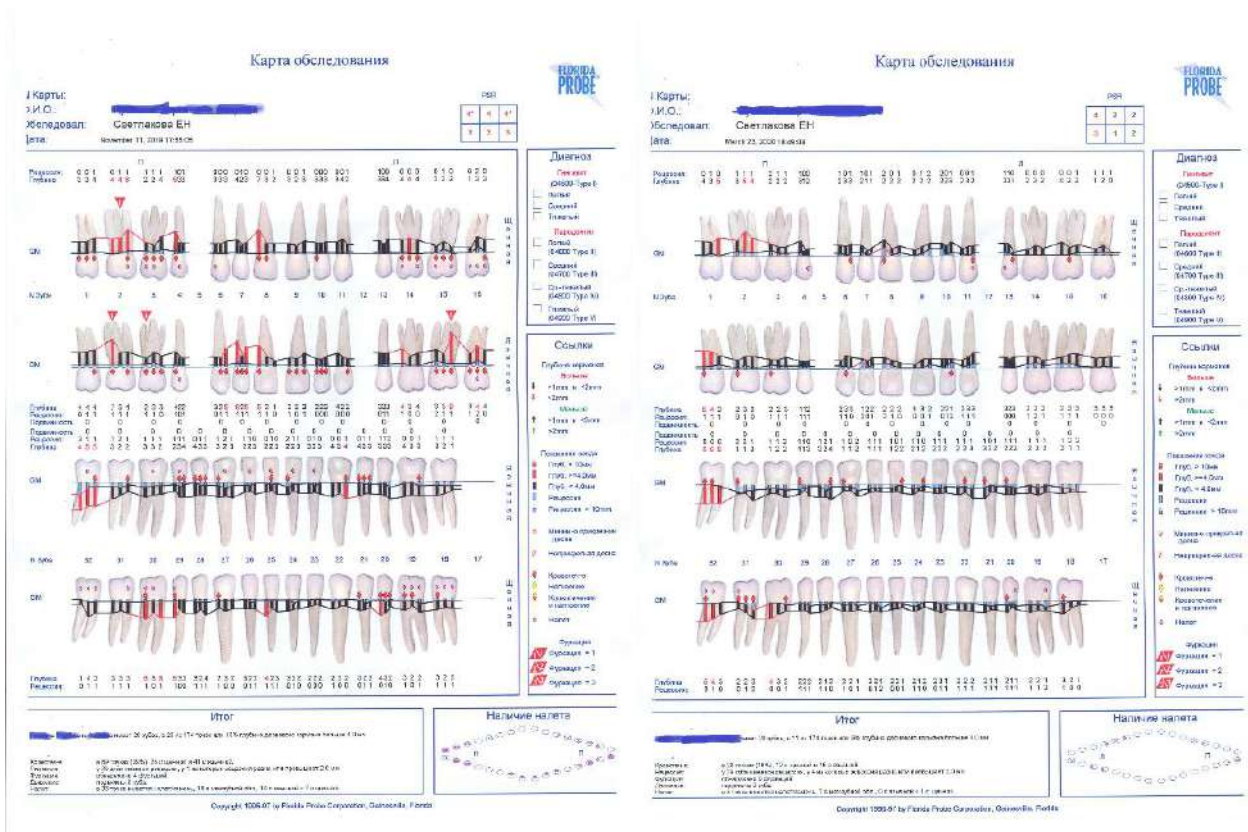


Рисунок 6.5 — Пародонтальные карты Florida probe до и после комплексного лечения пациентки Р

Применение препарата гиалуроновой кислоты для биоревитализации и биорепарации в сроке наблюдения 1 месяц улучшило показатели индексной оценки в 3 раза. Инъекции обогащенной аутоплазмы улучшили показатели в 2,5 раза.

Анализ показателей функциональных методов исследования

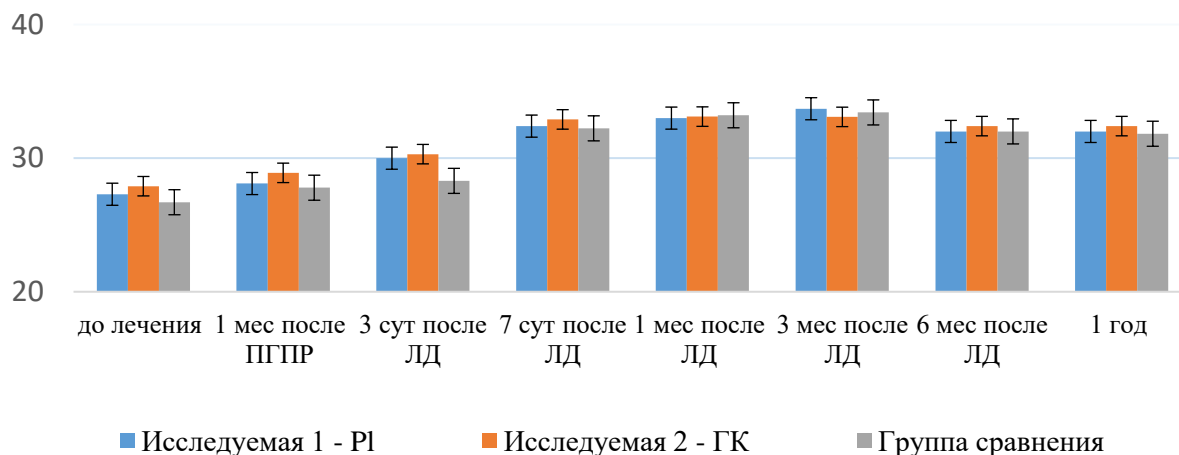


Рисунок 6.6 — Динамика показателя перфузии по данным ЛДФ ($p \leq 0,05$)

Сравнение показателей лазерной доплеровской флоуметрии до лечения и через 1 месяц после проведения лазерной деконтаминации показало достоверно лучшее кровоснабжение тканей пародонта в исследуемых группах, где применялись инъекционные техники реабилитации мягких тканей пародонта (рис. 6.6). Увеличение показателя шунтирования является подтверждением усиления кровотока по микрососудам и индикатором снижения сопротивления микроциркуляторного русла ($p \leq 0,05$).

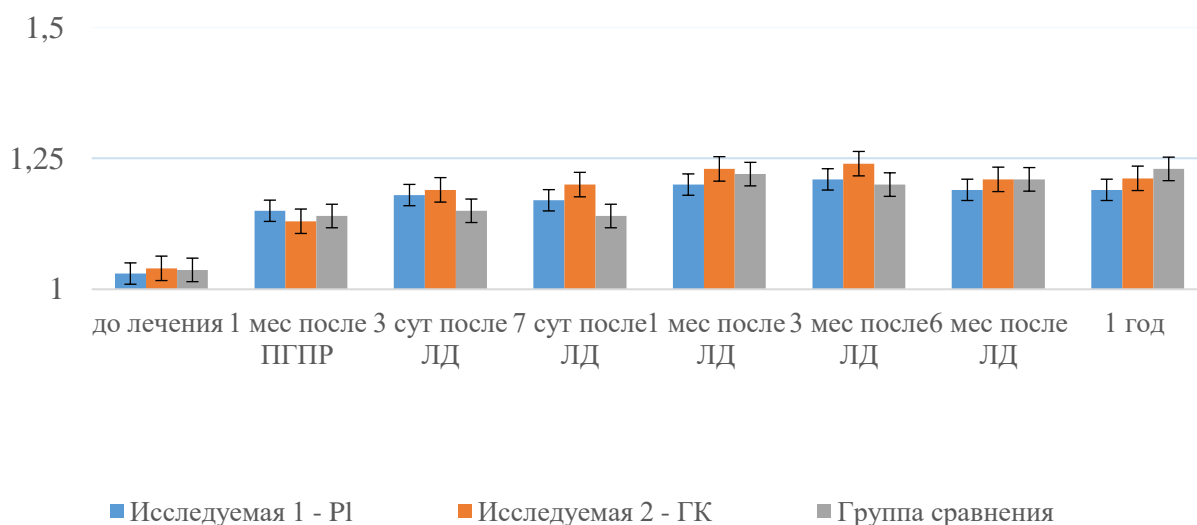


Рисунок 6.7 — Динамика показателя шунтирования по данным ЛДФ ($p \leq 0,05$)

Данные ЛДФ во второй исследуемой группе составили $33,21 \pm 0,41$, что в 1,4 раза больше относительно группы сравнения. Показатели ЛДФ, свидетельствующие о восстановлении стенок сосудов и нормализации микроциркуляции, подтверждают стабилизацию процесса в тканях пародонта. В первой исследуемой группе показатель перфузии по данным ЛДФ составил $33,07 \pm 0,43$. Таким образом, наилучшие результаты лечения, по данным функциональной диагностики, были получены в 1 и 2 исследуемых группах, где после процедуры лазерной деконтаминации пародонтальных карманов применяли инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции стабилизированного геля гиалуроновой кислоты. В контрольные сроки наблюдения 3, 6 месяцев достоверных отличий в показателях между исследуемыми и группой сравнения выявлено не было ($p \leq 0,05$).

6.2 Анализ биомаркеров ротовой жидкости

Анализ биомаркеров ротовой жидкости использовали для оценки стабилизации воспалительно-дегенеративных процессов в тканях пародонта.

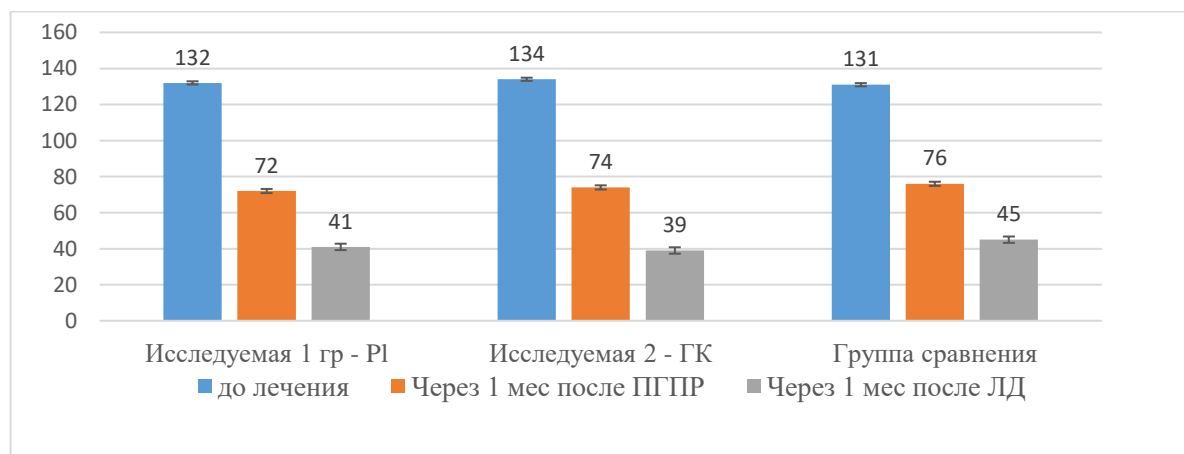


Рисунок 6.8 — Изменение концентрации sIg A в ротовой жидкости, г/л

Нормализация содержания секреторного Ig A в ротовой жидкости происходила у пациентов всех групп в среднем на $67,6 \pm 3,51\%$, наилучшие

показатели были отмечены во второй исследуемой группе, где данный показатель со $134,6 \pm 4,12$ нормализовался до $39,2 \pm 1,13$ (рис. 6.8).

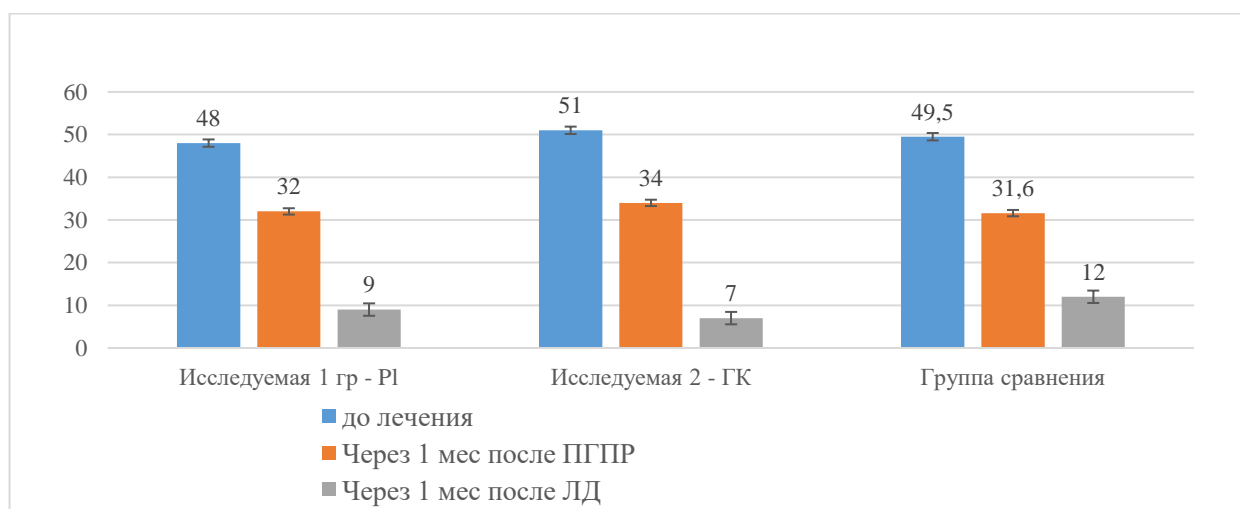


Рисунок 6.9 — Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов с ХГПСС, пг/мл

Лабораторный мониторинг маркеров РЖ показывает нормализацию содержания ИЛ-4 во всех группах наблюдения. Содержание ИЛ-4 в первой исследуемой группе через месяц после проведенного комплексного лечения уменьшилось в 5,3 раза, во второй исследуемой в 7,3 раза, в группе сравнения в 4,1 раза, что подтверждает стихание воспалительного процесса. Наилучшие показатели, нормализацию с $48,1 \pm 2,92$ до $9,3 \pm 0,92$ и с $51,2 \pm 2,31$ до $7,1 \pm 0,62$ отмечали в первой и второй исследуемых группах, где после проведения лазерной деконтаминации проводили инъекции обогащенной аутоплазмы и биоревитализацию десен соответственно.

Маркеры костного ремоделирования

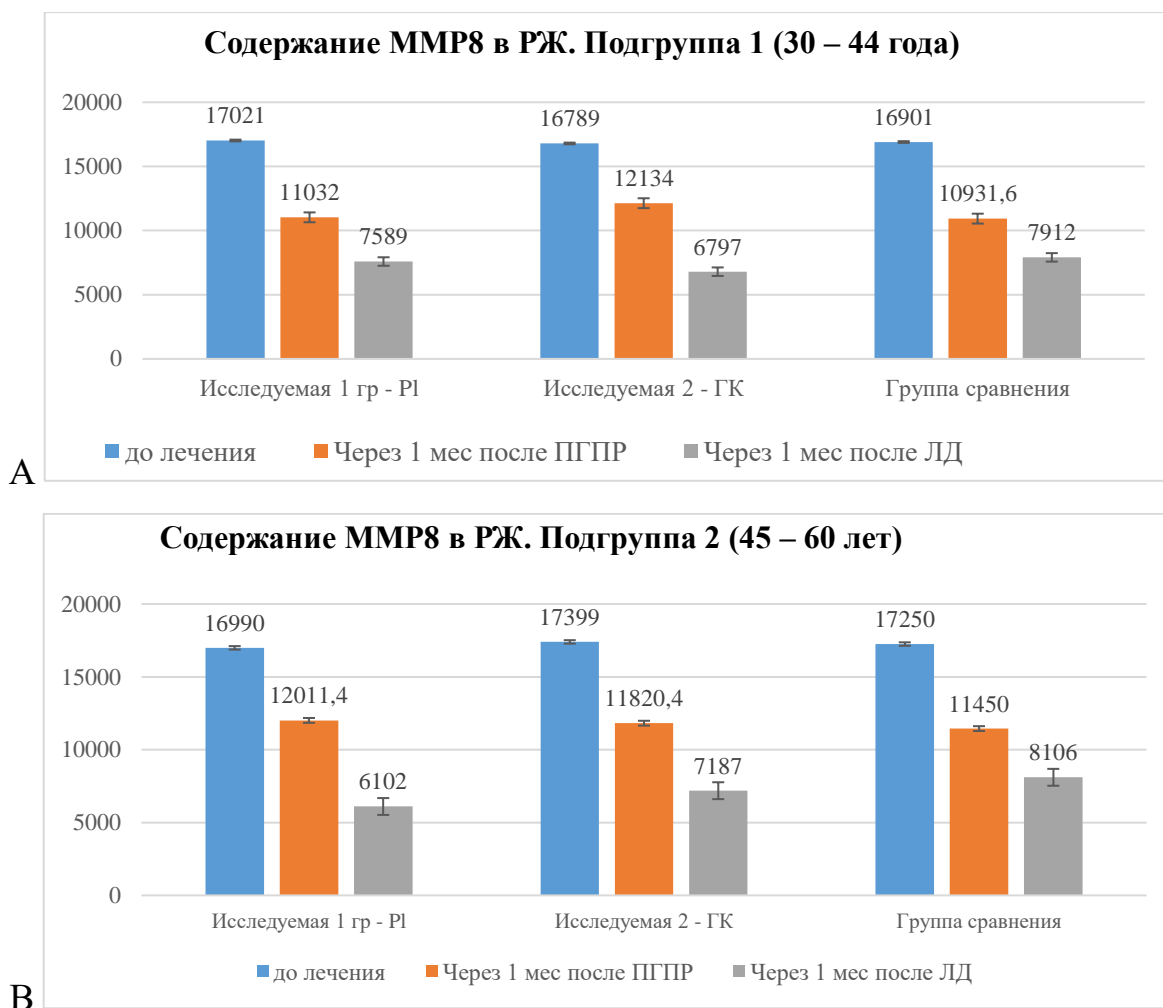


Рисунок 6.10 — Содержание MMP 8 в ротовой жидкости пациентов с ХГПСС, пг/мл. Показатели в подгруппе 1 (возраст пациентов 30–45 лет) (А). Показатели в подгруппе 2 (возраст пациентов 46–60 лет) (В)

Снижение содержания MMP в ротовой жидкости у пациентов с ХГПСС после проведенного комплексного лечения подтверждает купирование воспалительного процесса. На рис. 6.10 представлено содержание MMP в до и после проведенного комплексного лечения, снижение данного показателя во всех группах наблюдения свидетельствует о стабилизации ситуации.

В подгруппе 1 пациентов (возраст от 30 до 45 лет) снижение уровня MMP 8 во исследуемой второй группе с $16789,5 \pm 289,7$ до $6797,4 \pm 132,3$ и в первой исследуемой группе с $17021,9 \pm 389,3$ до $7589,7 \pm 174,1$ указывает на максимальное

замедление процессов остеокластической резорбции при применении инъекционных техник реабилитации пародонта, особенно при включении в комплексное лечение инъекций гиалуроновой кислоты.

В подгруппе 2 пациентов (возраст от 46 до 60 лет) уровень содержания маркера ММР8 снизился в первой исследуемой группе с $16990,6 \pm 311,2$ до $6102,1 \pm 211,3$ и во второй исследуемой группе с $17399,4 \pm 324,5$ до $7187,2$ что также свидетельствует о снижении интенсивности процессов воспалительной резорбции костной ткани в комплексной реабилитации тканей пародонта, наилучшие показатели получены в группе пациентов, где применялись инъекции обогащенной аутоплазмы после лазерного кюретажа.

6.3 Результаты исследования буккальных цитогрaмм

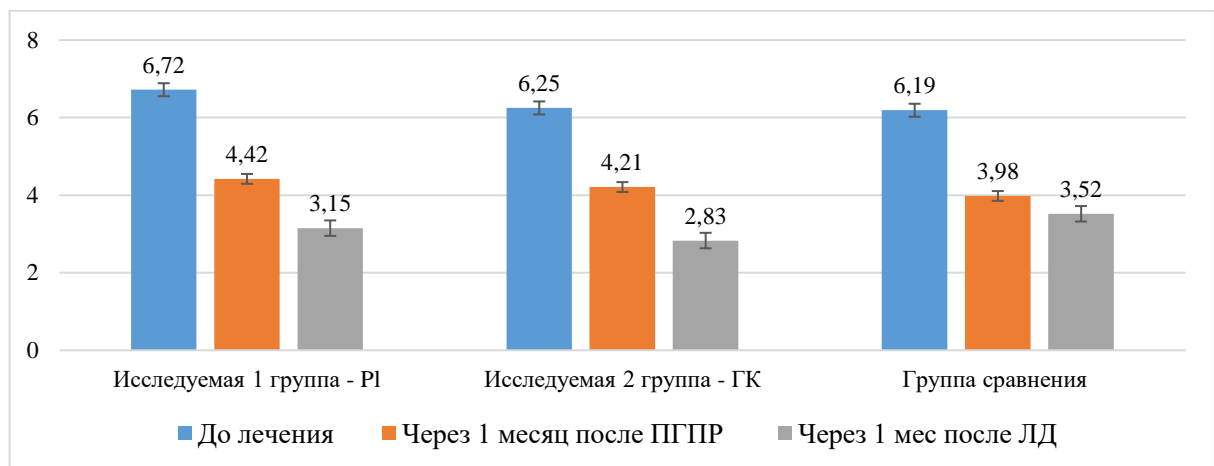


Рисунок 6.11 — Клетки с признаками кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса в буккальных цитогрaммах пациентов с ХГПСС

Изучение буккальных цитогрaмм показало, что в первой исследуемой группе количество клеток с признаками кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса уменьшилось на 53,1%, во второй исследуемой группе — на 54,7%, в группе сравнения данный показатель уменьшился на 43%. Данные признаки позволяют сделать вывод о том, что происходит стимуляция процессов репарации в тканях пародонта, особенно выраженных в первой и второй исследуемых группах, где

содержание определяемых клеток уменьшилось с $6,72 \pm 0,42$ до $3,15 \pm 0,23$ и с $6,25 \pm 0,39$ до $2,83 \pm 0,21$ соответственно.

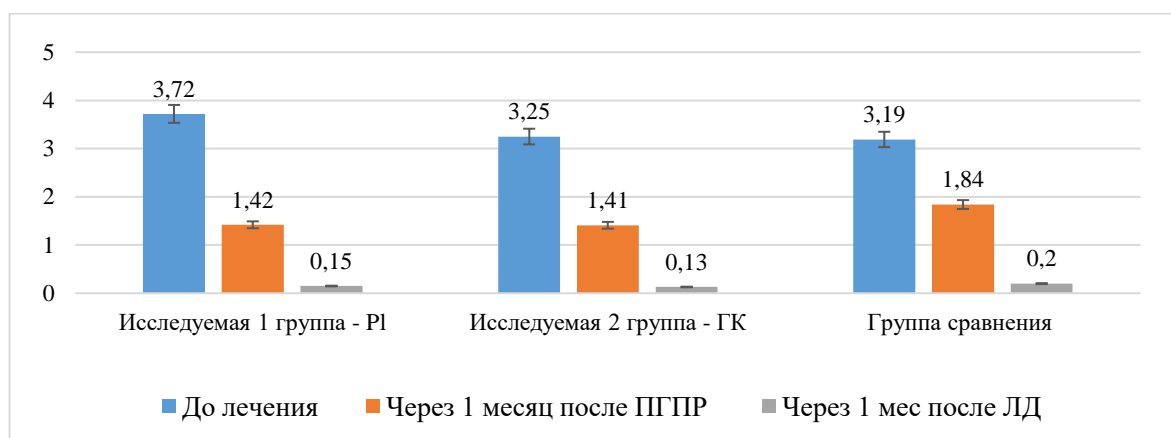


Рисунок 6.12 — Клетки с микроядрами в буккальных цитограммах

Подсчет буккальных цитогрaмм выявил снижение уровня цитоплазматических и кариологических аномалий, уменьшение количества клеток с микроядрами, снижение активности апоптоза во всех группах пациентов. В первой исследуемой группе количество клеток с микроядрами в цитогрaммах уменьшилось в 24,8 раза (с $3,72 \pm 0,31$ до $0,15 \pm 0,06$), во второй исследуемой в 25 раз (с $3,25 \pm 0,40$ до $0,13 \pm 0,04$). Данный показатель в группе сравнения уменьшился в 15,9 раз, с $3,19 \pm 0,27$ до $0,2 \pm 0,09$. Полученные данные свидетельствуют об усилении регенеративных процессов, которые особенно выражены в первой и второй исследуемых группах.

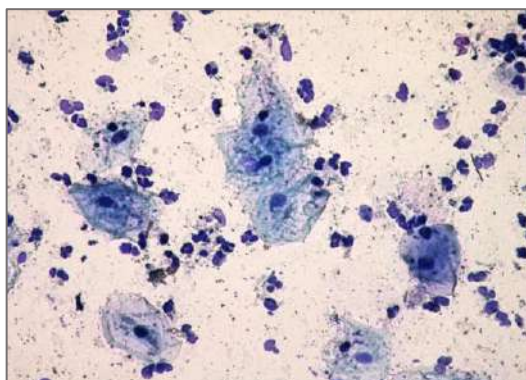


Рисунок 6.13 — Соскоб буккального эпителия до лечения. Ув. 400. ГЭ

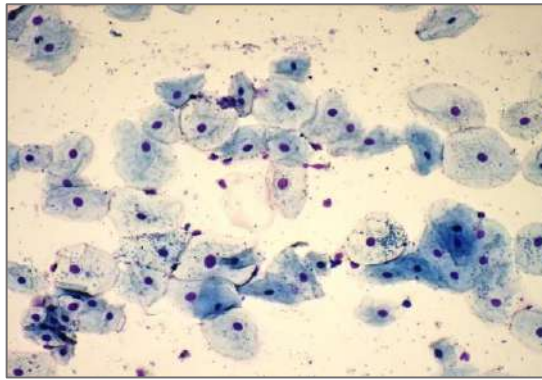


Рисунок 6.14 — Соскоб буккального эпителия через 1 месяц после комплексного лечения. Ув. 400. ГЭ

Таким образом, на основании индексной оценки и методов функциональной диагностики выявлено, что воспалительный процесс в мягких тканях пародонта ликвидировался быстрее в исследуемых группах, что подтверждает противовоспалительное, ранозаживляющее и регенеративное действие предложенных инъекционных методик. Во второй исследуемой группе, где использовались техники биоревитализации и биорепарации, наблюдалось достоверное увеличение показателя шунтирования, что отражает усиление в тканях микроциркуляции. Оценка показателей РЖ пациентов исследуемых групп и анализ мазков буккального эпителия в течение периода наблюдения свидетельствуют об эффективности проводимого комплексного лечения. Изучение содержания в ротовой жидкости маркеров костного ремоделирования MMP8 подтверждает регенеративное действие инъекционных методик, в возрастной группе пациентов 30 – 45 лет наиболее эффективны инъекции гиалуроновой кислоты в послеоперационном периоде, а в подгруппе пациентов 46–60 лет наилучшие результаты отмечены при применении инъекций обогащенной аутоплазмой. Наше исследование показало, что быстрота изменения анализируемых показателей была выше во исследуемой второй группе по отношению к группе сравнения, что отражает взаимосвязь лабораторных показателей РЖ, активности воспалительного процесса в полости рта и стоматологического статуса пациентов.

6.4 Определение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени

Наряду с традиционными методами исследования для оценки адекватности проводимого лечения использовали стоматологические критерии КЖ. Это позволило комплексно оценить психосоциальную степень утраты стоматологического здоровья.

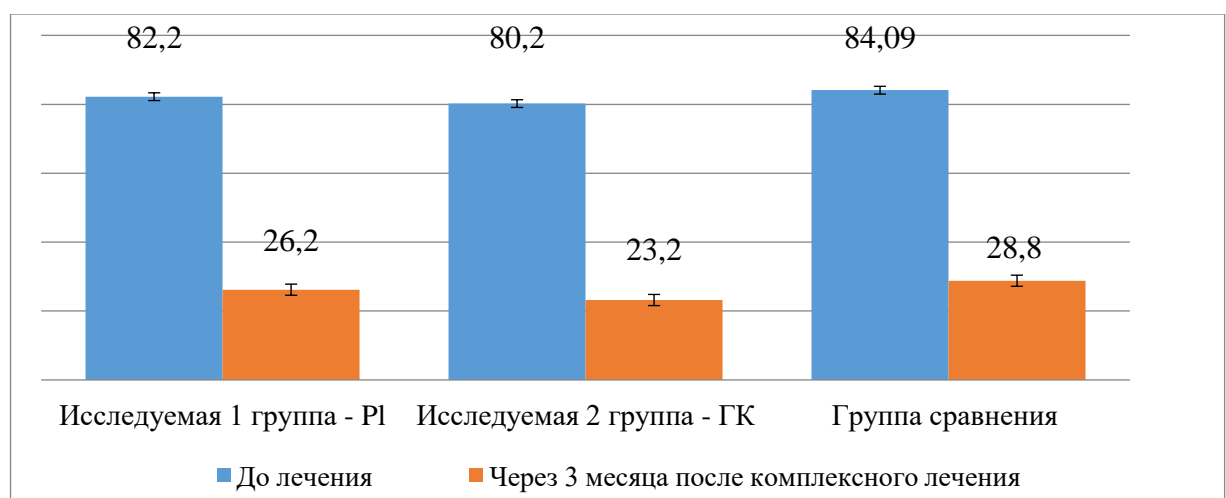


Рисунок 6.15 — Интегральный показатель качества жизни по данным опросника ОНП-49

Исследование, проведенное через 3 месяца после начала комплексного лечения во всех исследуемых группах и в группе сравнения, проводилась так же, как при первичном анкетировании. Оценка качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения ХГ во всех группах больных показала значительное уменьшение показателя категории физический дискомфорт и психологический дискомфорт (в 4,5 раза в 1 исследуемой группе, 5,3 раза во 2 исследуемой группе), это свидетельствует о положительном влиянии комплексного лечения на психоэмоциональный статус больных. Показатель категории социальная дезадаптация снизился на 81% во 2 исследуемой группе и на 74% в первой исследуемой группе. Наибольшее снижение суммарных значений по

шкале, характеризующей «Физический дискомфорт», обусловлено снижением ощущений дискомфорта и боли в деснах у пациентов. Изменения суммарных значений по шкалам «Психологический дискомфорт», «Социальная нетрудоспособность» составили 42% и 37%, мы считаем, что этот показатель связан с прекращением ощущения неприятного запаха изо рта и привкуса крови в полости рта у пациентов. Достоверных отличий между исследуемыми группами и группой сравнения установлено не было.

Интегральный показатель качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, уменьшился в 1 исследуемой группе в 3,14 раза, во 2 исследуемой группе в 3,46 раза по сравнению с интегральным показателем до лечения, что соответствует высокому уровню качества жизни. В группе сравнения интегральный показатель уменьшился в 2,92 раза. Результаты оценки КЖ пациентов после проведенного комплексного лечения с использованием опросника ОНП-49-RU показали более высокие показатели в исследуемой первой и исследуемой второй группах, что подтверждает более высокую эффективность терапии в группах, где применялись инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции стабилизированного геля гиалуроновой кислоты по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 8 — Показатели индексной оценки и лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах и группе сравнения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести K05.3

(* УИГ, РМА, РВИ, М, ПШ — $p \leq 0,05$)

	Первая основная группа					Вторая основная группа					Группа сравнения					p
	УИГ	РМА	РВИ	М	ПШ	УИГ	РМА	РВИ	М	ПШ	УИГ	РМА	РВИ	М	ПШ	
До лечения	2,66± 0,28	52,85± 4,7	2,11± 0,28	28,17 ±0,66	1,03± 0,02	2,65± 0,43	51,85± 4,8	2,03± 0,19	28,91± 0,42	1,02± 0,04	2,54± 0,54	50,23± 4,75	2,07± 0,04	29,03± 0,54	1,04± 0,05	p>0,05
Через 1 мес. после ПГПР	0,88± 0,32	19,76± 1,64	0,93± 0,21	29,44± 0,39	1,05± 0,08	0,90± 0,28	18,78± 1,32	0,92± 0,06	28,94± 0,48	1,06± 0,04	0,89± 0,31	19,63± 1,08	0,89± 0,09	28,18± 0,56	1,05± 0,04	*
Через 3 дня после ЛД	0,97± 0,58	20,96± 1,35	-	30,75± 0,45	1,07± 0,06	0,94± 0,31	18,74± 0,45	-	30,93± 0,54	1,08± 0,04	0,99± 0,26	19,81± 1,54	-	30,12± 0,33	1,05± 0,04	*
Через 7 дней после ЛД	0,96± 0,33	17,72± 1,34	-	33,51± 0,63	1,08± 0,08	0,89± 0,34	15,73± 0,43	-	32,98± 0,63	1,09± 0,07	0,98± 0,31	19,26± 1,42	-	30,71± 0,74	1,06± 0,02	*
1 мес. после ЛД	0,82± 0,12	15,08± 1,92	0,84± 0,08	33,07± 0,43	1,10± 0,04	0,82± 0,16	15,09± 1,13	0,78± 0,06	33,21± 0,41	1,10± 0,06	0,83± 0,25	15,07± 1,22	0,86± 0,07	29,97± 0,64	1,12± 0,07	*
3 мес. после ЛД	0,77± 0,15	13,82± 0,88	0,75± 0,09	33,11± 0,61	1,11± 0,06	0,77± 0,13	13,78± 0,27	0,74± 0,75	33,19± 0,81	1,11± 0,07	0,78± 0,18	13,31± 0,98	0,74± 0,08	33,08± 0,51	1,11± 0,08	*
6 мес. после ЛД	0,94± 0,33	19,98± 1,66	0,94± 0,25	30,44± 0,49	1,09± 0,08	0,93± 0,28	19,18± 1,37	0,92± 0,09	30,94± 0,48	1,09± 0,05	0,94± 0,31	20,63± 1,08	0,92± 0,08	30,18± 0,52	1,08± 0,04	*

Примечание: в таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где М — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Глава 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

7.1 Данные клинического наблюдения, индексной оценки и показателей функциональной диагностики

При осмотре через 3 дня после ЛД пациенты исследуемых групп жалобы на боль, неприятные ощущения не предъявляли. Гигиена полости рта оценивалась как вполне удовлетворительная.

При осмотре через 7 дней гиперемия и отечность мягких тканей пародонта в области обработанных диодным лазером зубов уменьшилась. Улучшилась гигиена, уменьшились признаки воспаления десен во всех группах наблюдения. У пациентов с эндо-пародонтальными поражениями в первой исследуемой группе УИГ в среднем составил $0,90 \pm 0,25$ балла, РМА — $15,84 \pm 1,23$ %; у пациентов 2 исследуемой группы УИГ в среднем составил $0,89 \pm 0,21$ балла, РМА — $15,13 \pm 1,21$ %; у пациентов группы сравнения УИГ в среднем составил $0,91 \pm 0,21$ балла, РМА — $16,25 \pm 1,43$ %.

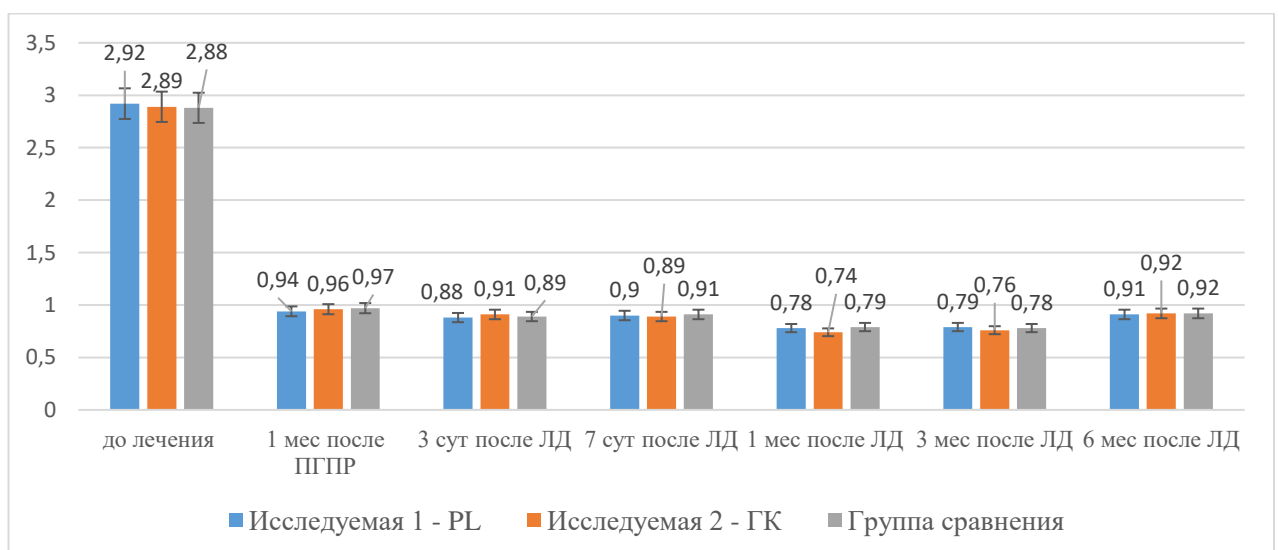


Рисунок 7.1 — Динамика индекса гигиены УИГ ($p \leq 0,05$)

Гиперемия и отечность тканей стали менее выраженными во всех группах исследования, наибольшая положительная динамика индексной оценки отмечалась в 1 и 2 исследуемых группах, где после эндодонтического лечения и ЛД применялись инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции нативной гиалуроновой кислоты.

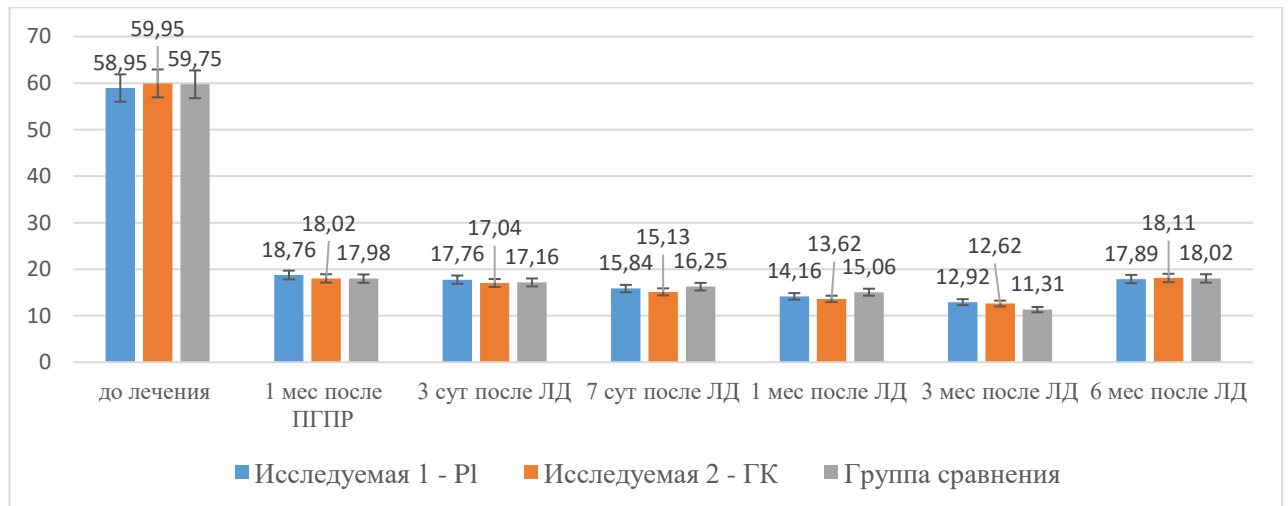


Рисунок 7.2 — Динамика индекса воспаления десны РМА ($p \leq 0,05$)

У пациентов всех групп через 1 месяц после проведенного комплексного лечения средним в 3,75 раза уменьшились показатели гигиенических индексов (табл. 9, рис. 7.1). При оценке индекса РМА через 1 месяц после ЛД выявлено достоверно значимое его снижение во всех группах на фоне проведенного комплексного лечения, в среднем, на 75%.

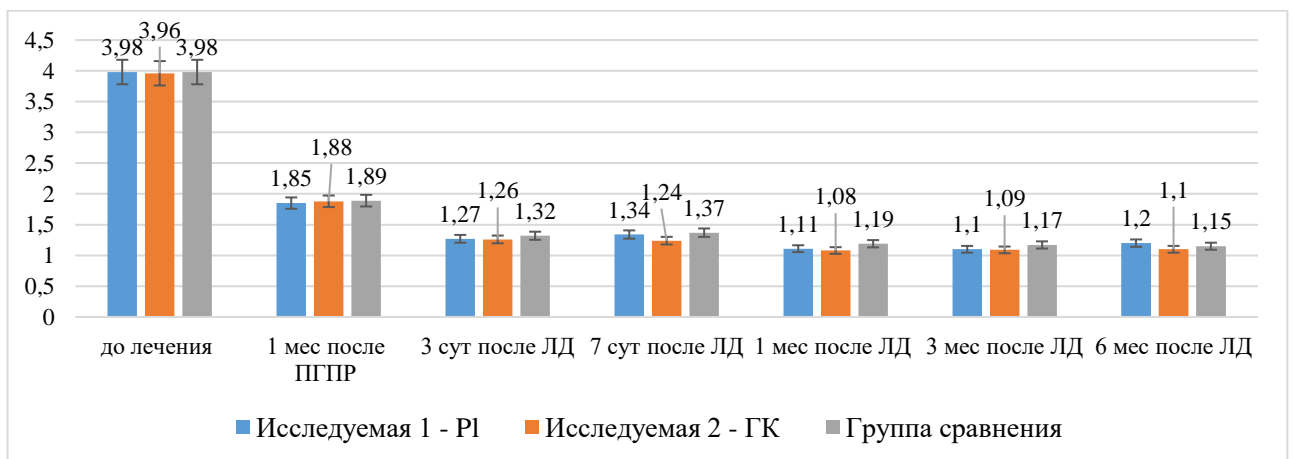


Рисунок 7.3 — Динамика индекса КПИ ($p \leq 0,05$)

Также выявлено достоверно значимое уменьшение индекса КПИ в 3,5 раза в исследуемой первой группе, в 3,7 раза — во второй исследуемой группе, в 3,2 раза — в группе сравнения.

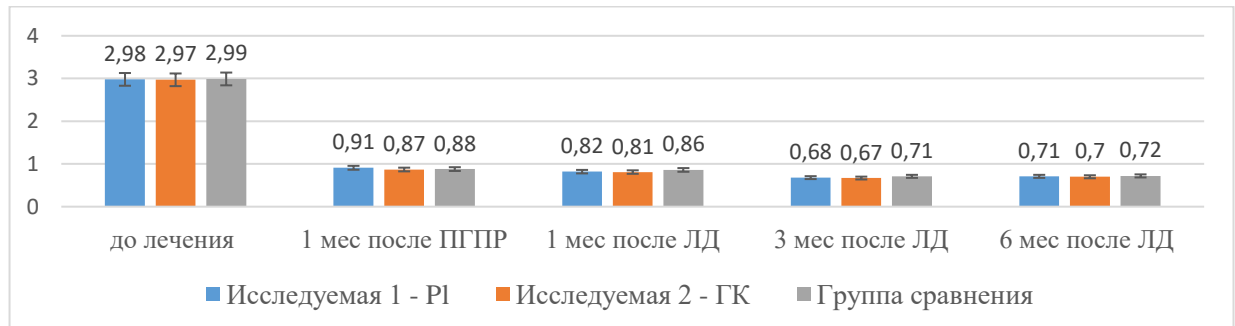


Рисунок 7.4 — Динамика индекса кровоточивости десны РВІ ($p \leq 0,05$)

Динамика индекса кровоточивости межзубных сосочков (РВІ) свидетельствует об уменьшении кровоточивости на 72,5% в первой исследуемой группе, на 80% - во второй исследуемой группе (рис. 7.4, табл. 9). В группе сравнения индекс кровоточивости снизился на 68%. Эпителизация в исследуемой второй группе наступила на 5 день наблюдения, в исследуемой первой группе на 6 сутки, в группе сравнения — на 8-9 сутки.

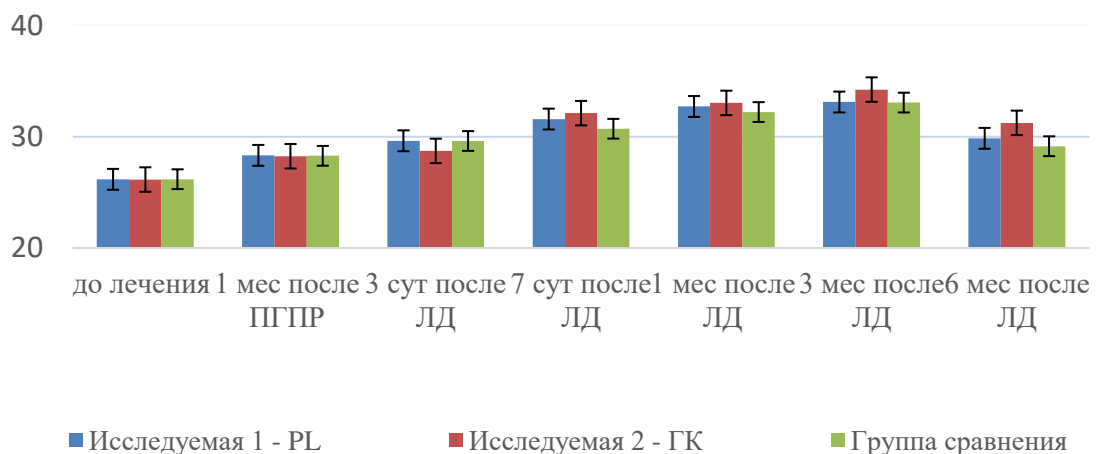


Рисунок 7.5 — Динамика показателя перфузии по данным ЛДФ ($p \leq 0,05$)

Сравнение показателей лазерной доплеровской флоуметрии до лечения, через 7 дней и через 1 месяц после проведения комплексного лечения показало достоверное лучшее кровоснабжение тканей в исследуемых группах. Увеличение показателя шунтирования является индикатором снижения сопротивления и усиления кровотока по микрососудам ($p \leq 0,05$).

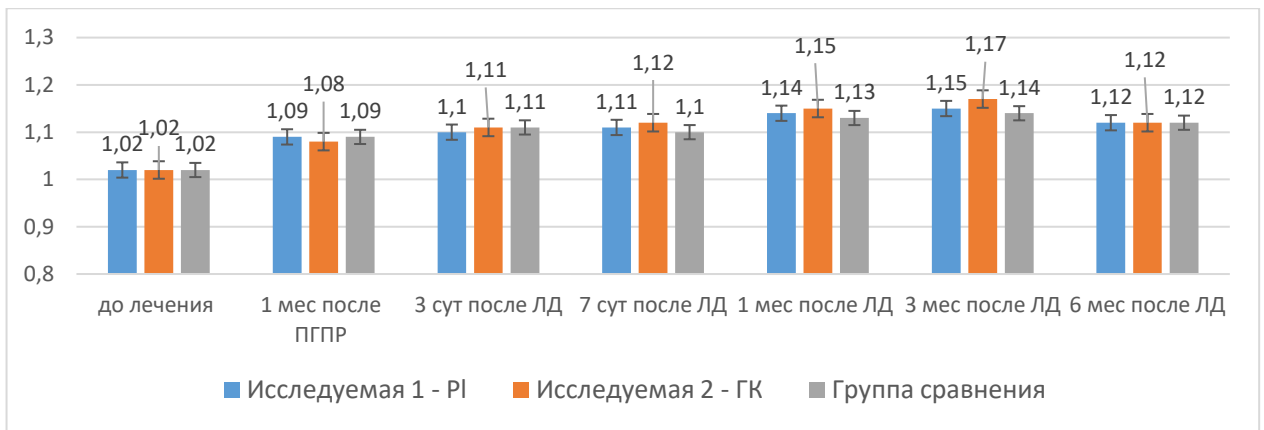


Рисунок 7.6 — Динамика показателя шунтирования по данным ЛДФ ($p \leq 0,05$)

Применение препарата гиалуроновой кислоты для инъекционного введения в технике трех шагов через 1 месяц наблюдения улучшило показатели функциональной диагностики в 1,3 раза. Инъекции обогащенной аутоплазмы улучшили аналогичные показатели в 1,2 раза. Показатель перфузии крови по данным ЛДФ во второй исследуемой группе составил через 1 месяц $32,11 \pm 0,61$, в первой исследуемой — $32,71 \pm 0,41$, данные значения свидетельствуют о нормализации микроциркуляции и восстановлении стенок сосудов, подтверждают процесс стабилизации в тканях пародонта. Оценка показателя шунтирования ЛДФ через 1 месяц после ЛД показала наилучшие значения в 1 и 2 исследуемых группах, где после операции ЛД пациентам назначали инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции гиалуроновой кислоты. В контрольные сроки наблюдения 3, 6 месяцев достоверных отличий в показателях между исследуемыми и группой сравнения выявлено не было.

7.2 Анализ биомаркеров ротовой жидкости

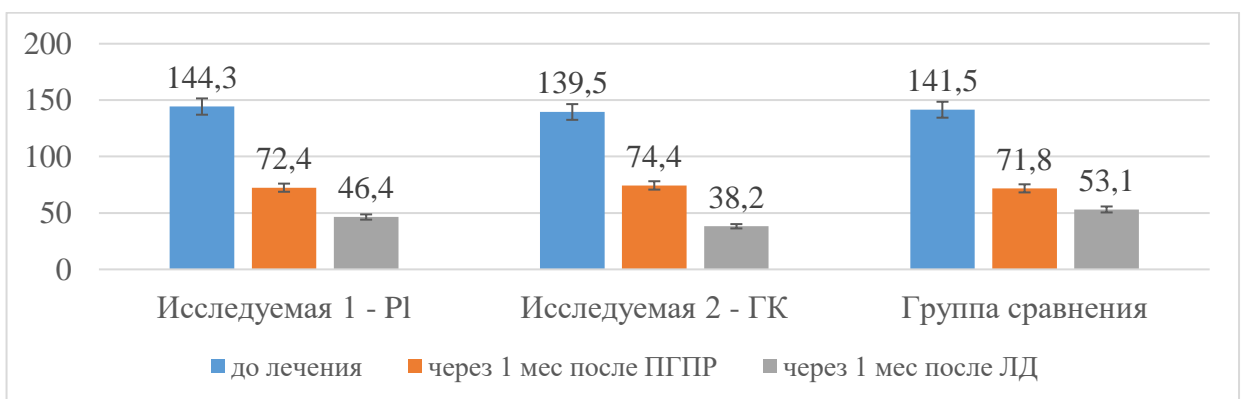


Рисунок 7.7 — Изменение концентрации sIg A в ротовой жидкости при ЭПП, г/л

Оценку стабилизации воспалительных процессов в тканях пародонта изучали на основе анализа биомаркеров ротовой жидкости. Нормализация содержания секреторного Ig A в ротовой жидкости происходила у пациентов всех групп в среднем на $72,3 \pm 2,1\%$, наилучшие показатели были отмечены во второй исследуемой группе, где данный показатель со $139,5 \pm 3,72$ нормализовался до $38,2 \pm 1,12$ (рис. 7.7).

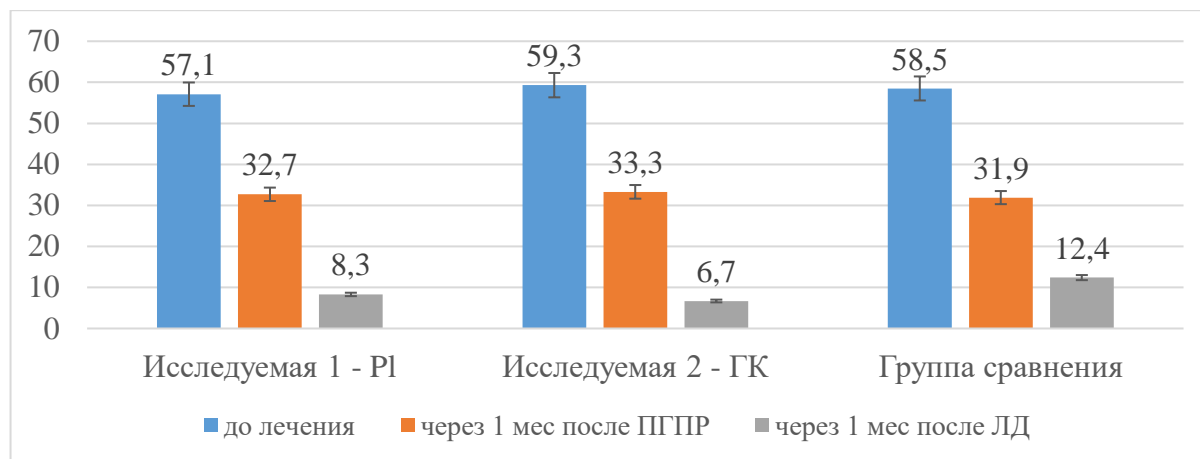


Рисунок 7.8 — Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП, пг/мл

Лабораторный мониторинг содержания ИЛ-4 свидетельствует о нормализации его у пациентов всех групп. Содержание ИЛ-4 в исследуемой первой группе через месяц после комплексной терапии уменьшилось в 6,9 раз, во второй исследуемой — в 8,9 раз, в группе сравнения — в 4,7 раза, что подтверждает купирование воспалительного процесса. Наилучшие показатели, нормализацию с $57,1 \pm 2,92$ до $8,3 \pm 1,37$ и с $59,3 \pm 2,71$ до $6,7 \pm 0,89$ отмечали в первой и второй исследуемых группах, где после проведения эндодонтического лечения и лазерной деконтаминации проводили инъекции обогащенной аутоплазмы и биоревитализацию соответственно.

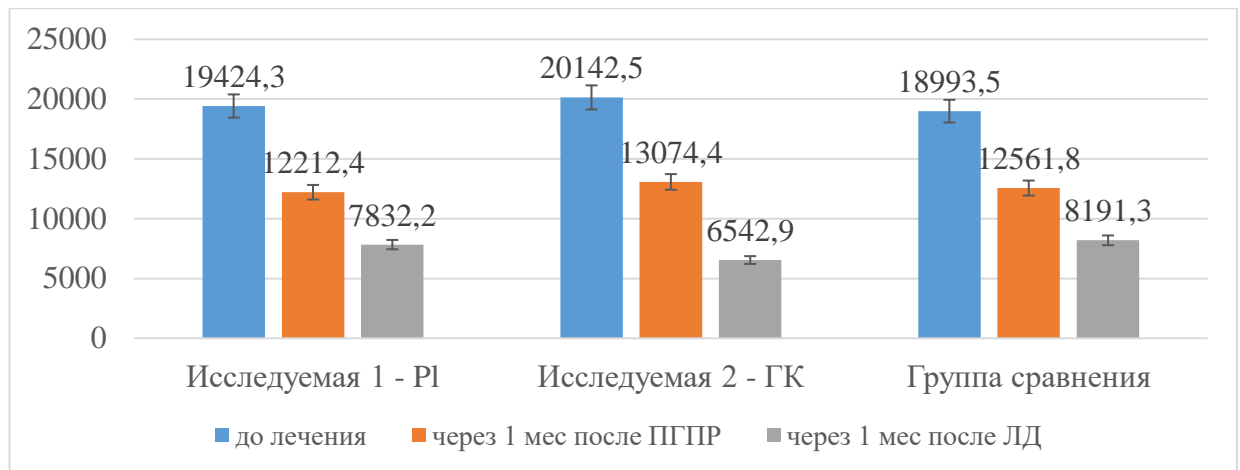


Рисунок 7.9 — Содержание ММР 8 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП, пг/мл

Снижение содержания в ротовой жидкости ММР 8, основного белка, участвующего в ремоделировании внеклеточного матрикса, участвующего в деминерализации дентина и в дальнейшем при прогрессировании ХП способного вызывать разрушение альвеолярной кости, свидетельствует о стабилизации ситуации у пациентов всех групп исследования. На рис. 7.9. представлено содержание ММР 8 до и после проведенного комплексного лечения. Снижение уровня ММР 8 во второй исследуемой группе с $20142,5 \pm 431,6$ до $6542,9 \pm 134,3$ (в 3 раза) и в первой исследуемой группе с $19424,3 \pm 395,3$ до $7832,2 \pm 187,1$ (в 2,5 раза) указывает на максимальное замедление процессов остеокластической резорбции.

7.3 Результаты исследования буккальных цитогрaмм

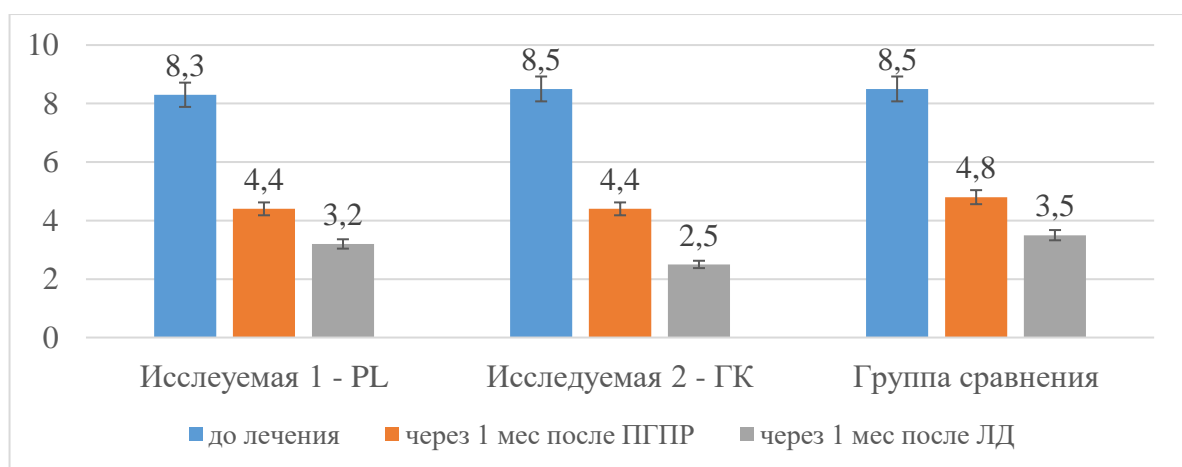


Рисунок 7.10 — Клетки с признаками карипикноза, карирексиса, кариолизиса в буккальных цитогрaммах

Анализ мазков буккального эпителия показал уменьшение количества клеток с признаками кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса в первой исследуемой группе на 62%, во второй исследуемой группе 71%, в группе сравнения на 58%. Полученные данные свидетельствуют об усилении регенеративных процессов, которые особенно выражены во второй исследуемой группе.

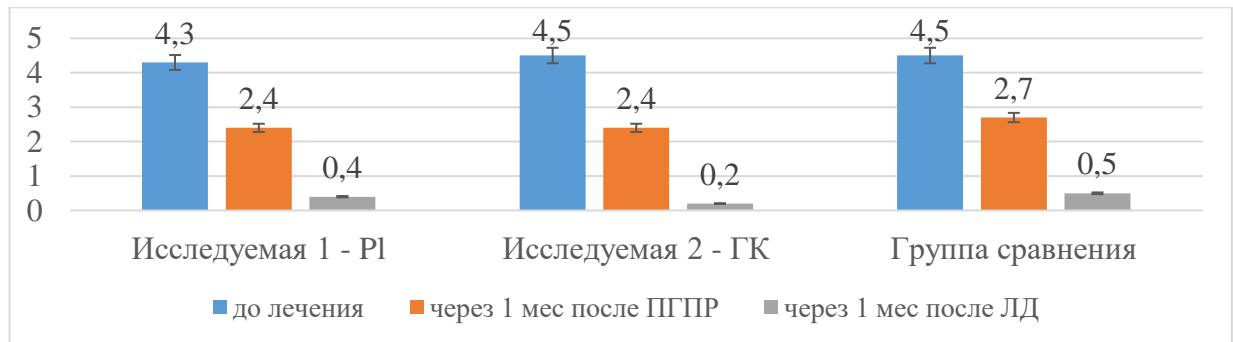


Рисунок 7.11 — Клетки с микроядрами в буккальных цитограммах

При подсчете буккальных цитограмм было установлено, что в первой исследуемой группе количество клеток с микроядрами уменьшилось в 10,75 раз, во второй исследуемой группе 22,5 раза, в группе сравнения данный показатель уменьшился в 9 раз. Поскольку данные признаки имеют однонаправленные с активностью заболевания изменения, то можно говорить о стимуляции процессов репарации в тканях пародонта, особенно выраженных в первой и второй исследуемых группах, где содержание определяемых клеток уменьшилось с 4,3 до 0,4 и с 4,5 до 0,2 соответственно.

Таким образом, на основании индексной оценки тканей пародонта и методов функциональной диагностики выявлено, что клиническая ситуация стабилизировалась быстрее в исследуемых группах, что подтверждает противовоспалительное и ранозаживляющее действие предложенных инъекционных методик. В первой и второй исследуемых группах, где использовались инъекции обогащенной факторами роста аутоплазмы и инъекции нативной ГК, наблюдалось достоверное увеличение показателя шунтирования, что отражает усиление микроциркуляции. Нормализация показателей РЖ и анализ буккальных цитограмм в течение периода наблюдения свидетельствует об

эффективности проводимого комплексного лечения, особенно в исследуемых первой и второй группах. При этом установлено, что быстрота изменения анализируемых показателей была выше в исследуемой второй группе по отношению к группе сравнения, что отражает взаимосвязь маркеров РЖ, активности воспалительного процесса в полости рта и стоматологического статуса пациентов.

7.4 Определение качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, после комплексного лечения пациентов с эндо-пародонтальными поражениями

Динамическая оценка КЖ у пациентов позволяет определить степень утраты стоматологического здоровья, адекватность проводимого лечения и является полноценным показателем его эффективности.

Наши исследования показали, что через 3 месяца после начала комплексного лечения во всех исследуемых группах и в группе сравнения определялось значительное улучшение КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем. Оценка качества жизни, проводилась аналогично первичному анкетированию. После комплексного лечения ХГ во всех группах больных значительно уменьшается показатель категории физический дискомфорт и психологический дискомфорт (в 7 раз в 1 исследуемой группе, 8,2 раза во 2 исследуемой группе, 6,1 раза в группе сравнения), это свидетельствует о положительном влиянии комплексного лечения на психоэмоциональный статус больных. Показатель категории социальная дезадаптация снизился на 73% во 2 исследуемой группе и на 65% в первой исследуемой группе. Наибольшее снижение суммарных значений по шкале, характеризующей «Физический дискомфорт», обусловлено снижением боли, дискомфорта в деснах у пациентов, а также уменьшением подвижности зубов. Снижались суммарные значения по шкалам «Психологический дискомфорт», «Социальная нетрудоспособность», что связано с возможностью сохранения зубов, также с купированием неприятного запаха изо рта. Достоверных

отличий между исследуемыми группами и группой сравнения установлено не было.

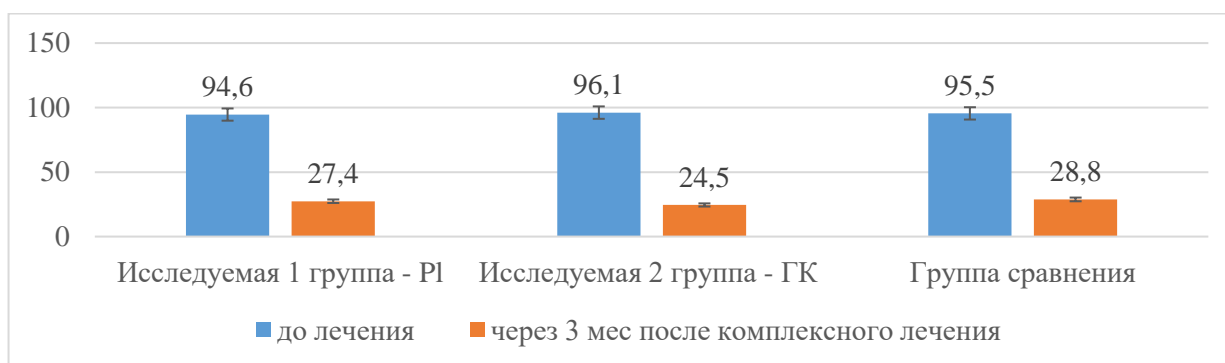


Рисунок 7.12 — Интегральный показатель качества жизни по данным опросника ОНП-49

Интегральный показатель качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, уменьшился исследуемой первой группе в 3,45 раза, в исследуемой второй группе в 3,92 раза по сравнению с интегральным показателем до лечения, в группе сравнения данный показатель уменьшился в 3,32 раза и соответствует высокому уровню качества жизни. Результаты оценки КЖ пациентов после проведенного комплексного лечения с использованием опросника ОНП-49-RU показали более высокие показатели в исследуемой первой и исследуемой второй группах, что подтверждает более высокую эффективность комплексной терапии в группах, где применялись инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции гиалуроновой кислоты по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 9 — Показатели индексной оценки и лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах и группе сравнения у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями K05.2 (* УИГ, РМА, РВІ, М, ПШ – $p \leq 0,05$)

	Первая исследуемая группа					Вторая исследуемая группа					Группа сравнения					Р
	УИГ	РМА	РВІ	М	ПШ	УИГ	РМА	РВІ	М	ПШ	УИГ	РМА	РВІ	М	ПШ	
До лечения	2,92± 0,15	58,95 ±1,79	2,92± 0,16	26,17± 1,08	1,02± 0,03	2,89± 0,13	59,95 ±0,98	2,88± 0,21	26,15 ±1,15	1,02± 0,03	2,88± 0,11	59,75 ±1,68	2,89±0, 17	26,18 ±1,22	1,02± 0,04	$p > 0,05$
Через 1 мес после ПГПР	0,94± 0,21	18,76 ± 1,32	0,91± 0,08	28,32± 0,53	1,09± 0,06	0,96± 0,31	18,02 ± 1,44	0,87± 0,14	28,24 ± 0,39	1,08± 0,14	0,97± 0,08	17,98 ± 1,06	0,88± 0,03	28,28 ± 0,38	1,09± 0,04	*
Через 3 дня после эндодонтического лечения и ЛД	0,88 ± 0,27	17,76 ± 1,24	-	29,63± 0,34	1,10± 0,04	0,91± 0,51	17,04 ± 0,36	-	28,72 ± 0,40	1,11± 0,12	0,89± 0,19	17,16 ± 1,28	-	29,61 ± 0,42	1,11± 0,06	*
Через 7 дней после ЛД	0,90± 0,25	15,84 ± 1,23	-	31,58± 0,62	1,11± 0,05	0,89± 0,21	15,13 ± 1,21	-	32,11 ± 0,61	1,12± 0,13	0,91± 0,21	16,25 ± 1,43	-	30,71 ± 0,52	1,10± 0,07	*
1 мес. после ЛД	0,78± 0,21	14,16 ± 1,11	0,82± 0,08	32,71± 0,43	1,14± 0,04	0,74± 0,18	13,62 ± 0,93	0,81± 0,11	33,03 ± 0,52	1,15± 0,12	0,79± 0,23	15,06 ± 1,25	0,86± 0,09	32,21 ± 0,61	1,13± 0,05	*
3 мес. после ЛД	0,79± 0,16	12,92 ± 0,88	0,68± 0,08	33,11± 0,62	1,15± 0,05	0,76± 0,19	12,62 ± 1,16	0,67± 0,14	34,23 ± 0,73	1,17± 0,11	0,78± 0,17	11,31 ± 0,98	0,71± 0,08	33,06 ± 0,42	1,14± 0,07	*
6 мес. после ЛД	0,91± 0,22	17,89 ± 1,27	0,71± 0,11	29,85± 0,63	1,12± 0,07	0,92± 0,27	18,11 ± 0,98	0,70± 0,15	31,24 ± 0,72	1,12± 0,19	0,92± 0,25	18,02 ± 1,76	0,72± 0,08	29,14 ± 0,28	1,12± 0,06	*

Примечание: в таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где М — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Глава 8.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДЕБРИСА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ

Дальнейший поиск технологий для стимуляции регенерации в пародонтологии показал, что наиболее эффективными и имеющими перспективу внедрения в клиническую практику являются техники использования препаратом на основе дебриса стволовых клеток и непосредственно клеточные культуры мезенхимальных стволовых клеток.

В связи с действующими ограничениями в соответствии с 180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах» от 23 июня 2016 г. разрешена разработка и производство лекарственных средств и медицинских изделий, а также отношения, возникающие при обращении клеток и тканей человека в научных и образовательных целях. Испытания новых препаратов проводились на модели экспериментального пародонтита.

С целью проведения настоящего исследования в Отделе молекулярных и клеточных технологий ЦНИЛ УГМУ (руководитель – проф., д.м.н. Макеев О.Г.) предложен мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток человека после модификации малыми интерферирующими РНК – гель «AVERS».



Рисунок 8.1 — Мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток

В сотрудничестве с ГАУЗ СО «Институт клеточных технологий» (руководитель проекта — проф., д.м.н. Леонтьев С.Л.) и Уральским институтом травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина (руководитель проекта — д.м.н. Бердюгин К.А.) предложена композиция для стимуляции регенеративных процессов в тканях пародонта. Композиция – стромально-васкулярная фракция (СВФ) – мультипотентные региональные стволовые аутоклетки выделенные специальным образом из жировой ткани. Подготовка фракции проводилась по запатентованной технологии.

У животного (кролика) забирают жировую ткань методом стандартной шприцевой тумесцентной липосакции. Выделение СВФ проводится неферментным методом. Липоаспират собирается в шприцы ACPDouble-SyringeArthrex. Общий объем липоасpirата достигает 20 мл. Далее производится центрифугирование шприцов с липоаспиратом в течение 4 минут при скорости 2500 оборотов/мин, без остановки. После центрифугирования жировую фракцию извлекают с помощью верхнего шприца АСР. Заготовленный центрифугированный жир медленно переносится в один из 10 мл шприцов через коннектор 2.4 мм. Затем эту порцию жира интенсивно «перегоняют» 30 раз с максимальной скоростью между двумя 10 мл шприцами через коннектор 1,4 мм. Далее вновь переносят данную эмульгированную жировую фракцию в шприцы АСР и производится повторное центрифугирование в течение 4 мин при 2500 оборотах/минуту. После центрифугирования на дне шприцов выявлялся клеточный осадок (стромально-васкулярная фракция) в объеме 5 мл. Введение СВФ выполняется с помощью иглы G30 в ткани пародонта в 10 точках из расчета 0,5 мл/точка. Через 1, 2 и 4 недели после вмешательства проводится клиническая оценка результатов.



Рисунок 8.2 — Стромально-васкулярная фракция

8.1 Исследование общего и местного действия мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток человека и стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных

Исследования общего и местного действия мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток проводились на кафедре фармакологии и клинической фармакологии под руководством проф., д.м.н. Ларионова Л.П. В экспериментах по исследованию общего воздействия мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток использовали половозрелых животных самцов и самок поровну 206 белых крыс подтипа линии Вистар массой 170–260 г, 40 мышей массой 23-25 г, 10 морских свинок массой 320 - 350 г, 16 кроликов породы Советская Шиншилла массой 2650-2850 г. Животных содержали при температуре 18 - 20,5 °С на стандартной диете в условиях естественного светового цикла, при свободном доступе к воде и пище. В эксперимент отбирали только здоровых животных, прошедших двухнедельную адаптацию к условиям вивария.

Исследования общего и местного действия СВФ проводились аналогично. В экспериментах по исследованию общего воздействия СВФ использовали половозрелых животных самцов и самок поровну 200 белых крыс подтипа линии Вистар массой 170 - 260 г, 40 мышей массой 24-26 г, 10 морских свинок массой 330 - 360 г, 16 кроликов породы Советская Шиншилла массой 2650-2850 г.

Таблица 10 — Количество животных и их расположение по разделам работы

№	Раздел работы	Объект исследования			
		Мыши	Крысы	Морские свинки	Кролики
Общее действие					
1	Острая токсичность	10	40	-	-
2	Хроническая токсичность и местное действие	-	40	-	6
3	Аллергизирующее действие	-	-	10	4
4	Общее противовоспалительное действие	-	40	-	6
Местное действие					
5	На моделях ХП	-	92	-	-
Итого		10	212	10	16

Общетоксические свойства

Для выполнения поставленных задач был проведен ряд исследований согласно Методическим рекомендациям НЦ ЭГКЛС Минздрава России: «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств» (Колла В.Э., Сыропятов Б.Я., 1998), «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических веществ» (1985), Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Москва, 2005).

Учитывая малую токсичность изучаемых препаратов, их вводили в максимально допустимых объемах.

При определении кожного действия изучаемое вещество наносили на участок кожи с выстриженной шерстью размером 4x4 см — для крыс, 7x8 см — для кроликов. Стрижку шерсти производили каждые 7 дней. Исследуемый препарат наносили один раз в сутки в одно и то же время стеклянной палочкой, равномерно распределяя по всей поверхности. После нанесения на кожу

исследуемого вещества животных фиксировали общепринятыми способами на 4 часа. Параллельно с этим методом нанесения препаратов их еще наносили на хвосты мышей и крыс с экспозицией 5-ти часов в течение 2 недель.

Густую форму исследуемого препарата механическим путем смешивали с водой для внутрибрюшной инъекции в соотношении 1:1. В желудок препарат вводили при помощи эластического зонда. За животными вели наблюдение по общепринятой схеме. Перед экспериментом, каждые 10 дней в период исследований и через 2 недели после окончания введения мультикомпонентного комплекса изучали показатели периферической крови, мочи, общий белок, остаточный азот, сахар крови, резистентность эритроцитов, ЧСС, определяли число дыхательных движений в 1 минуту. Эвтаназию проводили под эфирным рауш-наркозом, взвешивали органы, забирали на гистологическое исследование печень, почки, селезенку, сердце, легкие, желудок, кожу или слизистые оболочки с места нанесения мази, щитовидную и поджелудочную железы, надпочечники. Ткани фиксировали в 10% растворе формалина. Окраску препаратов осуществляли гематоксилином и эозином, микрофотографии готовили с увеличением в 100, 140 или 200 раз.

Острая токсичность

Эксперимент проводился на белых мышах и крысах. Изучаемый мультикомпонентный комплекс или стромально-васкулярную фракцию вводили однократно в зависимости от группы внутрибрюшинно, в желудок и на кожу.

При введении исследуемого вещества в желудок мышам и крысам - их разводили дистиллированной водой в соотношении 1:1. В таблице 11 указаны дозы с учетом разведения (максимальные по объему).

Субхроническая и хроническая токсичность

Эксперимент проведен на белых крысах. Препарат использовали ежедневно в течение 15 и 30 дней при различных путях введения (внутрижелудочно и местно).

Таблица 11 — Распределение экспериментальных животных по группам при определении острой токсичности мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток

№ группы	Вид животного	Применяемое воздействие	Метод введения	Доза на животное
1	Мыши	Дист. вода (контроль)	В желудок	1 мл
2			внутрибрюшинно	1 мл
3		50% раствор мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток	В желудок	1 мл
4			внутрибрюшинно	1 мл
5	Крысы	Дист. вода (Контроль)	В желудок	4 мл
6			внутрибрюшинно	4 мл
7		50% раствор мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток	В желудок	4 мл
8			внутрибрюшинно	4 мл

Изучение кумулятивных свойств

Кумулятивные свойства мультикомпонентного комплекса характеризуются коэффициентом кумуляции, который равен отношению к LD50 при кратном введении. Учитывая сложность определения LD50 исследуемого мультикомпонентного комплекса из-за его малой токсичности (LD50 не определяется) был принят максимально вводимый объем. При пероральном введении эта доза составляла 20 г/кг, при накожном применении — 36 г/кг, как при однократном, так и при многократном использовании.

Таблица 12 — Распределение экспериментальных животных по группам при определении «субхронической» и «хронической» токсичности мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток

№ группы	Вид животного	Применяемое воздействие	Метод введения	Доза препарата на животное
1	Крысы	Интактные	нет	нет
2		Дист. Вода (контроль)	В желудок	0,5 мл
3		После 15-дневного введения 50% раствора мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток	В желудок	0,1 мл
4			накожно	0,5 мл
5		После 30-дневного введения 50% раствора мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток	В желудок	0,1мл
6			накожно	0,5 мл

Оценка показателей гексеналового сна

В эксперименте было сформировано 4 группы крыс массой 180 - 210 г обоего пола по 10 особей в каждой. Крысам двух групп вводили внутрижелудочно 50% раствор мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток: крысам 1 группы - в дозе 1/10, крысам 2 группы - в дозе 1/10 от максимально вводимого (5мл/200 г) в желудок при определении острой токсичности; крысам 3 группы наносили мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток на хвост по 1 мл; крысам 4 группы предварительно внутрижелудочно вводили дистиллированную воду. Введение и нанесение на кожу продолжали в течение 30 дней. На фоне указанных жидкостей внутрибрюшинно вводили 10% раствор гексенала, после чего наблюдали за скоростью наступления сна и его продолжительностью.

Методы оценки аллергизирующего действия

Метод накожных аппликаций

Проведена эпикутанная сенсibilизация путем нанесения на подготовленные участки кожи крыс изучаемого препарата 1 раз в день в дозе 100 мг, 5 раз в неделю в течение 20 суток. За животными наблюдали по общепринятой схеме, особое внимание уделяли состоянию кожи на месте нанесения испытуемого вещества. Первое тестирование проводили через 24 часа после десяти аппликаций, второе через 24 часа после 20 аппликаций исследуемого препарата. Оценка была проведена по пятибалльной системе [Алексеева О.Г., Дуева Л.А., 1978; Алексеева О.Г., Петкевич А.И., 1972].

Конъюнктивальная проба

Эксперимент проводили на крысах и морских свинках. На подготовленный участок кожи ежедневно в течение 20 дней наносили испытуемый мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток или стромально-васкулярную фракцию. Через 24 часа после двадцатой аппликации всем животным проводили конъюнктивальную пробу. Для этого под верхнее веко правого глаза вводили по одной капле препарата, смешанного с дистиллированной водой в соотношении 1:10. Левый глаз служил контролем, под его верхнее веко вводили каплю дистиллированной воды. Результаты оценивали трижды: через 15 минут, 24 и 48 часов после проведения конъюнктивальной пробы.

Реакция общей анафилаксии (анафилактический шок)

Эксперимент проведен на морских свинках. Все животные были сенсibilизированы путем трехкратного введения мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток (либо СВФ) через сутки, соответственно группе: в первый день — подкожно, на 3-ий и 5-ый дни — внутримышечно из расчета 1 г/кг, животным одной из групп был введен

испытуемый препарат из расчета 0,1 г/кг внутрисердечно по общепринятой методике.

Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки

Эксперимент проводили на крысах и кроликах. На подготовленный участок кожи сперва однократно наносили 200 мг/см² мультикомпонентного комплекса на основе дегриза стволовых клеток соответственно группе. Дополнительно оценивали возможное местное раздражающее действие на кроликах. Этим животным за веко правого глаза и на слизистую полости рта закладывали мультикомпонентный комплекс, затем животных помещали в индивидуальные домики, исследование проводили в течение 20 дней. Оценку результатов проводили через 15, 60, 120 минут, через 4, 5 и 20 часов после нанесения композиции.

Экспериментальное исследование стромально-васкулярной фракции проводилось аналогично.

Кожно-резорбтивное действие

Учитывая предполагаемую пенетрационную способность исследуемых составов необходимо было установить, не оказывает ли они отрицательного действия на органы и системы лабораторных животных. Исследование проводили на крысах. Хвосты крыс и мышей смазывали мультикомпонентным комплексом на основе дегриза стволовых клеток или стромально-васкулярной фракцией, после чего животные в течение 5 часов находились в фиксированном в «домиках» состоянии. Перед началом эксперимента и после 5-ти часов регистрировали ориентировочно-исследовательские реакции в «открытом поле» у животных всех групп. Анализировали горизонтальное и вертикальное перемещение, процесс обследования «нор», процесс «чистки», диурез и дефекацию.

Оценка влияния изучаемых композиций в виде 10% суспензии на этологические показатели крыс в тесте «открытое поле»

Открытое поле представляет собой прямоугольную камеру размером 100×100 см со стенками высотой 40 см. Полком служит лист белого пластика, на который черной краской нанесена решетка, делящая поле на 25 равных квадратов. Освещение производилось лампой 50 Вт, расположенной на высоте 150 см над центром пола.

Пересечение квадратов называют поведенческим актом, при котором животное вступает на новый квадрат обеими передними лапами. Крысу помещают в центр камеры на круг, для адаптации особи к методике её накрывают затемненным колпаком на 15 сек, затем снимают колпак и наблюдают за её поведением в течение 3 минут, фиксируя поведенческие акты.

При исследовании фиксировали следующие параметры: время ухода особи с центрального круга (сек), количество пересечённых квадратов, количество вертикальных стоек, количество обследованных «норок» (отверстий), груминг (количество приёмов чистки). После 3 минутного исследования крысу извлекали из «открытого поля». Подобные исследования осуществляли до и после внутрижелудочного введения суспензии исследуемого вещества в дозе 0,4 мл на особь (при перерасчёте на кг будет соответствовать 2 мл).

8.2 Исследование скорости формирования эпителиального прикрепления под воздействием мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на лабораторных животных

Материалом для экспериментального исследования эффективности ранозаживляющего действия композиции на основе клеточных продуктов стали 92 крысы-самца подтипа линии Wistar массой около 200 г в возрасте 4 – 6 месяцев. Моделирование экспериментального пародонтита лабораторным животным проводили по авторской методике (патент РФ № 2654598 от 21.05.2018 г). Крысам

опытной и контрольной групп на 28 сутки наблюдения под наркозом ксила и золетил 100 проводили процедуру LANAP в течение 10 секунд высокоинтенсивным диодным лазером SiroLaser (Sirona) на мощности 2,8 Вт, длиной волны 980 нм, оптоволокну 320 мкм. Смазывание «лазерного бинта» исследуемым мультикомпонентным комплексом на основе дебриса стволовых клеток у животных опытной группы проводили ежедневно (по 0,2 г) до полного заживления. Выведение из наблюдения экспериментальных животных проводили в контрольные сроки наблюдения 5, 7, 10 и 14 дней.



Рисунок 8.3 — Процедура LANAP проводится у животного с экспериментальным пародонтитом

Для оценки воспалительных и репаративных процессов в тканях использовали морфологическое исследование. Для этого до начала исследования, через 1 день, через 3 дня, через 7 дней и через 2 недели у исследуемых животных проводили резекцию нижней челюсти, ткани фиксировали 10% раствором формалина. Проводили восковую заливку, срез тканей, окраску по Романовскому-Гимза и изучали под 160 и 320-кратным увеличением. Морфологическое исследование проводилось в Институте физиологии и иммунологии УрО РАН (зав. лабораторией, к.м.н. Медведева С.Ю.)

Для исследования системных реакций организма использован комплекс лабораторных тестов. Он включал **общеклинический анализ крови** (анализатор

МЕК 640), включающий подсчет лейкоцитов (WBC) эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT) и определение гемоглобина (HGB). Исследование выполняли в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем прибора. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили унифицированным методом в мазках крови, окрашенных по Паппенгейму-Крюкову. Результат выражали в процентах и абсолютных значениях.

Биохимический анализ сыворотки крови включал определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ) унифицированным методом. Уровень общего альбумина определяли унифицированным методом с бромкрезоловым зеленым, мочевины – уреазным фенол/гипохлоритным методом. Эти исследования выполнены с использованием реагентов Bioson (Германия) и биохимического полуавтоматического анализатора РОКИ (Россия).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке (ЦИК) определяли фотометрическим методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле. Также проводилось изучение **иммунологических параметров** крови включая уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), γ -интерферон (γ -ИФ), С-реактивный белок (СРБ).

Определяли содержание **маркеров костного ремоделирования**: костную щелочную фосфатазу и гидроксипролин.

Лабораторные исследования крови животных выполнены в отделе общей патологии ЦНИЛ УГМУ (научный сотрудник – к.м.н. Полушина Л.Г.).

8.3 Исследование скорости формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления под воздействием инъекционного введения стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных

Исследование проводилось в виварии УГМУ (зав. виварием — Стукова Н.А.), одобрено ЛЭК УГМУ 16.12.2016 г. Сравнительную оценку эффективности ранозаживляющего действия СВФ проводили на 12 кроликах породы Советская

Шиншилла массой 2,8-3,6 кг. Для оценки эффективности инъекций СВФ на скорость формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления на экспериментальной модели пародонтита провели сравнение с признанными регенеративными методиками.

Для проведения эксперимента животным под наркозом ксила и золетил-100 проводили моделирование ЭП в соответствии с авторским способом (патент РФ № 2654598 от 21.05.2018 г.) и оставляли для наблюдения на 4 недели [4].



А

В

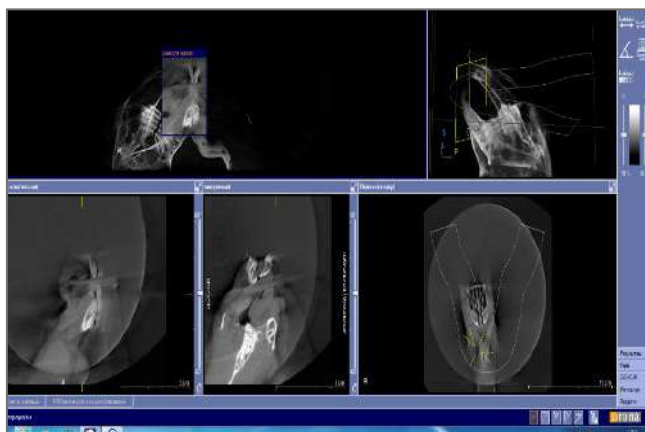
С

Рисунок 8.4 — Моделирование ЭП на экспериментальном животном (кролике). Разрыв циркулярной связки (А), нанесение жидкотекучего композита в ходе шинирования зубов (В), фотополимеризация композиционного материала (С)

На 28 сутки развития клинической ситуации хронического пародонтита в условиях наркоза препаратами Ксила и Золетил-100 кроликам проводилась лазерная деконтаминация ПК. ЛД проводили с применением высокоинтенсивного диодного лазера SiroLaser (Sirona) мощность 2,8 Вт, длина волны 980 нм, оптоволокно 320 мкм, по 10 секунд на каждый пародонтальный карман. Затем животным исследуемых групп применяли регенеративные технологии. Животным 1 исследуемой группы на 4 сутки проводили инъекции СВФ в 10 точках. Животным 2 исследуемой группы на 3, 7, 14 сутки после процедуры ЛД проводили инъекции стоматологического геля гиалуроновой кислоты в технике TST.



А



В

Рисунок 8.5 — Развитие ЭП на лабораторном животном. Клиническая картина на 28 сутки после моделирования ЭП (А). КЛКТ экспериментального животного на 28 сутки (В)

Животным 3 исследуемой группы проводили инъекции обогащенной аутоплазмой в соответствии с методикой проф. Ахмерова Р.Р. на 7, 14, 21 сутки после лазерной операции. Животных группы сравнения оставляли для наблюдения, дополнительных воздействий после лазерной деконтаминации не проводилось. Животным всех групп осуществляли клинический осмотр и морфологическое исследование. Выведение из наблюдения экспериментальных животных проводили в контрольные сроки наблюдения 7, 10, 14, 28 дней.

Глава 9.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДЕБРИСА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ

9.1 Результаты исследования общего и местного действия мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток и стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных

Общетоксические свойства

Острую токсичность выявляли на мышах и крысах при двух путях введения — введение суспензии внутривентрикулярно и внутрибрюшинно. Результаты исследований представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Показатели острой токсичности

Суспензия, объём, путь введения	Количество ♀ Жив.	Количество ♂ Жив.	Количество ♀ Погибло	Количество ♂ Погибло	ЛД ₅₀
	Мыши				
1 мл, в желудок	10	10	0	0	Не определяется
1 мл, в брюшин.	10	10	0	0	Не определяется
	Крысы				
4 мл, в желудок	10	10	0	0	Не определяется
4 мл, в брюшин.	10	10	0	0	Не определяется

Результаты таблицы свидетельствуют о том, что мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток в виде 10% концентрации при различных путях введения не оказал острой токсичности на мышей и крыс, то есть предоставляется возможность для дальнейших исследований.

При однократном введении мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток достоверных изменений со стороны исследуемых параметров крови (кроме числа эозинофилов) не произошло, хотя имелась тенденция к повышению содержания эритроцитов и гемоглобина. Количество эозинофилов у животных, получавших мультикомпонентный комплекс, уменьшилось на 3,6-11,8%, что свидетельствует о снижении аллергизирующей настроенности. Биохимические показатели крови остались в пределах нормальных величин.

В течение 15-дневного наблюдения летальных исходов животных не проявилось. Состояние животных не отличалось от такового у интактных. LD50 при однократном применении изучаемого мультикомпонентного комплекса определить не удалось из-за малой токсичности, поэтому при исследовании хронической токсичности высшая разовая доза для мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток приравнена к 1/10 максимально допустимого для введения объема в желудок.

Аналогичные показатели были при исследовании СВФ. При однократном введении СВФ достоверных изменений со стороны исследуемых параметров крови не произошло. Биохимические показатели крови остались в пределах нормальных величин. При наблюдении за животными в течение 15 дней летальных исходов не было. Состояние животных, получавших СВФ, не отличалось от такового у интактных животных.

Субхроническая и хроническая токсичность. Влияние на общее состояние животных. У крыс, получавших мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток в максимальной дозе в желудок, наблюдали некоторое повышение активности. Количество пересеченных квадратов в открытом поле у животных повышалось на 22-32%, число «вставаний» и «обследования нор»

возрастало на 10-18%, происходило увеличение ЧСС на 19-24% и учащение числа дыхательных движений на 8-10%. В остальных группах изменения ЧДД и ЧСС не выявлено.

Общее состояние не отличалось от такового у интактных и животных контрольных групп. Все они были подвижны, поедали корм, шерсть была гладкой и блестящей. Прирост массы тела не отличался от такового у интактных особей. На участках нанесения мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток при визуальном осмотре изменений не выявлено.

Сходные результаты были получены у крыс, получавших СВФ в максимальной дозе внутривенно. Наблюдалось повышение активности, число «обследований норок» и «число вставаний» возрастало на 10-18%, происходило учащение ЧСС на 19-24% и увеличение числа дыхательных движений на 8-10%. Прирост массы тела у исследуемых и интактных животных были сопоставимы, значительных отличий не было выявлено. На участках нанесения СВФ при визуальном осмотре изменений не выявлено.

Влияние на кроветворение. Существенных изменений лейкоцитарной формулы не происходило у животных, получавших мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток и у животных, получавших СВФ.

Оценка показателей гексеналового сна. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что испытываемые дозы мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток и стромально-васкулярной фракции при различных путях введения не оказывают какого-либо влияния на латентный период (процесс засыпания) и продолжительность гексеналового наркоза. Результаты исследования представлены в таблице 14, таблице 15.

Таблица 14 — Показатели гексеналового сна после 30-дневного внутрижелудочного и аппликационного введения мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток

Периоды, мультикомпонентный комплекс, доза	Исходный латентный период, мин.	Через 30 дней, мин.	Исходная продолжит-ть сна, мин.	Через 90 дней, мин.
Вода дистиллированная	3,00	2,50	131,4	133,5
50% мультикомпонентный комплекс 1/10 внутрижелудочно	2,35	2,6	130,8	132,7
50% мультикомпонентный комплекс 1/10 внутрижелудочно	2,8	2,2	132,0	130,9
50% мультикомпонентный комплекс аппликация на хвост	2,6	2,3	131,0	131,9

Соответственно можно предполагать об отсутствии отрицательного влияния изучаемого мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на состояние P450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов печени, а это значит, что изучаемый состав нетоксичен.

Таблица 15 — Показатели гексеналового сна после 30-дневного введения в желудок и аппликационного нанесения СВФ

Периоды, СВФ, доза	Исходный латентный период, мин.	Через 30 дней, мин.	Исходная продолжит-ть сна, мин.	Через 90 дней, мин.
Вода дистиллированная	3,00	2,50	131,3	133,2
50% СВФ 1/10 внутрижелудочно	2,35	2,5	130,9	132,6
50% СВФ 1/10 внутрижелудочно	2,8	2,3	130,0	130,9
50% СВФ аппликация на хвост	2,6	2,4	132,0	131,9

На основании полученных данных можно предполагать об отсутствии отрицательного влияния СВФ на состояние P450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов печени, а это значит, что изучаемая СВФ нетоксична.

Оценка влияния мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на состояние биохимических параметров плазмы крови

В биохимическом анализе крови лабораторных животных наблюдалось снижение уровня активности АсТ и АлТ при внутрижелудочном введении и накожном нанесении мультикомпонентного комплекса. Однако уровень активности ЩФ при различных путях введения композиции оставался на уровне показателей контрольной группы животных (табл. 16).

Таблица 16 — Уровень печеночных ферментов сыворотки крови белых крыс при внутрижелудочном введении и накожном нанесении изучаемого мультикомпонентного комплекса

Мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток	АсТ, Е/л	АлТ, Е/л	ЩФ, Е/л
1,5 мл 50% раствора мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток внутрижелудочно	217,88* ± 10,56	88,08* ± 8,14	701,09 ± 98,86
1,5 мл 50% раствора мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток накожно	219,91* ± 16,49	100,40 ± 10,14	612,48* ± 108,97
Контрольная группа 1,5 мл воды для инъекций внутрижелудочно	272,45 ± 14,89	113,12 ± 11,67	699,83 ± 112,10

Примечание: * — различия статистически значимы в сравнении с группой контроля; $p < 0,05$ при $n = 10$. В таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Таким образом, изучаемый мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток не способствует повышению уровня АсТ и АлТ, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на функцию печени.

Сходные показатели были получены при изучении СВФ. Фракция не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, что подтверждается уровнем АсТ и АлТ в сыворотке крови крыс при внутрижелудочном введении и накожном нанесении.

Аллергизирующее действие

Оценку влияния мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на кожные покровы и проявление сенсibilизации осуществляли методом кожных аппликаций на лабораторных животных (кроликах породы Советская Шиншилла). Для этого освобождали от шерсти участки кожи (правого и левого бока) кроликов площадью 4x4 см, на правый участок кожи наносили по 300 мг испытуемого мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток и наблюдали за возможным проявлением реакции ткани. Дополнительно оценивали возможное местное раздражающее действие на кроликах. На 4-е сутки на площадь левого бока кожи кролика наносили подобную дозу мультикомпонентного комплекса для выявления аллергизирующего эффекта. При этом каких либо отрицательных проявлений не зарегистрировали. Поэтому данный эксперимент был продолжен до 7-ых, 14-ых 21-ых и 27-ых суток. За весь указанный период проявлений каких либо сенсibilизирующих свойств изучаемого мультикомпонентного комплекса зарегистрировано не было (рис. 9.1). Видимых изменений в области воздействия у всех животных отмечено не было.



А



В

Рисунок 9.1 — Оценка кожно-раздражающего действия композиции на основе клеточных продуктов при 27 суточной аппликации. Опытная площадь кожи кролика (А). Контрольная площадь кожи кролика (В)

Во всех экспериментальных исследованиях при нанесении мультикомпонентного комплекса на кожу и слизистые оболочки ни в одном случае не наблюдали возникновения эритемы и отека. У всех животных было отсутствие раздражающего действия, суммарный балл появления эритемы - «0» (ноль) баллов. Таким образом, опасность сенсibilизации мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток при неповрежденной коже мало вероятна, а применение мультикомпонентного комплекса для экспериментальных животных безопасно. Можно предполагать о перспективности мультикомпонентного комплекса для создания новых препаратов, ускоряющих регенерацию тканей.

При исследованиях проявлений сенсibilизирующих свойств СВФ (рис. 9.2) видимых изменений в области воздействия у всех животных не было выявлено.



А



В

Рисунок 9.2 — Оценка кожно-раздражающего действия СВФ при 27 суточной аппликации. Опытная площадь кожи кролика (А). Контрольная площадь кожи кролика (В)

Во всех экспериментах при нанесении СВФ на кожу и слизистые оболочки ни в одном случае не наблюдали появления отека или эритемы, что говорит о безопасности применения СВФ.

Конъюнктивальная проба

Влияние мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток оценивали по состоянию целостности (реакции) слизистой роговицы глаза кролика. Четырём кроликам (по 2 кролика самцов и самок) за веко правого глаза (левый глаз оставался контрольным без внесения исследуемого комплекса) закладывали мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток в нативном виде в дозе 10 мг, затем животных помещали в индивидуальные домики, исследование проводили в течение 20 дней. Наблюдение осуществляли в течение всего первого часа, через 12 и 24 часа. При оценке результатов конъюнктивальной пробы ни в одном случае не было отмечено изменений склеры, конъюнктивы, слезного протока. Отрицательных эффектов не проявилось (рис. 9.3).



А



В

Рисунок 9.3 — Влияние мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток на слизистые глаз кроликов. Конъюнктивальная проба. Контрольный глаз кролика (А). Опытный глаз кролика после внесения за веко композиции (В)

Влияние СВФ оценивали по реакции слизистой роговицы глаза кролика. Для проведения этого исследования четырём кроликам (2-ум самкам и 2-ум самцам) за

веко правого глаза (левый глаз оставляли для контроля, ничего не наносили) закладывали СВФ в нативном виде в дозе 10 мг, затем кроликов помещали в индивидуальные домики, исследование проводили ежедневно в течение 20 дней. Наблюдение осуществляли через 1, 12 и 24 часа.



А



В

Рисунок 9.4 — Влияние СВФ на слизистые глаз кроликов. Контрольный глаз кролика (А). Опытный глаз кролика после внесения за веко СВФ (В)

Оценка результатов конъюнктивальной пробы показала, что изменений склеры, конъюнктивы, слезного протока ни в одном из случаев не было зафиксировано. Отрицательных эффектов не наблюдалось (рис. 9.4).

Показатели РСЛЛ при использовании в качестве аллергена мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток были меньше уровня контроля (таблица 17).

Таблица 17 — Результаты реакции специфического лизиса лейкоцитов у крыс

Предполагаемый аллерген	Показатели РСЛЛ, %	
	Через 24 часа	Через 15 суток
Контроль (дист.вода)	4,67 ± 0,21	4,432 ± 0,14
мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток	4,61 ± 0,21	3,96 ± 0,27

Примечание: достоверные величины при $p < 0,05$ отмечены * (при $n=10$). Сравнение проведено с контрольной группой. В таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

Таким образом, опасность сенсibilизации изучаемого мультикомпонентного комплекса при аппликации на слизистые оболочки также мало вероятна. Полученные показатели при исследовании СВФ свидетельствуют о том, что опасность сенсibilизации ее при аппликации на слизистые оболочки также мало вероятна.

Результаты и обсуждение оценки влияния мультикомпонентного комплекса на основе дегриза стволовых клеток и стромально-васкулярной фракции в виде 10% суспензии на этологические показатели крыс в тесте «открытое поле»

Из 5-и критериев, выбранных для определения уровня напряженности, 2 критерия имели наибольшие расхождения: 1) время ухода особи с центрального круга и 2) количество пересеченных квадратов. Так, на рис. 3.41 представлен один из показателей двигательной активности крыс до и после введения суспензии.

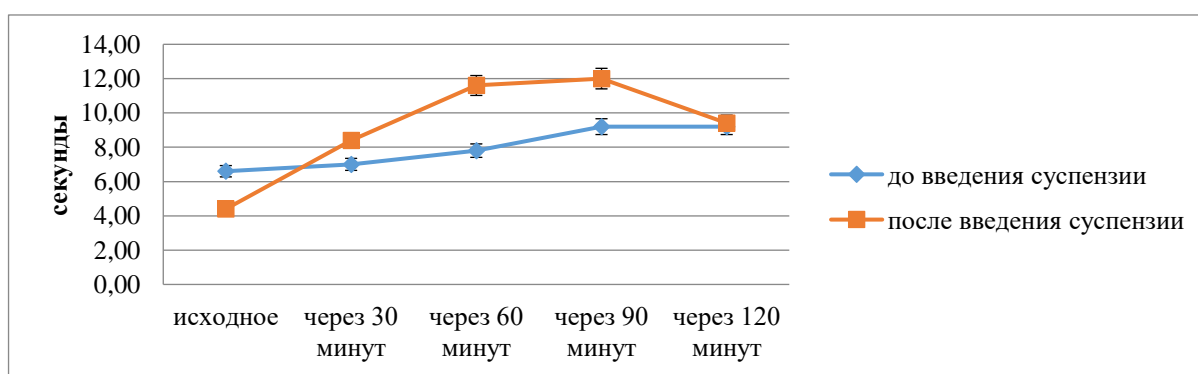


Рисунок 9.5 — Динамика времени ухода крыс (результаты самок и самцов суммированы) с центрального круга

Исходя из данных, представленных на графике, можно говорить о том, что время за которое крысы покидают центральный круг до введения исследуемого образца изменяется в небольших пределах, но преимущественно в сторону увеличения времени. После его введения временные границы значительно расширяются, тенденция к увеличению времени сохраняется. Однако при

тестировании через 120 минут, что в первой экспериментальной группе, что во второй время ухода с центрального круга практически одинаковое.

На рисунке 9.6 представлены данные о количестве пересеченных квадратов. Тревожными считаются те особи, которые меньше передвигаются и у которых наблюдается большая дефекация. Тогда как менее тревожные особи отличаются большей двигательной активностью и меньшим количеством актов дефекаций.

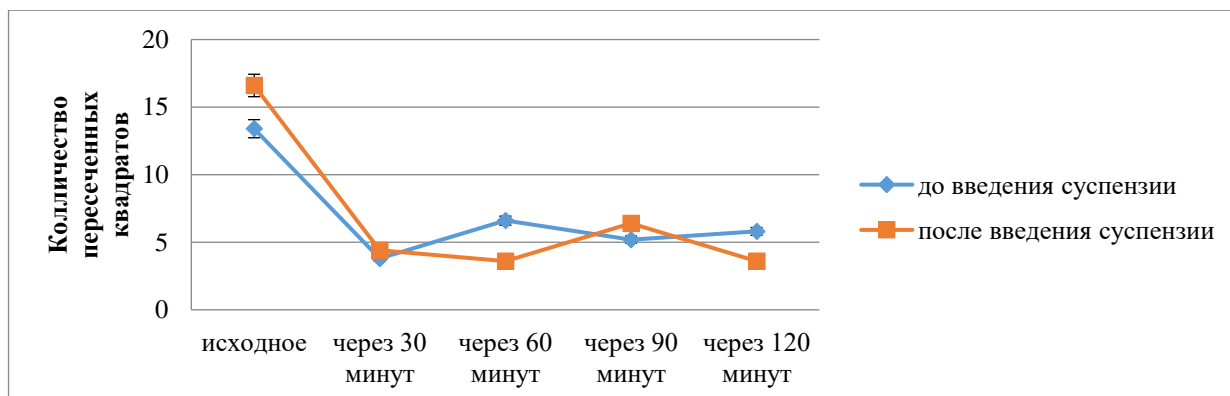


Рисунок 9.6 — Динамика пересечения квадратов

Можно заметить, что до введения исследуемого мультикомпонентного комплекса, с течением времени количество пересеченных квадратов в общем уменьшается. После его введения эта тенденция усугубляется.

Еще одним критерием, позволяющим оценить возбудимость лабораторных животных, является вертикальная двигательная активность, представленная на рис. 9.7.

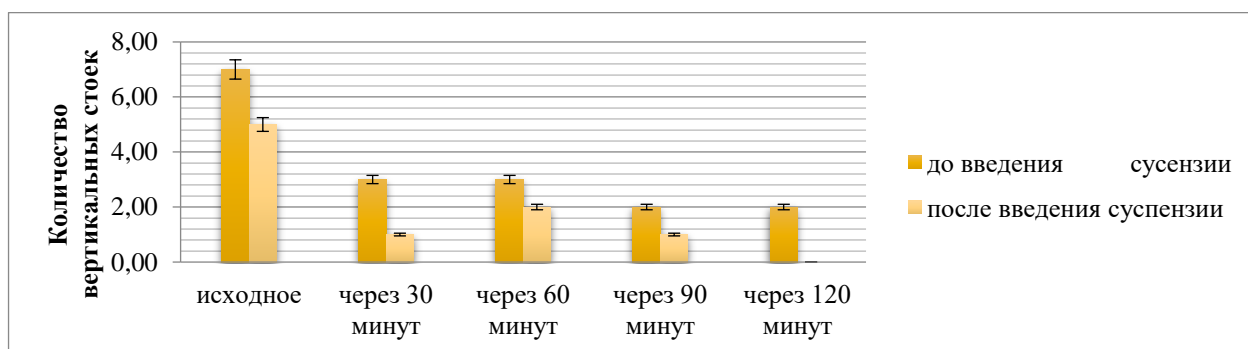


Рисунок 9.7 — Динамика количества вертикальных стоек у крыс

Очевидно, что по сравнению с исходными показателями вертикальная двигательная активность угнеталась во всей популяции. Динамика такого рода может свидетельствовать о наличии анксиоседативного эффекта исследуемого образца. Для оценки исследовательского поведения крыс, было зарегистрировано количество заглядываний в «норки» рис. 9.8.

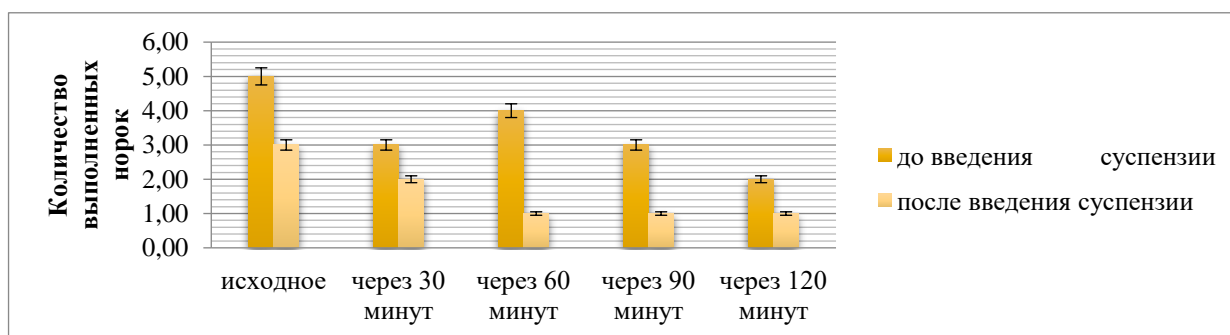


Рисунок 9.8 — Динамика количества обследованных «норок»

По данным графика можно судить о том, что количество обследованных «норок» у экспериментальных животных проявляется тенденция к снижению на фоне введённой суспензии, но незначительно.

Грумминг у животных — важный поведенческий акт, выполняющий ряд функций, включая уход за кожей и шерстью, терморегуляцию, распределение химических веществ по телу и т.д. Наряду с потягиваниями, зеванием и купанием, естественный грумминг относят к так называемой категории комфортного поведения. Помимо прямой биологической функции, грумминг часто используется как адаптивная реакция при боли, стрессе и т.д., у грызунов являясь специфической общепризнанной поведенческой реакцией на стресс. Интересно, что сильный стресс приводит к снижению двигательной активности животных в целом ряде тестов на фоне возросшего грумминга. То же касается и реакции дефекации. На рис. 9.9 представлены данные этого показателя.

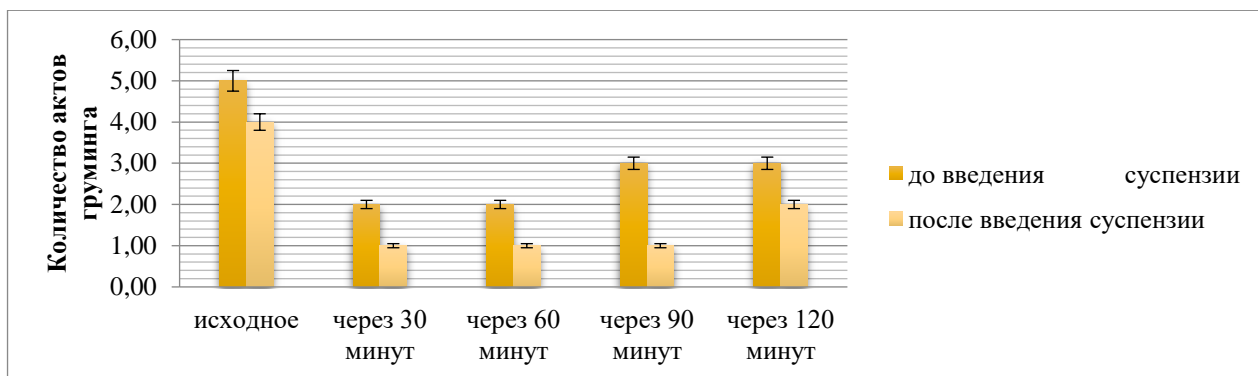


Рисунок 9.9 — Количество актов груминга

Исходя из этих данных можно сказать о том, что после введения образца количество актов груминга снижается, однако на 120-ой минуте эксперимента заметна положительная динамика.

Аналогичные данные получены при исследовании СВФ. После введения СВФ временные границы расширяются, тенденция к увеличению времени сохраняется. Тестирование через 2 часа показывает, что в первой и во второй экспериментальной группе время ухода с центрального круга практически одинаковое. До введения исследуемой СВФ, с течением времени количество пересеченных квадратов в общем уменьшается, это подтверждает снижение тревожности особей. После его введения эта тенденция усугубляется. По сравнению с исходными показателями вертикальная двигательная активность угнеталась во всей популяции, что может свидетельствовать о наличии анксиоседативного эффекта исследуемой СВФ. Исследовательское поведение крыс изучали по количеству заглядываний в «норки», количество обследованных «норок» у экспериментальных животных проявляется тенденция к снижению на фоне введённой СВФ, но незначительно. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что после введения образца СВФ количество актов груминга у животных снижается, а на 120-ой минуте эксперимента заметна положительная динамика.

Гистологическое исследование органов и тканей

При гистологическом исследовании органов и тканей у животных, получавших мультикомпонентный комплекс на основе дэбриса стволовых клеток и у животных, получавших СВФ, при изучении острой и хронической токсичности некробиотических и деструктивных изменений не выявлено. При исследовании сердца, легких, селезенки, желудка, печени, почек - патологических изменений не выявлено ни у одного животного. Весовые коэффициенты основных органов опытных животных не отличались от таковых у интактных.

Лабораторные показатели крови

Показатели лабораторных исследований до лечения экспериментального пародонтита у лабораторных животных, представленные в табл. 18 и на рис. 9.10, 9.11, свидетельствуют о том, что группы идентичны, а изменения, полученные в результате эксперимента — достоверны. Характер лейкоцитарной реакции указывает на то, что в 5–7 сутки у животных контрольной группы и исследуемой группы отмечалась умеренно выраженная воспалительная реакция (рис. 9.10). С 10 суток число нейтрофильных гранулоцитов снижалось и существенно не отличалось от нормы, оставаясь таким же к концу исследования. Состояние других ростков кроветворения по данным показателей периферической крови (эритроциты, тромбоциты) существенно не менялось.

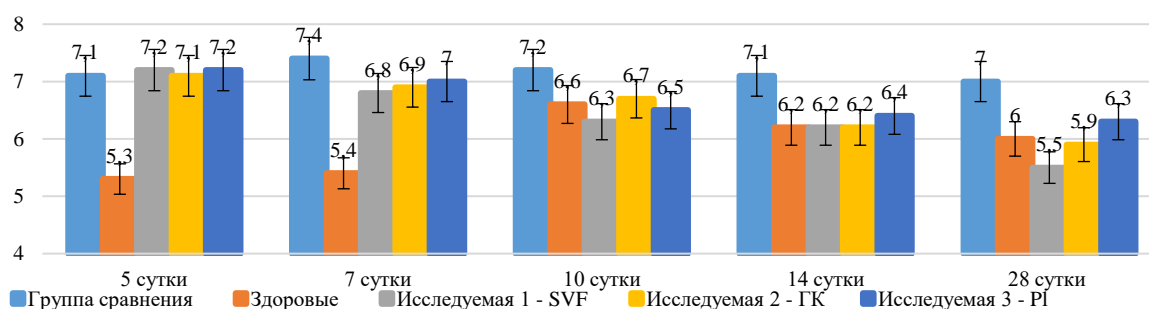


Рисунок 9.10 — Динамика содержания лейкоцитов в крови лабораторных животных, $10^9/л$

Таблица 18 — Гематологические показатели крови лабораторных животных
при лечении экспериментального пародонтита

Параметры	Сроки наблюдения, сутки	Исследуемая 1 группа - СВФ	Исследуемая 2 группа - ГК	Исследуемая 3 группа - РІ	Группа сравнения	Контрольная группа (здоровые)	р
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /л	5	7,21±0,87	7,13±1,01	7,21±0,69	7,13±1,24	5,32±0,91	*
	7	6,82±0,91	6,92±0,94	7,09±1,12	7,46±1,19	5,54±0,86	*
	10	6,35±0,82	6,72±0,83	6,53±1,05	7,24±1,31	6,63±0,92	*
	14	6,29±0,91	6,24±0,79	6,46±1,07	7,13±0,97	6,23±0,97	*
	28	5,52±0,88	5,19±0,91	6,39±0,94	7,01±0,88	6,01±0,96	*
Нейтрофилы 10 ⁹ /л	5	1,33±0,17	1,35±0,53	1,31±0,43	1,56±0,31	1,89±0,36	*
	7	1,52±0,18	1,32±0,48	1,27±0,39	1,48±0,42	1,78±0,29	*
	10	1,19±0,15	1,29±	1,23±0,41	1,28±0,27	1,64±0,28	*
	14	1,14±0,17	1,16±0,15	0,88±0,43	1,02±0,29	1,12±0,31	*
	28	1,11±0,18	1,12±0,17	1,14±0,39	1,04±0,38	1,15±0,35	*
Гемоглобин (HGB), г/л	5	135 ± 14	148 ± 19	135 ± 17	141 ± 21	142 ± 21	*
	7	135 ± 17	144 ± 21	136 ± 18	144 ± 19	144 ± 17	*
	10	136 ± 18	141 ± 19	141 ± 17	142 ± 18	143 ± 19	*
	14	148 ± 16	139 ± 17	146 ± 22	146 ± 21	147 ± 24	*
	28	141 ± 21	147 ± 21	148 ± 19	149 ± 23	148 ± 20	*
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /л	5	443 ± 46	361 ± 37	343 ± 48	501 ± 61	491 ± 54	*
	7	586 ± 53	377 ± 32	503 ± 39	478 ± 53	419 ± 61	*
	10	352 ± 43	367 ± 42	399 ± 46	507 ± 49	473 ± 48	*
	14	439 ± 48	483 ± 56	441 ± 51	488 ± 46	493 ± 53	*
	28	450 ± 47	392 ± 34	449 ± 46	479 ± 39	465 ± 48	*

Примечание: * — $p \leq 0,05$ (данные показателей достоверны). В таблице указаны полученные данные в виде $M \pm m$, где M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение.

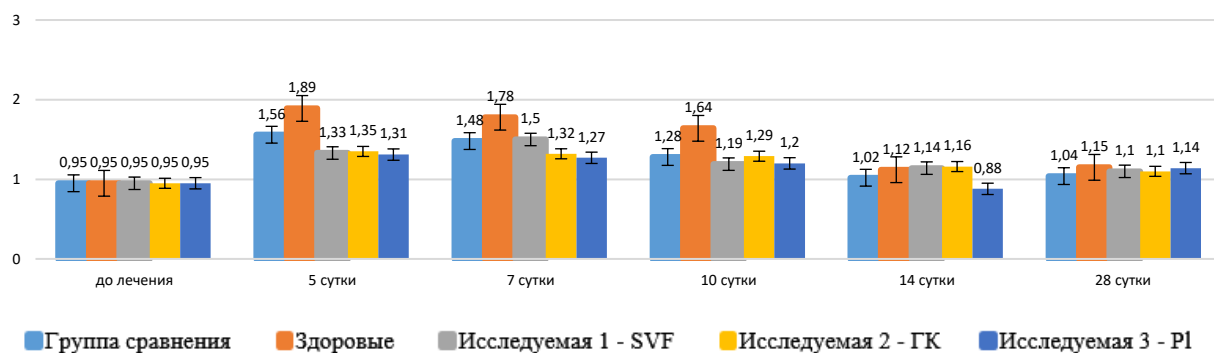


Рисунок 9.11 — Динамика количества нейтрофилов в крови лабораторных животных, $10^9/л$

В исследуемых группах экспериментальных животных активность воспалительного процесса была меньше. Наилучшие показатели отмечались при комплексной терапии с включением инъекций СВФ и инъекций гиалуроновой кислоты, что было выявлено уже на 7 сутки наблюдения после проведения инъекций (рис. 9.11).

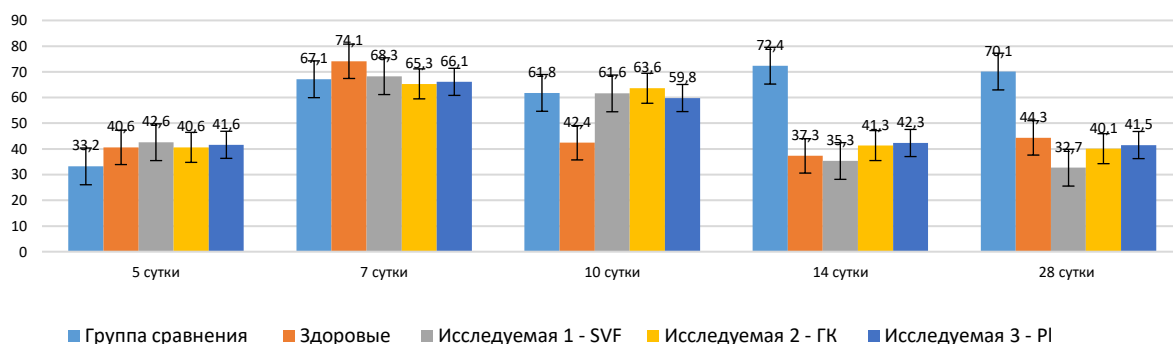


Рисунок 9.12 — Динамика содержания АлТ в крови лабораторных животных, Е/л

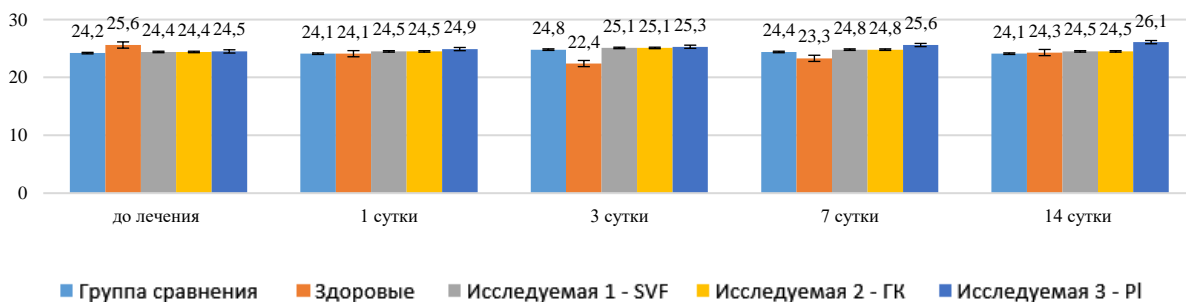


Рисунок 9.13 — Динамика содержания АсТ в крови лабораторных животных, Е/л

Уровень мочевины, билирубина, печеночных ферментов АЛТ и АСТ в крови лабораторных животных в исследуемой группе существенно не изменился (рис. 3.12, 3.13). Изменения уровня мочевины неспецифичны.

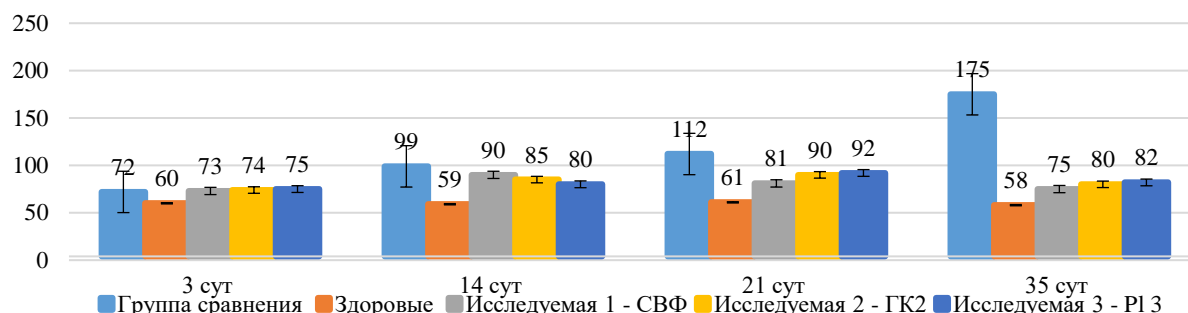


Рисунок 9.14 — Содержание гидроксипролина в сыворотке крови лабораторных животных, нг/мл

Снижение уровня гидроксипролина (рис. 9.14) и нормализация уровня костной щелочной фосфатазы (рис. 9.15) свидетельствует о торможении процессов остеокластической резорбции и восстановлении нормального костного ремоделирования. Так в исследуемой первой группе через 14 дней после лазерной операции и инъекций СВФ содержание гидроксипролина в сыворотке крови составило $90,02 \pm 3,41$, а на 21 сутки $81,13 \pm 2,98$, что на 9,1% и на 27,6% ниже соответствующих показателей группы сравнения. Применение биоревитализации также способствовало уменьшению уровня гидроксипролина в сыворотке крови животных: через 2 недели наблюдения показатель на 14,1% ниже, чем в группе сравнения, а на 21 сутки на 19,6% ниже аналогичного показателя в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Маркер остеобластических процессов «костная» щелочная фосфатаза была повышена в среднем, в 2,2 раза лучше в исследуемых группах, чем в группе сравнения, что говорит о полноценном ремоделировании костной ткани при использовании регенеративных технологий.

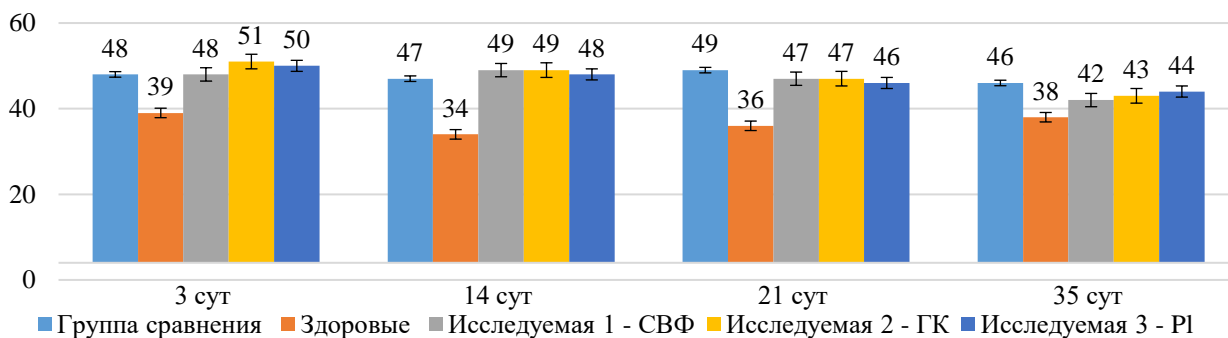


Рисунок 9.15 — Содержание костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови лабораторных животных, Е/л



Рисунок 9.16 — Буккальная цитограмма лабораторных животных на 14 сутки наблюдения

Буккальная цитограмма кроликов на 14 сутки наблюдения показывает увеличение содержания промежуточных клеток, что может быть косвенным подтверждением активации процессов регенерации (рис. 3.16).

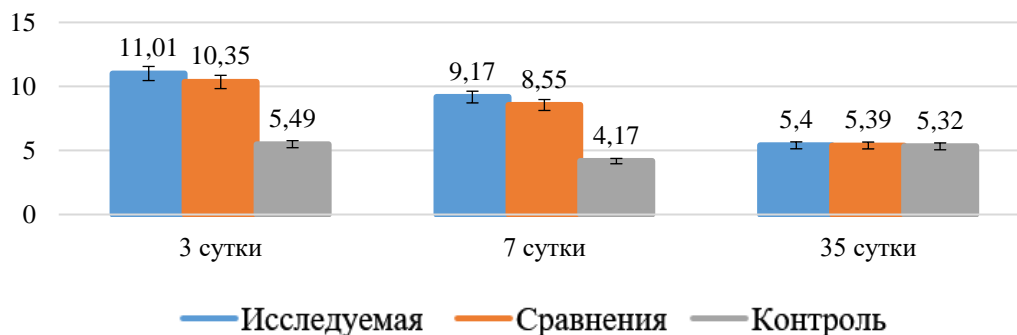


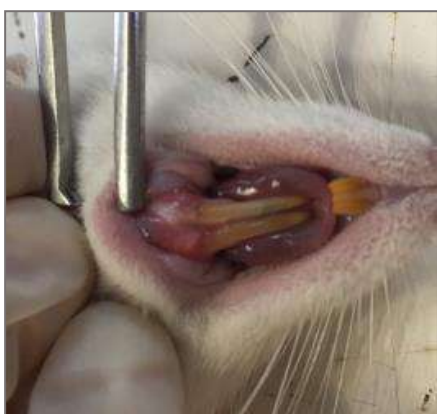
Рисунок 9.17 — Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови лабораторных животных, г/мл

Содержание индикатора воспаления С-реактивного белка в плазме крови снижалось, что также подтверждает купирование воспалительного процесса (рис. 3.17).

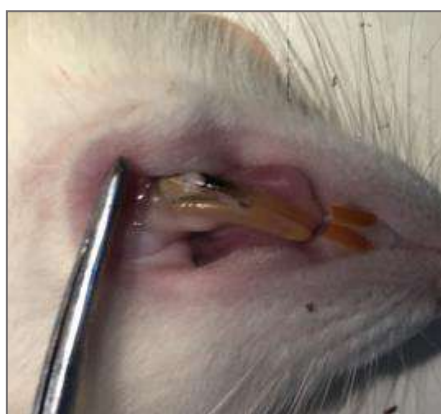
Таким образом, иммунологические показатели коррелировали с данными биохимического исследования и анализов крови, подтверждающими противовоспалительный эффект комплексной терапии.

9.2 Результаты исследования скорости формирования эпителиального прикрепления под воздействием мультикомпонентного комплекса на основе дегрива стволовых клеток на лабораторных животных

Клиническое наблюдение за животными показало, что при ежедневном смазывании «лазерного бинта» мультикомпонентным комплексом на основе дегрива стволовых клеток среднее время эпителизации раны в исследуемой группе составило 7 суток. В исследуемой группе наблюдалось быстрое уменьшение гиперемии, отека слизистой оболочки десны и выраженная эпителизация раны. В контрольной группе животных сроки ранозаживления были увеличены в 1,4 раза, эпителизация раны наступила на 10 сутки.



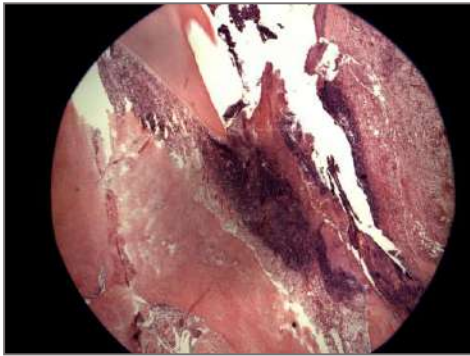
А



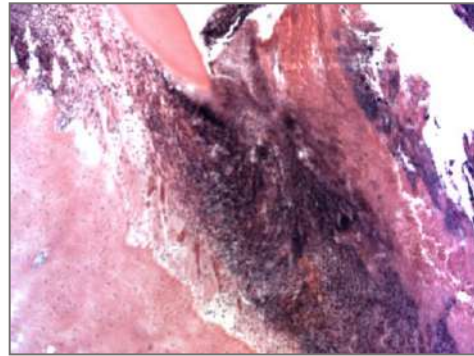
В

Рисунок 9.20 — Клиническая картина на 7 сутки наблюдения, лабораторное животное исследуемой группы (А). Клиническая картина на 10 сутки наблюдения, лабораторное животное контрольной группы В)

При гистологическом исследовании на третьи сутки наблюдения после проведения ЛД у животных контрольной группы в области проекции корня зуба определяются фокусы некроза мягких тканей с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией. Формируется лейкоцитарный вал (рис. 9.21).



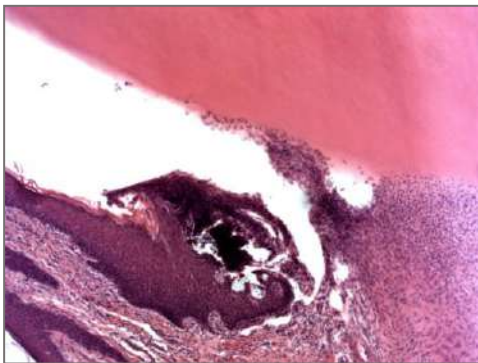
А



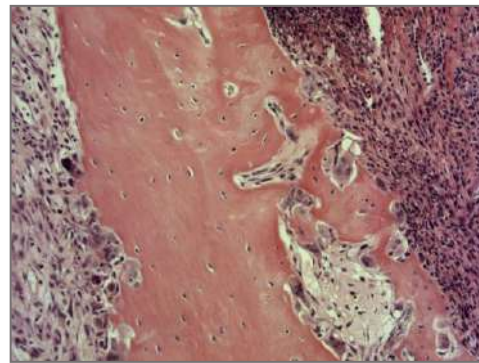
В

Рисунок 9.21 — Формирующийся лейкоцитарный вал на 3 сутки исследования у животных контрольной группы (А). Ув. 100. Костная ткань, лейкоцитарный вал и некроз в центре на 3 сутки исследования в контрольной группе (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В слизистой оболочке десны и в структурах связки также определяется умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация (рис. 9.22).



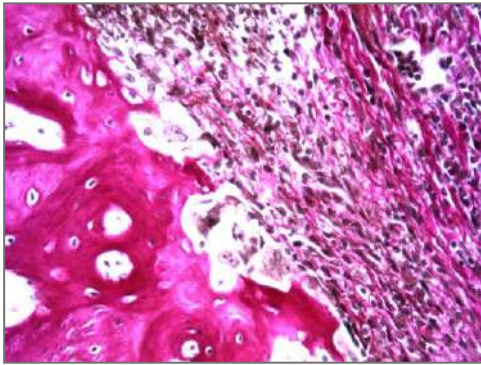
А



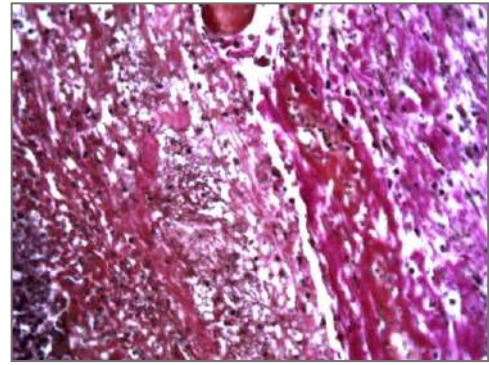
В

Рисунок 9.22 — Умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация в структурах связки (А). Ув. 100. Фокусы резорбции костного матрикса. Множественные остеокласты на поверхности костной альвеолы (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В области корня зуба и зубодесневого соединения на поверхности костной альвеолы определяются множественные остеокласты и фокусы резорбции костного матрикса (рис. 9.23). В костной альвеоле в участках функционально активных остеокластов определяются фокусы резорбции костного матрикса.



А



В

Рисунок 9.23 — Фокусы резорбции костного матрикса (А). Дистрофия волокнистых структур соединительной ткани (В). Ув. 400. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

При окраске по Вейгерту в области шейки зуба определяется некроз связочного аппарата, в перифокальной зоне ближе к коронке зуба — набухание коллагеновых волокон связочного аппарата и инфильтрация лимфоидными элементами.

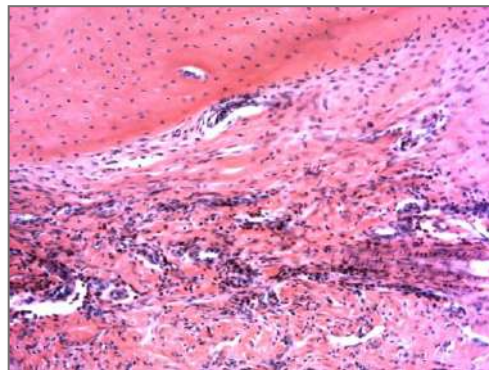
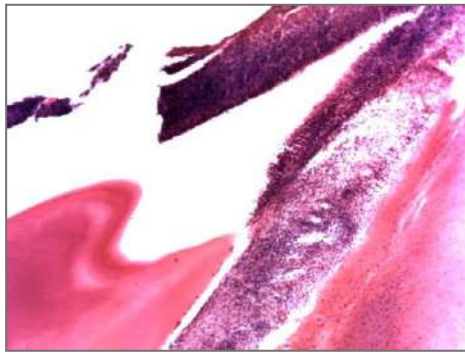
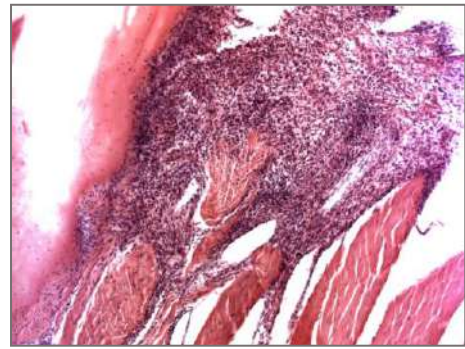


Рисунок 9.24 — Некроз связочного аппарат зуба с интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией на 3 сутки наблюдения в исследуемой группе. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

На третьи сутки эксперимента в исследуемой группе, где после ЛД применяли аппликации мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток, в области корня зуба определяется некроз связочного аппарата с интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией. Степень инфильтрации связки уменьшается в области зубодесневого соединения (рис. 9.24).



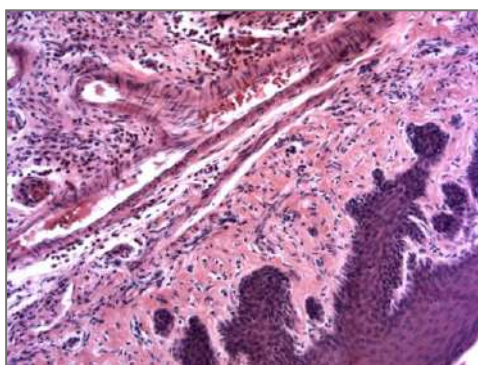
А



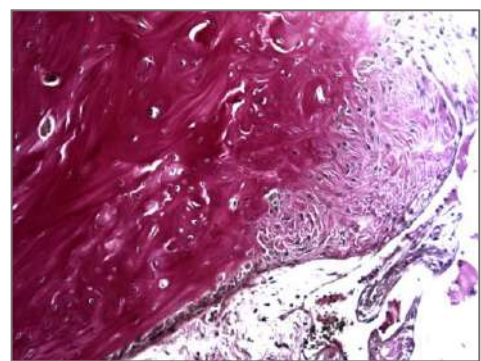
В

Рисунок 9.25 — Диффузная интенсивная лейкоцитарная инфильтрация перифокальных тканей на 3 сутки в исследуемой группе. Ув 100. Окраска гематоксилином и эозином

В мягких тканях пародонта и перифокальных тканях определяется диффузная интенсивная лейкоцитарная инфильтрация (рис. 9.25).



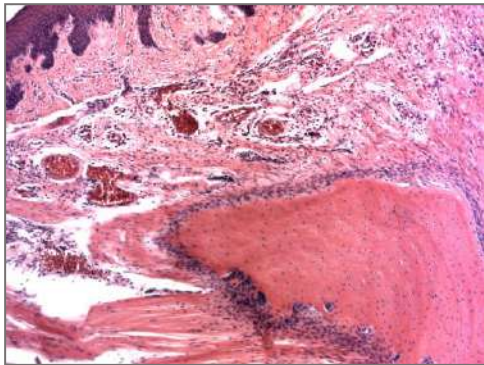
А



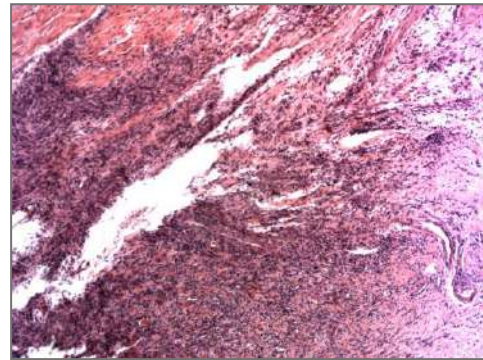
В

Рисунок 9.26 — Слизистая оболочка с подлежащими мягкими тканями на 5 сутки эксперимента в контрольной группе. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином (А). Очаговая деструкция структур связочного аппарата и фокusy резорбции костного матрикса. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону) (В)

В гистограммах контрольной группы на 5 сутки эксперимента в слизистой оболочке десны, в мягких тканях, в подслизистой определяется умеренно выраженная диффузная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (рис. 9.26 А). При окраске по Вейгерту в области зубодесневого соединения определяется очаговая деструкция структур связочного аппарата и фокусы резорбции костного матрикса (рис. 9.26 В).



А



В

Рисунок 9.27 — Зубодесневое соединение на 5 сутки в исследуемой группе (А). Ув. 200. Перифокальная зона (В). Ув. 400. Окраска гематоксилином и эозином

В исследуемой группе на 5 сутки в проекции корня зуба в тканях пародонта определяется интенсивная лейкоцитарная инфильтрация, выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, базальные отделы слизистой оболочки десны с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 9.27 А). В периферии костной альвеолы обнаруживается пролиферация клеток остеобластического ряда, при этом остеокласты единичны. В связочном аппарате умеренная лимфоидная инфильтрация, но в перифокальной зоне определяется значительное количество полнокровных сосудов с признаками капилляростаза (рис. 9.27 В). При окраске по Ван Гизон–Вейгерту в проекции корня зуба определяется грануляционная ткань, представленная волокнистыми структурами, клеточными элементами (функционально-активными фибробластами) и капиллярами синусоидного типа. (Некроз, выявленный на 3 сутки, разрешился грануляциями) (рис. 9.28).

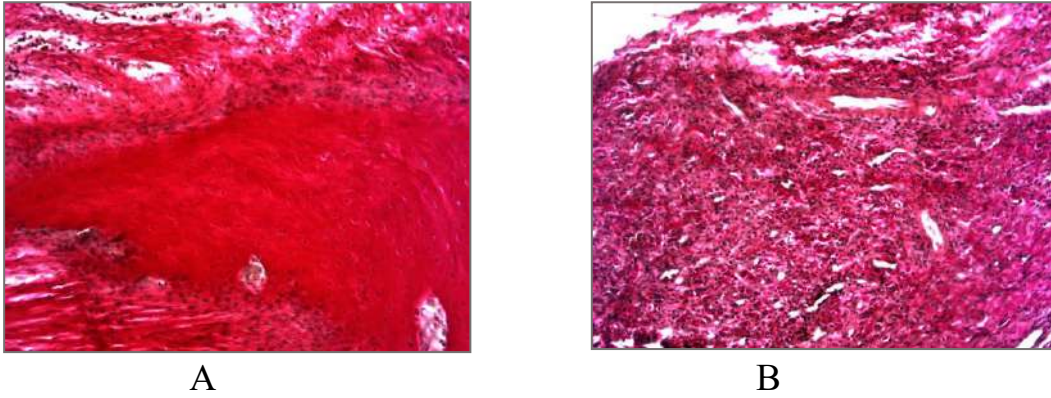


Рисунок 9.28 — Гистограмма на 5 сутки в исследуемой группе. Функционально-активные фибробласты и капилляры синусоидального типа в проекции корня зуба (А). Остеоциты в лакунах, остеобласты по периметру связочного аппарата (В). Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

На 7 сутки наблюдения в контрольной группе структурные изменения мягких тканей пародонта, связочного аппарата и фрагментов костной альвеолы аналогичны предыдущему сроку исследования (рис. 9.29).

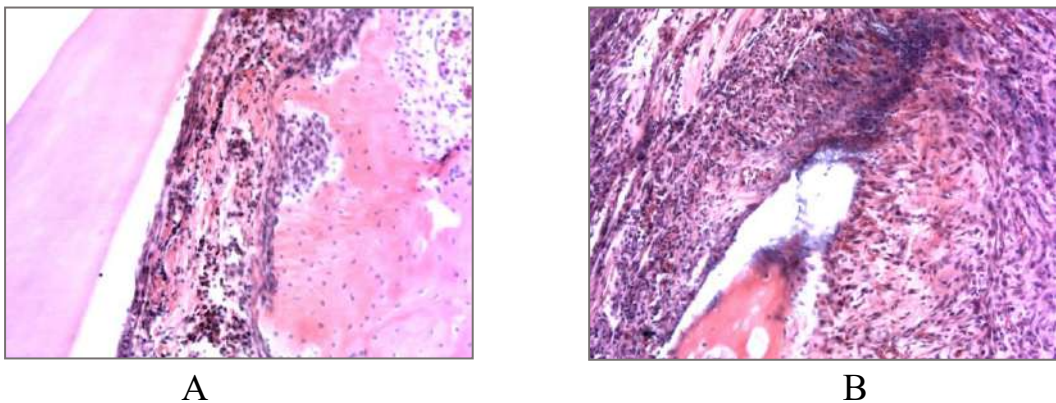


Рисунок 9.29 — Участок зуба, лейкоцитарная инфильтрация зубодесневого соединения, костные балки на 7 сутки исследования в контрольной группе (А). Резорбция кости (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании на 7 сутки эксперимента в исследуемой группе структурные изменения в мягких тканях пародонта аналогичны предыдущему сроку. В проекции корня зуба формируется грануляционная ткань с преобладанием клеточного компонента.

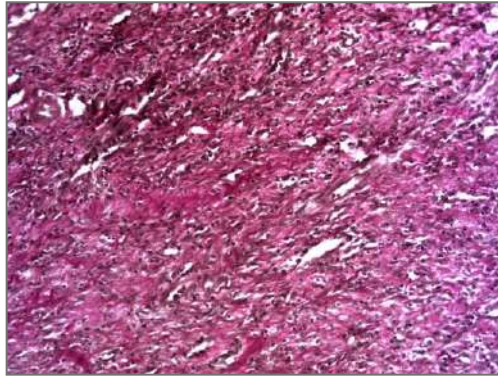


Рисунок 9.30 — Грануляционная ткань в проекции корня зуба на 7 сутки эксперимента в исследуемой группе. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

Определяются множественные фибробласты с признаками функциональной активности и в области грануляций коллагеновые волокна различной степени зрелости и толщины.

На 10 сутки эксперимента в контрольной группе срезы были неинформативны, а в исследуемой группе в области корня зуба определяется умеренная инфильтрация лимфоидными элементами мягких тканей и связочного аппарата. В проекции корня зуба грануляционная ткань. Связочный аппарат представлен молодыми коллагеновыми волокнами и функционально-активными фибробластами. Ближе к зубодесневому соединению и пришеечной области определяются более зрелые, толстые по диаметру коллагеновые волокна.

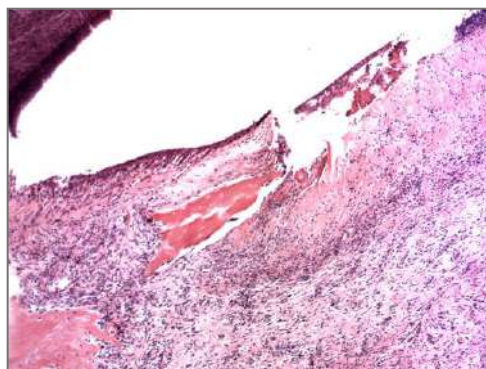


Рисунок 9.31 — Связочный аппарат на 10 сутки эксперимента в исследуемой группе представлен молодыми коллагеновыми волокнами и функционально-активными фибробластами. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

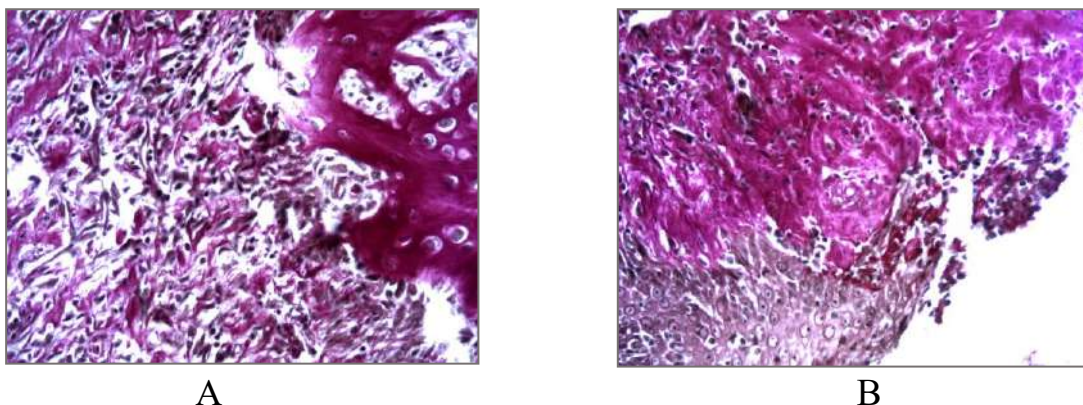


Рисунок 9.32 — Связочный аппарат на 10 сутки эксперимента представлен молодыми коллагеновыми волокнами и функционально-активными фибробластами (А). Умеренная инфильтрация лимфоидными элементами мягких тканей (В). Ув. 400. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

На 14 сутки эксперимента в контрольной группе в мягких тканях, в слизистой оболочке десны и структурах связки сохраняется лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием лимфоидных элементов, сосуды микроциркуляторного русла полнокровны. В костной альвеоле со стороны периоста определяются остеокласты.

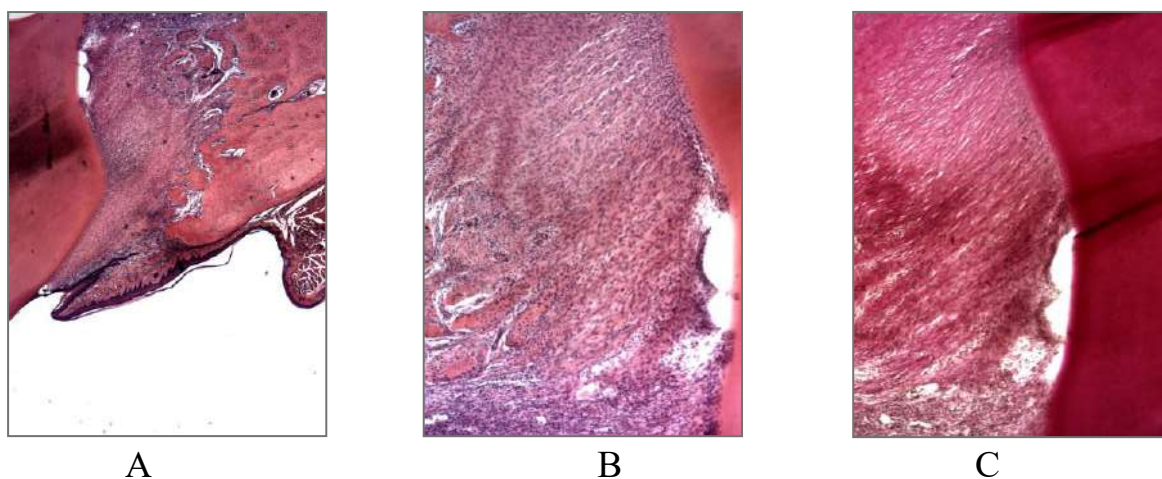


Рисунок 9.33 — Структура связочного аппарата и прилежащие ткани на 14 сутки эксперимента в контрольной группе (А). Лейкоцитарная инфильтрация связочного аппарата зуба (В). Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином. Лейкоцитарная инфильтрация связочного аппарата зуба на 14 сутки в контрольной группе. Ув. 100. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону) (С)

На 14 сутки эксперимента в исследуемой группе в мягких тканях и зубодесневом соединении определяется умеренная инфильтрация лимфоидными элементами с примесью небольшого числа эозинофильных лейкоцитов (рис. 9.34).

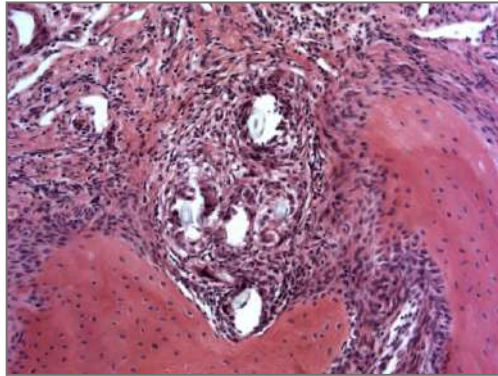
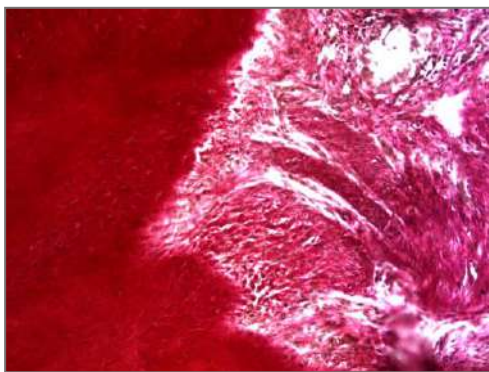
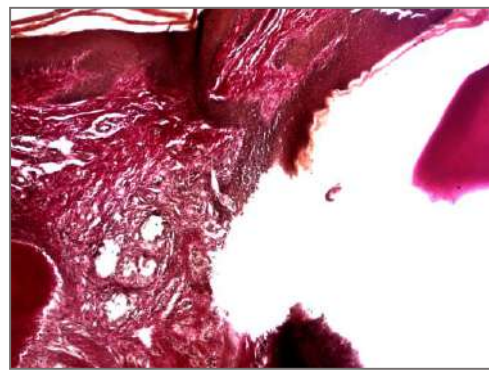


Рисунок 9.34 — Мягкие ткани пародонта, сформированное пародонтальное прикрепление, разрешение пародонтального абсцесса на 14 сутки в исследуемой группе. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

Формируется связочный аппарат, представленный зрелыми коллагеновыми волокнами (рис. 9.34). В ряде случаев обнаруживается замещение фокусов гнойного воспаления (абсцессов) соединительной тканью, в которой преобладают клетки макрофагального ряда и фибробласты (фаза разрешения абсцесса). В центре определяются макрофаги, пожирающие некротические процессы (рис. 9.35).



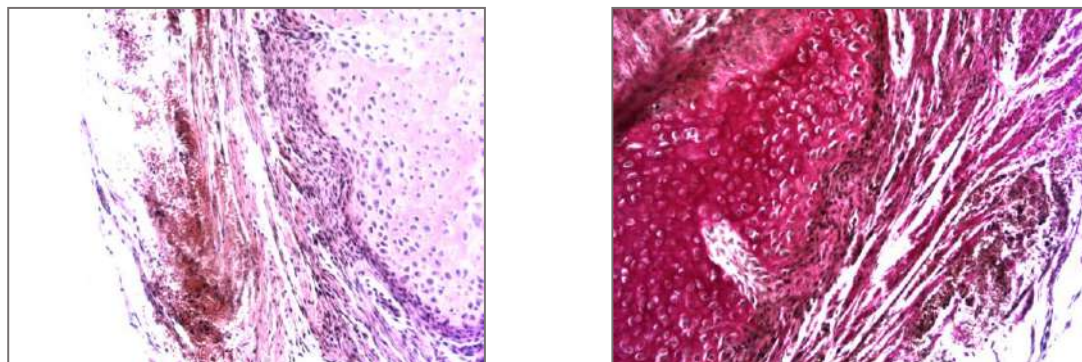
А



В

Рисунок 9.35 — Формирующийся связочный аппарат зуба представлен зрелыми коллагеновыми волокнами на 14 сутки в исследуемой группе (А). Ув. 200. Формирующаяся связка зубодесневого соединения (В). Ув. 100. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

На 21 день исследования в контрольной группе в структурах связочного аппарата определяется инфильтрация единичными лимфоидными элементами и фокусы кровоизлияния (рис. 9.36).



А

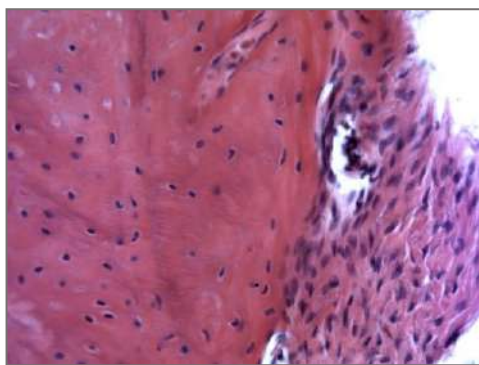
В

Рисунок 9.36 — Гистограмма на 21 сутки в контрольной группе. Связочный аппарат зуба. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином (А). Пролиферирующие остеобласты, коллагеновые волокна разной степени зрелости, контактирующие со структурами связки. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону) (В)

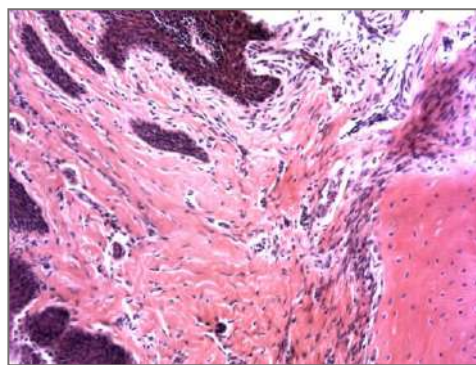
При окраске по Вейгерту со стороны периоста костной альвеолы определяются пролиферирующие остеобласты, коллагеновые волокна разной степени зрелости, контактирующие со структурами связки. Фокусов резорбции костной ткани не обнаружено (рис. 9.36).

На 35 сутки эксперимента в контрольной группе отмечается восстановление структур связочного аппарата (зубодесневого соединения), коллагеновые волокна разной степени зрелости, разнонаправленной ориентации (рис. 9.37).

При изучении микрофотографии на 35 сутки изменений костного матрикса структур костной альвеолы не обнаружено (рис. 9.38).



А



В

Рисунок 9.37 — Участок зубодесневого соединения на 35 сутки эксперимента в контрольной группе (А). Ув. 400. Связочный аппарат зуба, представленный коллагеновыми волокнами разной степени зрелости, разнонаправленной ориентации (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

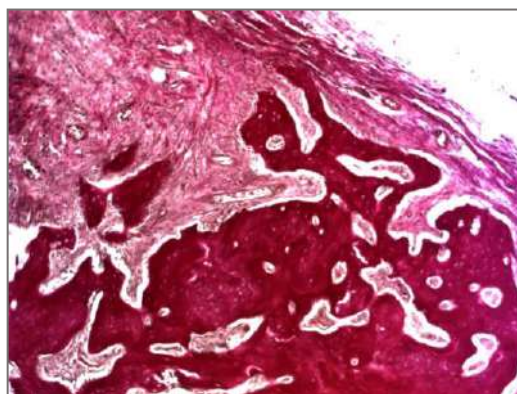
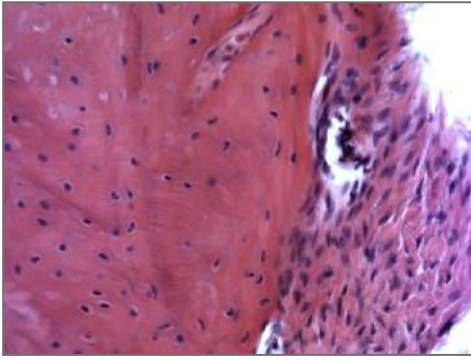
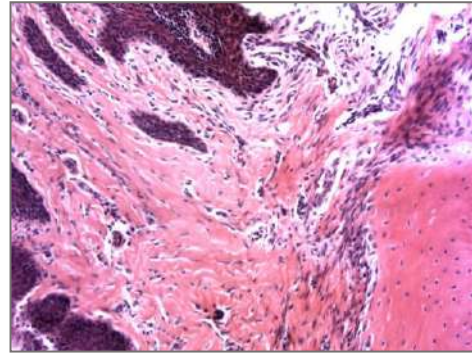


Рисунок 9.38 — Костная альвеола на 35 сутки эксперимента в контрольной группе. Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

В исследуемой группе, где после ЛД применялись аппликации мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток, на 35 сутки наблюдения в области корня зуба определяются структуры связочного аппарата, представленные зрелыми коллагеновыми волокнами с правильной ориентацией и клетками фибробластического ряда (рис. 9.39 А). Клетки воспалительного инфильтрата не определяются. Фокусов резорбции костного матрикса в данных участках не определяется (рис. 9.39 В).



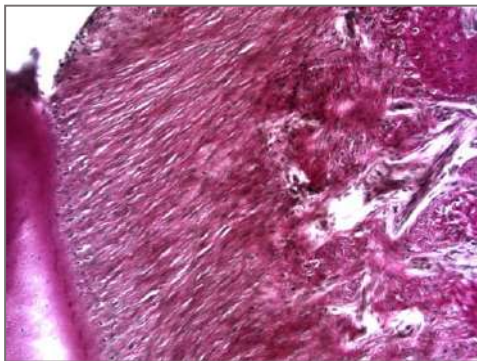
А



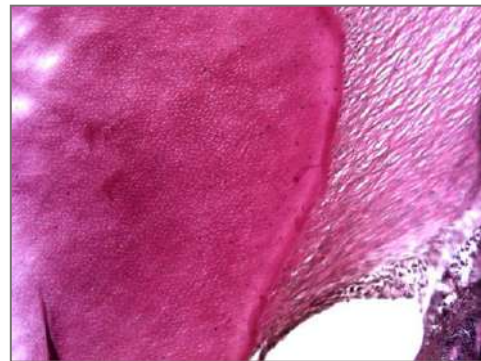
В

Рисунок 9.39 — Зрелые коллагеновые волокна в проекции корня зуба на 35 день исследования в исследуемой группе (А). Ув. 400. Связочный аппарат зуба (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В проекции шейки зуба, в слизистой десны и подслизистой определяется умеренная инфильтрация лимфоидными элементами, которая не распространяется на связочный аппарат (рис. 9.40).



А



В

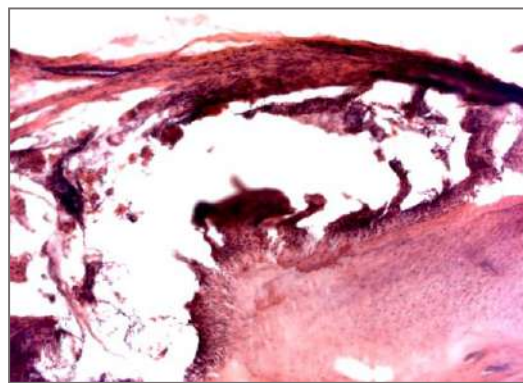
Рисунок 9.40 — Зубодесневое соединение на 35 сутки исследования. Умеренная инфильтрация подслизистой (А). Ув. 200. Зубодесневое соединение без структурных изменений (В). Ув. 200. Окраска кислым фуксином и пикриновой кислотой (по Ван Гизону)

9.3 Результаты исследования скорости формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления под воздействием инъекционного введения стромально-васкулярной фракции на лабораторных животных

Оценку эффективности применения инъекций СВФ на скорость формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления на экспериментальной модели пародонтита провели в сравнении с регенеративными методиками, разрешенными к применению в стоматологической практике.



А



В

Рисунок 9.41 — Обследование лабораторного животного на 28 сутки после моделирования экспериментального пародонтита. Клиническая картина (А). Морфологическое исследование (В). Очаговая деструкция волокнистых структур связочного аппарата (экспериментальный пародонтит). Ув. 40. Окраска гематоксилином и эозином

При гистологическом исследовании связочного аппарата зубов у кроликов с экспериментальным пародонтитом обнаруживается очаговая деструкция волокнистых структур связочного аппарата, в перифокальных участках пародонта выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла с капилляростазом и наличием сладж-комплексов. Также определяются очаговые круглоклеточные инфильтраты, представленные лимфоцитами, но признаки функциональной

активности фибробластов связочного аппарата носят очаговый характер, а изменений костного матрикса альвеол не определяется (рис. 9.41 В).

На 28 сутки развития клинической картины воспаления пародонта в условиях наркоза препаратами Ксила и Золетил-100 кроликам осуществлялась лазерная деконтаминация пародонтальных карманов (рис. 9.42 А). Операцию лабораторным животным проводили диодным лазером SiroLaser (Sirona) на мощности 2,8 Вт, оптоволокно 320 мкм, длина волны 980 нм. Затем животным исследуемых групп применяли регенеративные технологии. Животных группы сравнения оставляли для наблюдения.



А



В

Рисунок 9.42 — Лазерная деконтаминация пародонтальных карманов животному с экспериментальным пародонтитом проводится диодным лазером (А). Проведение инъекций СВФ экспериментальному животному на 4 сутки после лазерной деконтаминации (В)

Животным первой исследуемой группы на 4 сутки после процедуры ЛД проводили инъекции СВФ в 10 точках (рис. 9.42 В).

При динамическом наблюдении за кроликами этой группы отмечали значительное ускорение эпителизации лазерной раны. На 7 сутки после операции слизистая альвеолярных отростков бледно-розовая, гладкая, блестящая, по маргинальному краю фибриновый налет, заживление лазерной раны ускорено (рис. 9.43 А).



А

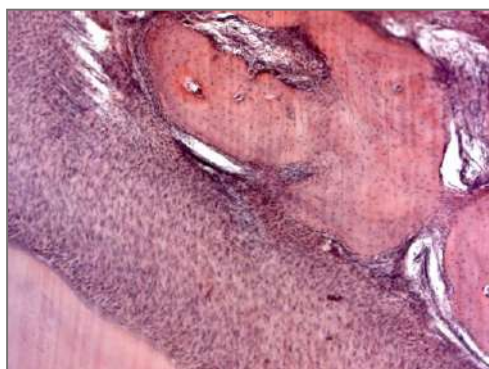


В

Рисунок 9.43 — Наблюдение за животными первой исследуемой группы после лазерной деконтаминации и введения СВФ. Клиническая картина на 7 сутки наблюдения (А) и на 28 сутки наблюдения (В)

На 28 сутки наблюдения десна бледно-розовая, гладкая, блестящая, плотно охватывает корни зубов животного, соответствует состоянию здоровой десны (рис. 9.43 В).

При морфологическом исследовании на 28 сутки наблюдаем полное восстановление связочного аппарата (зрелые коллагеновые волокна) и костной перегородки. Зубной сосочек представлен плотной волокнистой соединительной тканью (рис. 9.44).



А



В

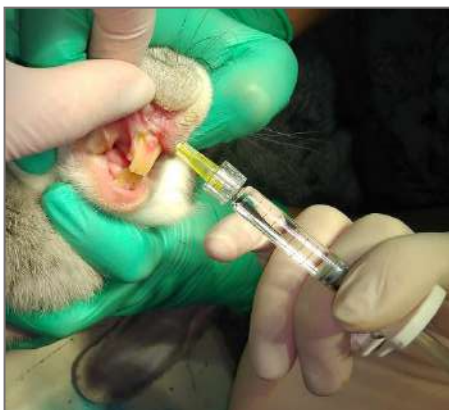
Рисунок 9.44 — Микрофотографии фрагмента зуба, связочного аппарата и фрагмента костной перегородки без структурных изменений на 28 сутки после ЛД и инъекции СВФ. Ув. 100. Окраска гематоксилин и эозин (А). Аналогичный участок фрагмента зуба, связочного аппарата и фрагмента костной перегородки кролика без структурных изменений на 28 сутки после ЛД и инъекций СВФ. Ув. 100. Окраска Ван-Гизон (В)

По данным КЛКТ на 28 сутки наблюдения в первой исследуемой группе определяется полное восстановление костной перегородки.



Рисунок 9.45 — КЛКТ животного первой исследуемой группы на 28 сутки комплексного лечения

Животным второй исследуемой группы на 3, 7, 14 сутки после процедуры ЛД проводили инъекции препарата гиалуроновой кислоты (нативная форма).



А



В

Рисунок 9.46 — Животные второй исследуемой группы. Проведение биоревитализации экспериментальному животному через 7 дней после ЛД (А). Клиническая картина на 28 сутки наблюдения после лазерной деконтаминации и биоревитализации (В)

При осмотре полости рта на 28 сутки десна бледно-розовая, гладкая, блестящая, хорошо увлажнена, по маргинальному краю плотно охватывает корни зубов, при зондировании не кровоточит (рис. 9.46 В).

Морфологическое исследование на 28 сутки продемонстрировало восстановление эпителиального прикрепления, но коллагеновые волокна периодонта - тонкие, незрелые (рис. 9.47).

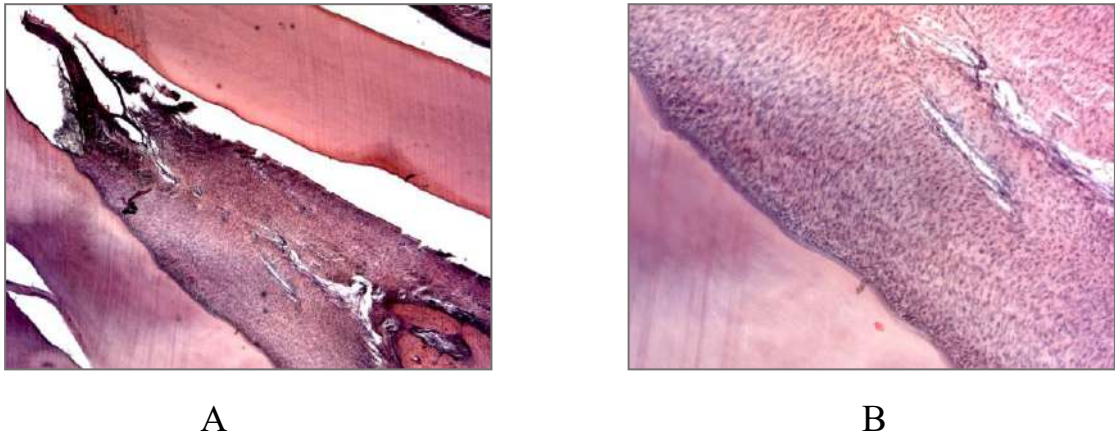


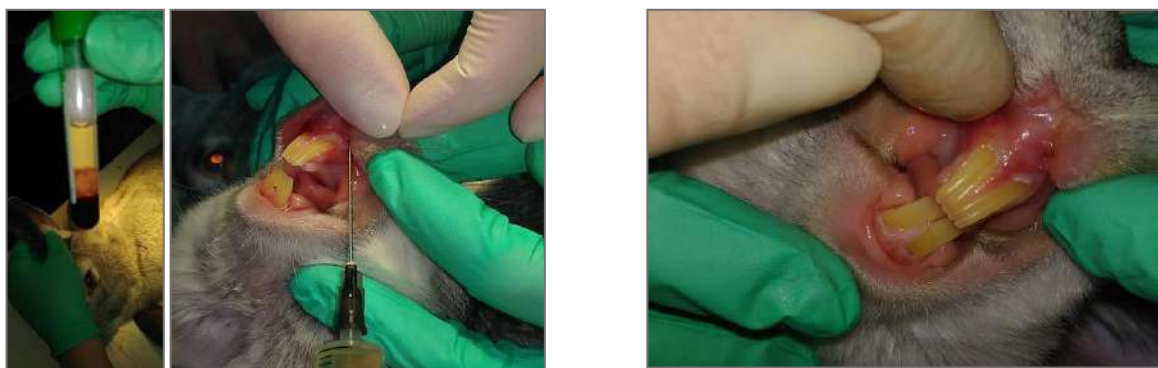
Рисунок 9.47 — Зубодесневое эпителиальное прикрепление кролика без структурных изменений на 28 сутки после LANAP и курса биоревитализации (А). Тонкие коллагеновые волокна правильной ориентации (В). Ув. 100. Окраска гематоксилин и эозин.



Рисунок 9.48 — КЛКТ животного второй исследуемой группы на 28 сутки комплексного лечения

Показатели денситометрии свидетельствуют о низкой плотности костной ткани - в 1,6 раза ниже по сравнению с первой исследуемой группой. Полноценное восстановление тканей пародонта наблюдается на 35 сутки.

Животным третьей исследуемой группы проводили инъекции обогащенной аутоплазмы на 7, 14, 21 сутки после операции (рис. 9.49).



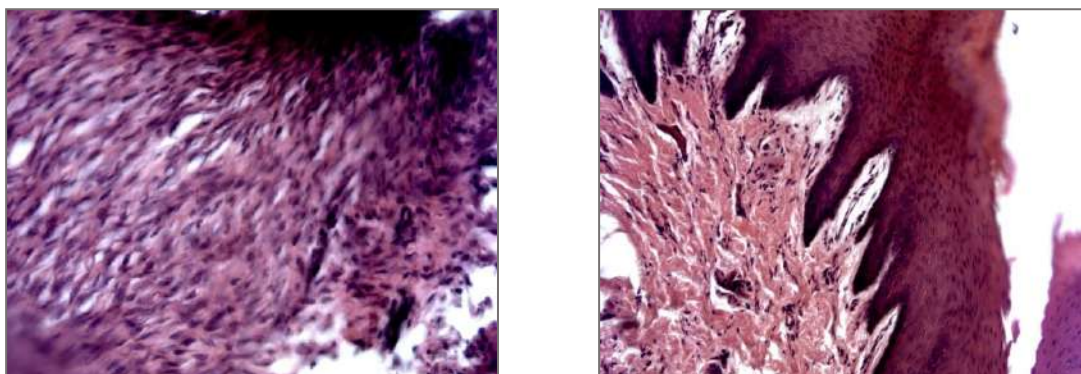
А

В

Рисунок 9.49 — Экспериментальные животные третьей исследуемой группы. Проведение инъекций обогащенной аутоплазмой через 7 дней после ЛД (А). Клиническая картина на 28 сутки после лазерной деконтаминации и инъекций обогащенной аутоплазмы (В)

При внешнем осмотре на 28 сутки десна альвеолярного отростка челюсти бледно-розовая, гладкая, блестящая, хорошо увлажнена, маргинальная десна плотно охватывает корни зубов (рис. 9.49 В).

При гистологическом исследовании костной альвеолы и связочного аппарата зуба кролика третьей исследуемой группы на 28 сутки после ЛД деструктивных изменений в костной ткани обнаружено не было. Связочный аппарат был представлен функционально активными фибробластами и продольно ориентированными коллагеновыми волокнами (рис. 9.50).



А

В

Рисунок 9.50 — Фрагмент связочного аппарата зуба кролика, представленный функционально-активными фибробластами и формируемыми коллагеновыми волокнами (А). Ув. 400. Слизистая десны в перифокальной области. Признаков воспаления не обнаружено (В). Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

В связочном аппарате преобладал клеточный компонент, что говорит об активной регенерации и функциональной активности фибробластов. В прилежащих мягких тканях пародонта и слизистой признаков воспаления не обнаружено (рис. 9.51).



Рисунок 9.51 — Фрагмент костной альвеолы в области корня зуба с частью связочного аппарата. Структурных изменений костного матрикса не обнаружено. Связка представлена функционально-активными фибробластами и формируемыми коллагеновыми волокнами. Ув. 100. Окраска гематоксилином и эозином

На срезе КЛКТ на 28 сутки исследования определяется формирующийся фрагмент костной перегородки (рис. 9.52). Полное восстановление тканей пародонта в этой группе произошло на 42 сутки наблюдения.

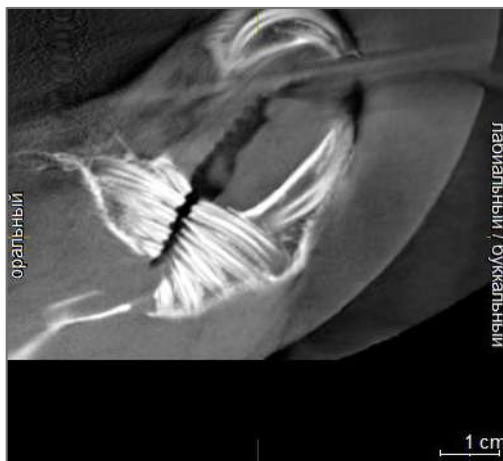


Рисунок 9.52 — КЛКТ животного третьей исследуемой группы на 28 сутки комплексного лечения. Определяется формирующийся фрагмент костной перегородки

Животных группы сравнения после лазерной деконтаминации оставляли для наблюдения (рис. 9.53 А). При осмотре на 28 сутки слизистая альвеолярного отростка пастозна, розовая, при зондировании не кровоточит (рис. 9.53 В).



А



В

Рисунок 9.53 — Животные группы сравнения. Лазерная деконтаминация пародонтальных карманов (А). Клиническая картина на 28 сутки наблюдения после лазерной деконтаминации (В)

На срезе КЛКТ на 28 сутки исследования определяется формирующийся фрагмент костной перегородки. Оптическая плотность межзубной костной перегородки минимальна (рис. 9.54).

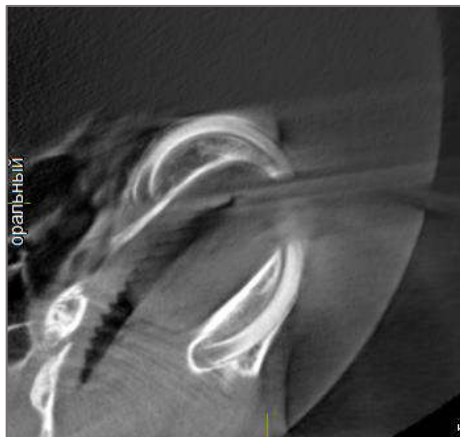


Рисунок 9.54 — КЛКТ животного группы сравнения на 28 сутки

При морфологическом исследовании на 42 сутки определяются признаки асептического воспаления: очаговое полнокровие, капилляростаз в сосудах связки, в мягких тканях пародонта - расширенные и полнокровные сосуды, инфильтрация единичными лимфоидными элементами.

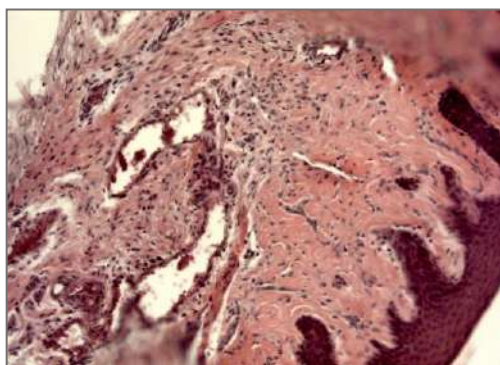


Рисунок 9.55 — Микрофотография. Связочный аппарат зуба на 42 день исследования в группе сравнения. Очаговое полнокровие и капилляростаз в сосудах связки, структуры костной альвеолы без изменений, в мягких тканях пародонта определяются расширенные и полнокровные сосуды, инфильтрация единичными лимфоидными элементами. Слизистая десны не изменена. Ув. 200. Окраска ГЭ

Очаговое расширение капилляров связочного аппарата зуба экспериментального животного сохраняется и на 49 день исследования (рис. 9.56).

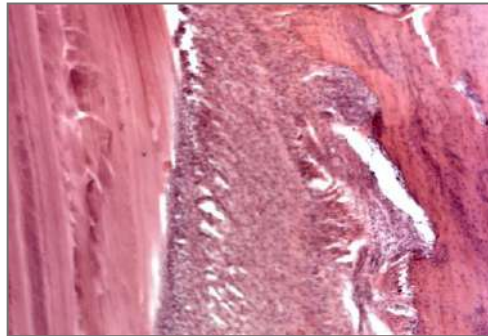
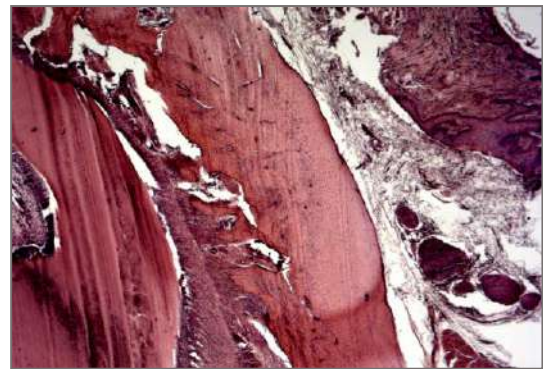


Рисунок 9.56 — Микрофотография. Очаговое расширение капилляров связочного аппарата в группе сравнения на 49 день эксперимента. Ув. 200. Окраска гематоксилином и эозином

Окончательное заживление лазерной раны и восстановление кости альвеолы происходило только к 63 дню наблюдения.



А



В

Рисунок 9.57 — 63 сутки наблюдения за животными группы сравнения. Клиническая картина (А). Микрофотография. Фрагмент зуба, связочный аппарат и фрагмент костной перегородки без структурных изменений (В). Ув. 100. Окраска ГЭ

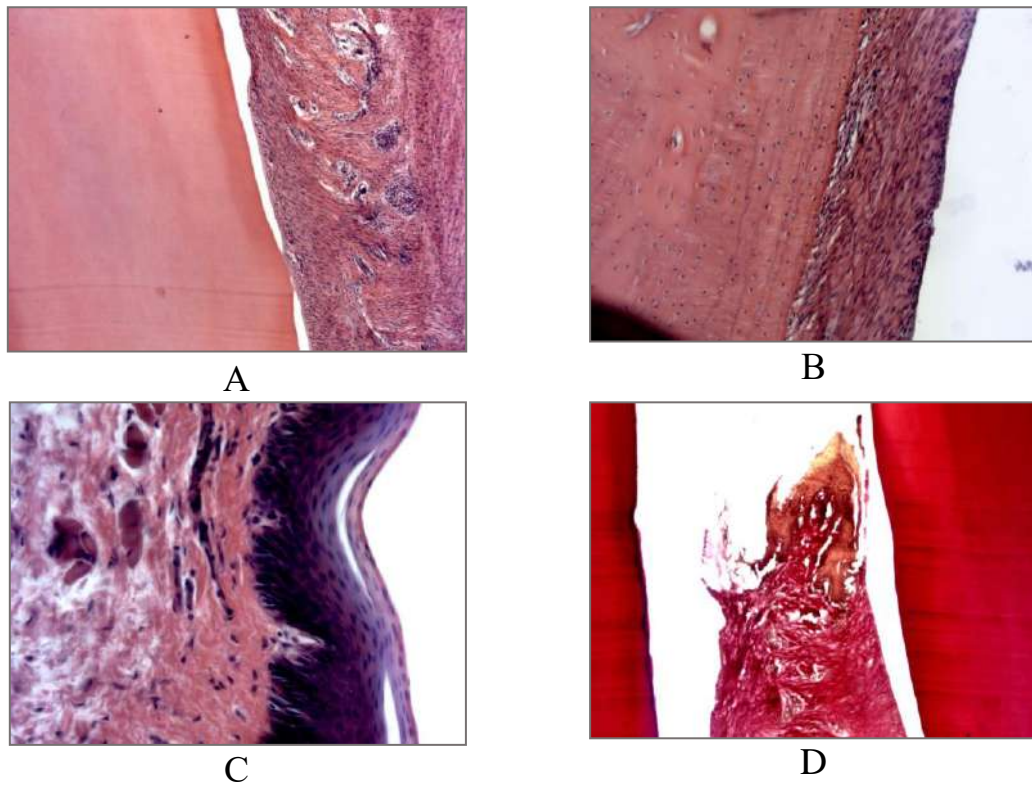


Рисунок 9.58 — Интактный пародонт кролика (А). Ув. 100. Граница костной альвеолы и связочного аппарата зуба без структурных изменений (В). Ув. 200. Слизистая десны с подлежащей подслизистой с перифокальными тканями (С). Ув. 400. Окраска гематоксилином и эозином. Межзубный сосочек здорового кролика представлен волокнистой соединительной тканью с проходящими сосудами (D). Ув. 100. Окраска Ван-Гизон

В контрольной группе (здоровые кролики) при гистологическом исследовании связочного аппарата зубодесневого соединения структурных изменений не обнаружено (рис. 9.58).

Таким образом, клинико-морфологические признаки, иммунологические показатели коррелировали с данными биохимического исследования, подтверждающими противовоспалительный эффект комплексной терапии. Результаты экспериментальных исследований показали, что применение клеточных технологий как в виде мезенхимальных стволовых клеток, так и в виде дебриса СК целесообразно и эффективно, увеличивает скорость регенерации пародонта и костного ремоделирования, что открывает широкие возможности их использования в инициальной и поддерживающей терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний пародонта среди населения мира, РФ не имеет тенденции к снижению. Передовым и перспективным направлением развития науки обозначены малоинвазивные регенеративные технологии с применением тканевой инженерии в пародонтологии.

Возможности биоинженерии пародонта широко описаны в литературе [174, 282, 372, 212]. Для тканевой инженерии ученые применяли: клеточные культуры фибробластов, аутологичный костный мозг, клеточные культуры мезенхимальных стволовых клеток, синтетические и натуральные факторы роста, тромбоцитарную массу, гликозаминогликаны.

Наиболее перспективными для применения в регенеративной пародонтологии являются мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани при липэктомии. Эти клетки являются альтернативой неспецифичным СК и обладают высокой способностью к дифференцировке в остеобласты, фибробласты, хондроциты. Второе направление — использование факторов роста - внеклеточных белков, регулирующих клеточную активность и являющихся микроокружением СК, влияющим на их дифференцировку. К ним относят морфогенетические белки, сигнальные молекулы, матрицу соединительной ткани, ГАГ [207, 265, 152, 300].

В диссертационном исследовании представлены результаты клинико-лабораторного исследования двух композиций для стимуляции регенерации тканей пародонта. Первое - мультикомпонентный комплекс на основе дебриса стволовых клеток человека после модификации интерферирующими РНК. Данный комплекс обладает паракринным эффектом, выделяет биологически активные вещества (факторы роста и цитокины, полученные из клеток, обогащен аминокислотами и витаминами), применяется в косметологии и дерматологии. Его использование может быть перспективно для регенерации тканей пародонта.

Другой препарат — стромально-васкулярная фракция, содержащая мультипотентные мезенхимальные стволовые аутоклетки, выделенные из жировой ткани. Подготовка фракции проводилась по запатентованной технологии. Применение СВФ может быть также использовано для восстановления зубодесневого эпителиального прикрепления и ускорения формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления.

Для оценки возможности применения данных методик в регенеративной пародонтологии потребовался объемный эксперимент на модели экспериментального пародонтита. В связи с тем, что полиэтиологичность и многофакторность развития пародонтита не была учтена ни в одной ранее предложенной модели экспериментального пародонтита, авторы создали собственную модель ЭП.

Уникальность авторской модели состоит в том, что мы принимаем во внимание несколько основополагающих патогенетических факторов: инфекционный (обсеменение 3-4 пародонтопатогенами), травматический (нарушение эпителиального прикрепления), местная ишемизация тканей.

В качестве экспериментальных животных для моделирования пародонтита наиболее оптимальными оказались кролики породы Советская Шиншилла и крысы линии Вистар. На основании клинических, рентгенологических и морфологических данных установлено, что в среднем через 4 недели у кроликов и через 3 недели у крыс формируется пародонтит, который через месяц от моделирования переходит в хроническую фазу.

На модели экспериментального пародонтита были продемонстрированы основные признаки различных фаз воспаления: альтерация, экссудация, пролиферация. При переходе к хроническому воспалительному процессу, в ткани нарастало количество остеокластов в 3,7 раза, что свидетельствует о начальном этапе резорбции костной ткани.

Динамике воспаления соответствовали системные реакции организма. В соответствии с описанными фазами изменялись цитокиновые реакции. Содержание

ИЛб увеличивается в 2,3 раза на 14 сутки, а концентрация ИФу повышалась в 10 раз.

О состоянии костного ремоделирования при экспериментальном пародонтите судили по маркерам остеобластических и остеокластических процессов. Нами выявлено, что по мере развития ЭП происходит увеличение концентрации гидроксипролина (маркера остеокластической резорбции) в 2,5 раза и снижение активности щелочной фосфатазы (маркер остеобластических процессов) в 2 раза.

Получена адекватная модель экспериментального пародонтита, которая позволила выявить клиничко-морфологические признаки заболевания, а также умеренные системные реакции в виде усиления продукции провоспалительных цитокинов и динамики маркеров костного ремоделирования, а также провести исследование эффективности новых технологий для лечения заболевания.

На следующем этапе эксперимента проведены доклинические исследования мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток с натуральными факторами роста. В соответствии с алгоритмом экспериментальных доклинических испытаний новых препаратов первоначально изучена безопасность, местное раздражающее и общее токсическое действие композиции. На экспериментальной модели пародонтита оценивали эффективность аппликации мультикомпонентного комплекса на основе дебриса стволовых клеток для эпителизации после проведения лазерной деконтаминации пародонтальных карманов. Аппликационное нанесение на лазерный бинт у 45 крыс исследуемой группы показало высокий ранозаживляющий эффект, среднее время эпителизации раны составило 7 суток. В группе сравнения эпителизация раны проходила в 1,4 раза дольше.

Лабораторные показатели коррелируют с клинической картиной и данными морфологического исследования. Снижение уровня гидроксипролина и нормализация уровня костной ЩФ свидетельствует о торможении процессов остеокластической резорбции в исследуемой группе, в то время как маркеры костного ремоделирования в группе сравнения более, чем в 2 раза отличаются от исследуемой группы и контроля. Стихание воспалительного процесса

подтверждается данными биохимического анализа крови, а также нормализацией уровня цитокинов –ИЛ 6.

На третьем этапе эксперимента проведены доклинические исследования СВФ, содержащей мезенхимальные стволовые аутоклетки жировой ткани, в соответствии с алгоритмом доклинических испытаний. Для оценки эффективности инъекций СВФ на скорость формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления на экспериментальной модели пародонтита провели сравнение с признанными регенеративными методиками на основании данных клинического, морфологического и иммунологического наблюдения.

Так, на 28 сутки развития клинической картины воспаления пародонта в условиях наркоза препаратами Ксила и Золетил-100 кроликам осуществлялась ЛД пародонтальных карманов. Затем животным исследуемых групп применяли регенеративные технологии. Животных группы сравнения оставляли для наблюдения.

Животным 1 исследуемой группы на 4 сутки после процедуры ЛД проводили инъекции СВФ в 10 точках. При динамическом наблюдении за кроликами этой группы отмечали значительное ускорение эпителизации лазерной раны. При морфологическом исследовании на 28 сутки наблюдаем полное восстановление связочного аппарата (зрелые коллагеновые волокна) и костной перегородки.

Животным 2 исследуемой группы на 3, 7, 14 сутки после процедуры ЛД проводили инъекции препарата Гиалуроновой кислоты. Морфологическое исследование на 28 сутки продемонстрировало восстановление эпителиального прикрепления, но коллагеновые волокна периодонта - тонкие, незрелые. Показатели денситометрии свидетельствуют о низкой плотности костной ткани - в 1,6 раза по сравнению с 1 исследуемой группой. Полноценное восстановление тканей пародонта наблюдается на 35 сутки.

Животным 3 исследуемой группы проводили инъекции обогащенной аутоплазмой. При морфологическом исследовании на 28 сутки периодонт представлен формирующимися коллагеновыми волокнами и функционально-активными фибробластами. На КЛКТ определяется формирующийся фрагмент

костной перегородки. Полное восстановление тканей пародонта происходит лишь на 42 сутки.

Животных группы сравнения после процедуры ЛД оставляли для наблюдения. Даже на 42 сутки при морфологическом исследовании определяются признаки асептического воспаления: очаговое полнокровие, капилляростаз в сосудах связки, в мягких тканях пародонта - расширенные и полнокровные сосуды, инфильтрация единичными лимфоидными элементами. Окончательное заживление лазерной раны и восстановление кости альвеолы происходило только к 63 дню наблюдения.

Маркеры остеокластических и остеобластических процессов продемонстрировали показатели, в среднем, в 2,2 раза лучше в исследуемых группах, чем в группе сравнения, что говорит о полноценном ремоделировании костной ткани при использовании регенеративных технологий. Буцкальная цитограмма на 14 сутки наблюдения показывает увеличение содержания промежуточных клеток, что может быть косвенным подтверждением активации процессов регенерации. Клинико-морфологические признаки, иммунологические показатели полностью коррелировали с данными биохимического исследования, подтверждающими противовоспалительный эффект комплексной терапии.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что применение клеточных технологий как в виде МСК, так и в виде дебриса СК целесообразно и эффективно, увеличивает скорость регенерации пародонта и костного ремоделирования, что открывает широкие возможности их использования в инициальной и поддерживающей терапии. Однако, действующие ограничения в соответствии с 180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах» не позволили нам полноценно провести клинические испытания препаратов на основе стволовых клеток. Для проведения дальнейших клинических исследований идет подготовка документов в Центральный Этический Комитет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Клинический блок нашей работы был посвящен сравнению актуальных и разрешенных регенеративных методик в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Исследование проведено на базе стоматологической клиники УГМУ. В проведенном исследовании приняли участие 592 пациента с диагнозом хронический пародонтит, K05.3 (МКБ-10) и 98 пациентов с диагнозом острый пародонтит (эндо-пародонтальное поражение, соответствует III стадии пародонтита по классификации EFP, 2018 г.). Все пациенты прошли полноценное стоматологическое обследование с индексной оценкой, цифровые рентгенологические исследования, компьютерную диагностику состояния тканей пародонта Florida Probe. Функциональные методы исследования включали лазерную доплеровскую флоуметрию для оценки микроциркуляции пародонта и компьютерную диагностику окклюзионных нарушений (T-scan 8)

Лабораторный мониторинг ротовой жидкости включал биохимические исследования, изучение цитокинового статуса, содержания ММР (маркеров распада соединительной ткани), хемокинов, а также цитоморфологию буккального эпителия совместно с отделом общей патологии ЦНИЛ УГМУ. В ходе проведенного исследования нами было изучено 24 лабораторных параметра РЖ и БЭ.

Социологическое исследование включало оценку приверженности к лечению (анкета РПА) (Атрушкевич В.Г. и соавт., 2018) и оценку качества жизни (специализированный валидированный опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья» (ОНП-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.) [1, 49, 95].

При первичном осмотре степень выраженности нарушения стоматологического здоровья подтверждалась данными высокими показателями индексной оценки, коррелировала с ухудшением микроциркуляции пародонта. Выявлены окклюзионные нарушения у 95% пациентов с пародонтитом легкой степени и у 99% пациентов с пародонтитом средней степени.

Локальные изменения оценивались по показателям секреторного иммунитета, цитокинового статуса РЖ, содержанию ММП у пациентов с ХГП различной тяжести. Наиболее выраженные изменения отмечались со стороны ИЛ-

4, концентрация которого у пациентов по мере прогрессирования ХП возрастала в 15-20 раз с ростом тяжести заболевания. Выявлено аналогичное нарастание концентрации ИЛ-6.

Клинико-диагностическая ценность ММП достаточно высока. Концентрация ММП-7 и ММП 12 повышается в 1,5 раза у пациентов с ХП в сравнении с контролем ($p=0,03$). Также выявлено увеличение коллагеназы-2 (ММП 8) в 2,7 раза ($p=0,01$). Именно этот фермент играет ключевую роль в деминерализации дентина, разрушая коллагеновые и неколлагеновые белки.

Таким образом, на основании ROC-анализа были выделены наиболее информативные лабораторные биомаркеры РЖ при ХП: ИЛ-4, 6, ММП-7, 8, 12. Прогностическая ценность достигает 91%.

При подсчете буккальных цитогрaмм было установлено, что у пациентов с ХП возрастает уровень цитоплазматических и кариологических аномалий. Одни из них являются реактивными, свойственными для воспалительно-репаративных процессов (двуядерные клетки, клетки с цитоплазматической вакуолью). Поскольку они имеют однонаправленные с активностью заболевания изменения, их можно считать маркерами тяжести ХП.

Характерно накопление цитогенетических аномалий (микроядра, протрузии ядра), повышение активности апоптоза (конденсированный хроматин, кариорексис, кариопикноз, апоптотические тельца), что отражает генотоксические эффекты, дегенеративно-дистрофические процессы в ядре, характерные для хронического воспаления.

Таким образом, наиболее чувствительными показателями диагностики стали клетки с деградацией ядра, а наиболее специфичными – клетки с микроядрами, протрузиями, апоптотическими тельцами. Наиболее высокую прогностическую ценность имеют индекс апоптоза, цитогенетический индекс

По данным анкетирования определяется низкая приверженность к лечению и требуется мотивация к диалогу, в то время как качество жизни пациентов значительно снижено, особенно по шкалам «физический дискомфорт», «психологический дискомфорт», «социальная нетрудоспособность».

Комплексное лечение ВЗП проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, составленными в соответствии с принципами доказательной медицины. Доминирующее место в деконтаминации ПК занимает кюретаж диодным лазером – малоинвазивная операция, проводимая с целью воздействия на пародонтопатогены, бактерицидной обработки поверхности цемента, дезэпителизации внутренней выстилки кармана. Регенеративные технологии актуальны на этапе инициальной и поддерживающей терапии комплексного многоэтапного лечения ВЗП.

Дизайн клинико-лабораторного исследования включал несколько этапов.

На 1 этапе проведено одноцентровое рандомизированное клинико-лабораторное контролируемое открытое исследование пациентов с легкой степенью тяжести хронического пародонтита.

С учетом назначаемых лечебных комплексов пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени (256) были рандомизированы в 4 группы наблюдения: три исследуемые группы и группа сравнения.

Пациентам 1 исследуемой группы после процедуры ЛД применяли коллагеновые пластины. Пациентам 2 исследуемой группы проводили инстилляцию геля ГК. В 3 исследуемой группе – геля с пептидами. Группу сравнения составили пациенты, которым в послеоперационном периоде назначали традиционный противовоспалительный препарат.

Оценку клинического состояния проводили многократно в течение года наблюдения после лазерной деконтаминации. Наблюдалось улучшение гигиенического состояния, уменьшение воспаления и кровоточивости десен во всех группах наблюдения. Однако наиболее выражена положительная динамика индексов во 2 и 3 исследуемых группах, где применялись инстилляционные препараты на основе ГК и пептидов.

Показатели ЛДФ, свидетельствующие о нормализации микроциркуляции и восстановлении стенок сосудов, подтверждают стабилизацию процесса в тканях пародонта. Наилучшие результаты лечения, по данным функциональной диагностики, также получены во 2 и 3 группах исследования.

Оценка уровня маркеров РЖ показывает нормализацию содержания ИЛ-4 и снижение уровня ММР, что указывает на замедление процессов остеокластической резорбции. Анализ буккальных цитограмм продемонстрировал активную регенерацию тканей.

Через 1 год после начала комплексного лечения во всех группах определялось улучшение КЖ. Наилучшие показатели были в группах с проведением инстилляций ГК и пептидов

Аналогичное клиничко-лабораторное исследование было проведено на 2 этапе пациентам с хроническим пародонтитом средней степени тяжести. Пациенты (336) были рандомизированы в 3 группы наблюдения: две исследуемые группы и группа сравнения. В 1 исследуемой группе после проведения процедуры ЛД проводили инъекции обогащенной аутоплазмы. Во 2 исследуемой группе после ЛД проводили инъекции ГК. Пациентам группы сравнения в послеоперационном периоде применяли аппликации традиционного противовоспалительного средства. Оценка состояния тканей пародонта проводили в контрольные сроки наблюдения.

Индексная оценка свидетельствует об улучшении гигиенического состояния, уменьшении воспаления, кровоточивости, стабилизации процесса во всех группах наблюдения. Наиболее выражена положительная динамика во 2 исследуемой группе, где применялась ГК. Показатели перфузии и шунтирования подтверждают улучшение микроциркуляции тканей пародонта.

Лабораторный мониторинг ротовой жидкости продемонстрировал улучшение секреторного иммунитета, нормализацию цитокинового статуса и замедление процессов протеолиза.

Особый интерес вызвали данные, полученные при изучении маркеров регенерации костной ткани ММР8. Наилучшие показатели регенерации тканей пародонта были получены в 1 подгруппе (возраст пациентов 30–45 лет), где после лазерной деконтаминации применялись инъекции гиалуроновой кислоты, а во 2 подгруппе (возраст пациентов 46–60 лет) наибольшую эффективность отметили после применения инъекций обогащенной аутоплазмой.

Анализ буккальных цитогрaмм показал снижение количества клеток с признаками кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса в 2,5 раза.

Во всех группах пациентов наблюдалось не только стабилизация клинического состояния, но и улучшение качества жизни по данным анкетирования через 1 год после начала комплексного пародонтологического лечения.

На 2 этапе также было проведено клинико-лабораторное исследование пациентам с эндо-пародонтальными поражениями. Ему предшествовал этап экспериментального исследования, с целью подбора инструмента для оптимальной механической обработки корневого канала при ЭПП.

Исследование эффективности различных систем для обработки корневых каналов на 36 образцах, изготовленных из свежеудаленных зубов, после инструментальной обработки различными эндодонтическими ротационными системами, медикаментозной и лазерной обработки в соответствии с протоколом и пломбированием методом вертикальной конденсации гуттаперчи с термостабильным силером проводилось с использованием операционного стоматологического микроскопа Carl Zeiss (Германия) и с использованием сканирующего электронного микроскопа JSM-6390LV фирмы Jeol на базе специализированной лаборатории Института геологии и геохимии УрО РАН (директор – академик РАН Вотьяков Сергей Леонидович). Изучались поперечные сечения корневых каналов с шагом 1,5 мм на разных увеличениях, подготовленные специальным образом.

Проведенное исследование показало хорошее качество обработки и obturации корневых каналов во всех исследуемых группах. Максимально агрессивной обработке и истончению стенок корневого канала подверглись образцы, обработанные реципрокальными системами. После применения ротационных систем 4 и 6 конусности анатомия корневых каналов максимально сохранена. Бальная оценка качества пломбирования после обработки различными машинными системами корневых каналов I типа по Вертуччи показала максимальную эффективность в группах образцов, где применялись системы ProTaper и Reciproc. В связи с тем, что при эндо-пародонтальном поражении

наиболее часто клиницистами осуществляется первичное эндодонтическое лечение, то выбор эндодонтического инструмента должен осуществляться на основании биоэквивалентного подхода: механическая обработка корневого канала малоинвазивная, максимальное сохранение анатомической формы корневого канала, проведенные нами исследования показали, что этому требованию максимально соответствуют ротационные системы 4 и 6 конусности. Системами выбора при эндо-пародонтальных поражениях являются реципрокальные инструменты.

Пациенты с ЭПП (K05.2) в соответствии с назначаемыми особенностями ведения в послеоперационном периоде были рандомизированы в 3 группы наблюдения: две исследуемых и группа сравнения. Пациентам первой исследуемой группы проводили ЛД, эндодонтическое лечение зубов, лазерную стерилизацию корневых каналов перед постоянным пломбированием и инъекции обогащенной аутоплазмы на 7 сутки наблюдения в линейной технике. Пациентам второй исследуемой группы проводили ЛД, эндодонтическое лечение зубов, лазерную стерилизацию корневых каналов перед постоянным пломбированием и инъекции геля ГК в технике биоревитализации. Группу сравнения составили пациенты, которым после ЛД проводили эндодонтическое лечение зубов, лазерную стерилизацию корневых каналов перед постоянным пломбированием (методика С.Л. Блашковой, 2020 г.).

Гиперемия и отечность тканей стали менее выраженными во всех группах исследования, наибольшая положительная динамика индексной оценки отмечалась в 1 и 2 исследуемых группах, где после эндодонтического лечения и ЛД применялись инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции нативной гиалуроновой кислоты. У пациентов всех групп через 1 месяц после проведенного комплексного лечения средним в 3,75 раза уменьшились показатели гигиенических индексов. При оценке индекса РМА через 1 месяц после ЛД выявлено достоверно значимое его снижение во всех группах на фоне проведенного комплексного лечения, в среднем, на 75%.

Также выявлено достоверно значимое уменьшение индекса КПИ — в 3,5 раза в исследуемой первой группе, в 3,7 раза во второй исследуемой группе, в 3,2 раза в группе сравнения. Динамика индекса кровоточивости межзубных сосочков (РВІ) свидетельствует об уменьшении кровоточивости на 72,5% в первой исследуемой группе, на 80% — во второй исследуемой группе. В группе сравнения индекс кровоточивости снизился на 68%. Эпителизация в исследуемой второй группе наступила на 5 день наблюдения, в исследуемой первой группе на 6 сутки, в группе сравнения — на 8-9 сутки.

Применение препарата гиалуроновой кислоты для инъекционного введения в технике трех шагов через 1 месяц наблюдения улучшило показатели функциональной диагностики в 1,3 раза. Инъекции обогащенной аутоплазмы улучшили аналогичные показатели в 1,2 раза. В контрольные сроки наблюдения 3, 6 месяцев достоверных отличий в показателях между исследуемыми и группой сравнения выявлено не было.

Нормализация содержания секреторного Ig А в ротовой жидкости происходила у пациентов всех групп в среднем на $72,3 \pm 2,18\%$, наилучшие показатели были отмечены во второй исследуемой группе. Лабораторный мониторинг содержания ИЛ-4 свидетельствует о нормализации его у пациентов всех групп, что подтверждает купирование воспалительного процесса. Наилучшие показатели, нормализацию с $57,1 \pm 2,92$ до $8,3 \pm 1,37$ и с $59,3 \pm 2,71$ до $6,7 \pm 0,89$ отмечали в первой и второй исследуемых группах, где после проведения эндодонтического лечения и лазерной деконтаминации проводили инъекции обогащенной аутоплазмы и биоревитализацию соответственно.

Снижение содержания в ротовой жидкости ММР 8, основного белка, участвующего в ремоделировании внеклеточного матрикса, во второй исследуемой группе с $20142,5 \pm 431,6$ до $6542,9 \pm 134,3$ (в 3 раза) и в первой исследуемой группе с $19424,3 \pm 395,3$ до $7832,2 \pm 187,1$ (в 2,5 раза) указывает на максимальное замедление процессов остеокластической резорбции.

Анализ мазков буккального эпителия показал уменьшение количества клеток с признаками кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса в первой исследуемой

группе на 62%, во второй исследуемой группе 71%, в группе сравнения на 58%. Полученные данные свидетельствуют об усилении регенеративных процессов, которые особенно выражены во второй исследуемой группе.

Таким образом, на основании индексной оценки тканей пародонта и методов функциональной диагностики выявлено, что клиническая ситуация стабилизировалась быстрее в исследуемых группах, что подтверждает противовоспалительное и ранозаживляющее действие предложенных инъекционных методик. В первой и второй исследуемых группах, где использовались инъекции обогащенной факторами роста аутоплазмы и инъекции нативной ГК, наблюдалось достоверное увеличение показателя шунтирования, что отражает усиление микроциркуляции. Нормализация показателей РЖ и анализ буккальных цитогрaмм в течение периода наблюдения свидетельствует об эффективности проводимого комплексного лечения, особенно в исследуемых первой и второй группах. При этом установлено, что быстрота изменения анализируемых показателей была выше в исследуемой второй группе по отношению к группе сравнения, что отражает взаимосвязь маркеров РЖ, активности воспалительного процесса в полости рта и стоматологического статуса пациентов.

Через 3 месяца после начала комплексного лечения во всех исследуемых группах и в группе сравнения определялось значительное улучшение КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем. Интегральный показатель качества жизни, обусловленного стоматологическим здоровьем, уменьшился исследуемой первой группе в 3,45 раза, в исследуемой второй группе в 3,92 раза по сравнению с интегральным показателем до лечения, в группе сравнения данный показатель уменьшился в 3,32 раза и соответствует высокому уровню качества жизни. Результаты оценки КЖ пациентов после проведенного комплексного лечения с использованием опросника OHIP-49-RU показали более высокие показатели в исследуемой первой и исследуемой второй группах, что подтверждает более высокую эффективность комплексной терапии в группах, где применялись

инъекции обогащенной аутоплазмы и инъекции гиалуроновой кислоты по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$).



Рисунок 10.1 — Включение полученных данных в клинические рекомендации (протоколы лечения) пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (* — вносимые автором изменения)

Таким образом, результаты многоэтапного экспериментального, клинико-лабораторного исследований убедительно продемонстрировали целесообразность и эффективность включения регенеративных технологий в комплексное лечение ВЗП. Восстановление эпителиального прикрепления, эффективная регенерация тканей пародонта, нормализация микроциркуляции являются залогом клинической стабилизации процесса.

ВЫВОДЫ

1. Создана адекватная, принципиально новая модель экспериментального пародонтита на лабораторных животных с учетом полиэтиологичности заболевания; состоятельность модели подтверждена лабораторными, морфологическими и рентгенологическими данными, а также биохимически и иммунологически.

2. Установлены основные закономерности восстановления тканей пародонта в эксперименте, разработаны и научно обоснованы направления персонализированного подхода к диагностике и лечению воспалительных заболеваний пародонта с применением регенеративных технологий.

3. Проведено сравнение морфоструктурных изменений поверхности дентина корней зубов под воздействием разных машинных эндодонтических инструментов у пациентов с эндо-пародонтальными поражениями. Наилучшие результаты получены при использовании ротационных систем с конусностью инструментов 4 и 6, что подтверждено методом сканирующей электронной микроскопии.

4. Разработан лабораторный алгоритм оценки реакций воспаления и регенерации пародонта, основанный на определении параметров ротовой жидкости и анализе буккальной цитограммы.

5. Оценена эффективность клинического применения препаратов для стимуляции регенерации после лазерного кюретажа пародонтальных карманов в комплексном лечении пациентов с хроническим пародонтитом различной степени тяжести.

6. Модернизирована схема комплексного лечения больных с эндо-пародонтальными поражениями с применением регенеративных технологий. Включение регенеративных технологий после лазерного кюретажа позволило достигнуть состояния стойкой ремиссии на протяжении одного года наблюдения и повысить качество жизни больных, в среднем в 3,2 раза.

7. Обоснована целесообразность применения аппликационных и инъекционных методик, предложен дифференцированный подход к выбору технологий стимуляции регенерации в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Применение инстилляций гиалуроновой кислоты и гелей на основе пептидов после лазерного кюретажа позволило снизить показатели индексной оценки (в 1,4 раза), доплеровской флоуметрии (в 1,7 раза), сроки эпителизации тканей пародонта (в 1,5 раза) в течение двух недель больных хроническим пародонтитом легкой степени. По данным показателей индексной оценки, лазерной доплеровской флоуметрии и качества жизни больных, установлено улучшение состояния пациентов при применении инъекций гиалуроновой кислоты и обогащенной аутоплазмы после лазерного кюретажа при лечении хронического пародонтита средней степени.

8. Усовершенствован алгоритм диагностики и комплексного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на основе лабораторного мониторинга и дифференцированного подхода к выбору регенеративных технологий.

9. Выявлена роль мультикомпонентной композиции на основе дэбриса стволовых клеток человека и стромально-васкулярной фракции, содержащей ММСК, в обеспечении стабильной регенерации тканей пародонта в эксперименте. Мультикомпонентный комплекс на основе дэбриса стволовых клеток человека безопасен для применения и ускоряет регенерацию тканей при аппликационном нанесении в комплексном лечении экспериментального пародонтита. СВФ безопасна для применения и ускоряет скорость формирования лазер-ассоциированного пародонтального прикрепления, что доказано в испытаниях на экспериментальной модели пародонтита на животных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении научных исследований на экспериментальной модели пародонтита легкой степени оптимально использование крыс линии Вистар. Для моделирования хронического пародонтита средней степени рекомендуется использовать кроликов породы Советская Шиншилла.

2. Сроки заживления операционной раны после проведения лазерного кюретажа (LANAP) диодным лазером с длиной волны 980 нм оптоволоконном 320 мкм сокращаются в среднем на 2-3 суток, если проводить её на мощности 2,8 Вт.

3. Для повышения эффективности эндодонтического лечения и минимизации осложнений его рекомендуется использование ротационных систем 4 и 6 конусности для механической обработки корневых каналов в комплексном лечении эндо-пародонтальных поражений.

4. При лечении больных хроническим пародонтитом легкой степени после лазерного кюретажа пародонтальных карманов целесообразно применение инстилляций гиалуроновой кислоты и гелей на основе пептидов. Для этого непосредственно после обработки пародонтального кармана лазером рекомендуется с помощью тупой канюли ввести препарат гиалуроновой кислоты или гель на основе пептидов в зону проведения операции, после чего пациенту рекомендуют не пить и не принимать пищу в течение 2 часов после вмешательства.

5. После лазерного кюретажа рекомендуется проводить биоревитализацию или инъекции обогащенной аутоплазмы в комплексном лечении пародонтита средней степени тяжести. Для пациентов в возрасте от 30 до 44 лет предпочтение следует отдавать инъекциям гиалуроновой кислоты. Пациентам в возрасте от 45 до 60 лет рекомендуется проводить инъекции обогащенной аутоплазмы. Для инъектирования указанных препаратов иглой G30, срезом иглы обращенной к кости, проводят введение стимулирующего регенерацию тканей пародонта препарата в область межзубного сосочка, по

маргинальному краю десны, по переходной складке в проекции корней зубов в объеме 0,05 мл на точку вкола, шаг 1-2 мм.

6. В схему комплексного лечения больных с эндо-пародонтальными поражениями после эндодонтического лечения и лазерного кюретажа пародонтальных карманов целесообразно включать инъекции гиалуроновой кислоты или инъекции обогащенной аутоплазмы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансферазы
АСТ	– аспарагинаминотрансферазы
ВЗП	– воспалительные заболевания пародонта
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГИ	– гигиенический индекс
ГК	– гиалуроновая кислота
ИК	– индекс кровоточивости
ЛД	– лазерная деконтаминация
КЖ	– качество жизни
КЛКТ	– конусно-лучевая компьютерная томография
КПУ	– индекс распространенности кариеса
ЛАКК	– лазерный анализатор капиллярного кровообращения
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия
ЛПС	– липополисахарид
ЛЭК	– локальный этический комитет
мкзв	– микрозиверт
СК	– стоматологическая клиника
МКБ 10	– международная классификация болезней 10-го пересмотра
ОАК	– общий анализ крови
ОПТГ	– ортопантограмма
ПГПР	– профессиональная гигиена полости рта
ПК	– пародонтальный карман
ППТ	– поддерживающая пародонтальная терапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПШ	– показатель шунтирования
СВФ	– стромально-васкулярная фракция
СК	– стволовая клетка
УГМУ	– Уральский государственный медицинский университет

ФРЭС	– фактор роста эндотелия сосудов
ХП	– хронический пародонтит
ХГПЛС	– хронический генерализованный пародонтит легкой степени
ХГПСС	– хронический генерализованный пародонтит средней степени
ЦНИЛ	– Центральная научно-исследовательская лаборатория
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭПП	– эндо-пародонтальное поражение
ADA	– Американская стоматологическая Ассоциация
ЕФР	– Европейская Федерация пародонтологии
HGB	– гемоглобин
LANAP	– laser associated new attachment procedure — лазер-ассоциированная процедура восстановления пародонтального прикрепления
ММР	– матриксная металлопротеиназа
PBI	– индекс кровоточивости межзубных сосочков
PI	– пародонтальный индекс А. Рассела
PLT	– тромбоциты
PMA	– папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
RBC	– эритроциты
RSD	– разрушение биопленки на поверхности корня
SRP	– скейлинг и сглаживание поверхности корня
WBC	– лейкоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Е.С. Лобода, Е.В. Косова [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25. - №3. – С. 217 – 223.
2. Актуальность использования современных методов лучевой диагностики при оказании стоматологической помощи пациентам детского возраста / М.А. Чибисова, И.А. Хоцевская, С.В. Гончарова [и др.] // Институт стоматологии. – 2017. - №1 (74). – С. 30 – 33.
3. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования / под ред. Каркищенко Н.Н. – М.: Издательство ВПК, 2007. – 320 с.
4. Анализ эффективности противовоспалительных зубных паст у пациентов с сахарным диабетом и хроническим генерализованным пародонтитом / Л.Ю. Орехова, Р.С. Мусаева, Е.С. Лобода [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25. - №1. – С. 47 – 53.
5. Антибактериальная эффективность ФДТ при лечении пародонтита / Е.К. Кречина, Н.В. Ефимова, И.Е. Гусева [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97. - № 6-2. – С. 44.
6. Барер Г. М. Терапевтическая стоматология: учебник. Часть 2. Болезни пародонта / Г.М. Барер – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2008 – 224 с.
7. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, Т.К. Хамраев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24. - №2. – С. 114 – 118.
8. Бачуринская И.Е. Состояние твердых тканей зубов и пародонта у стоматологических пациентов с явлениями галитоза / И.Е. Бачуринская, А.В. Цимбалистов, Г.Б. Шторина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - №1. – С. 54 – 55.
9. Биопленкообразующие бактерии в атеросклеротических бляшках у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим пародонтитом /

В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, М.В. Витович [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. - №2 (94). – С. 40 – 45.

10. Вольф Г. Ф. Пародонтология / Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак; пер. с нем.; под ред. проф. Г.М.Баррера. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 548 с.

11. Галеева З.Р. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологии эндодонта и пародонта / З.Р. Галеева // Эндодонтия today. -2012. - № 2. - С. 3–7

12. Гармонический анализ изображений в оценке морфологических изменений в костной ткани челюстей мини-свиней при нормальной и повышенной функциональной нагрузке / Н.К. Логинова, И.Е. Гусева, М.Ю. Житков [и др.] // Стоматология. – 2014. – Т. 93. - №5. – С. 9 – 12.

13. Герасимов А. Н. Доверительные границы к коэффициенту корреляции / А.Н. Герасимов, М.И. Шпитонков // Исследование операций (модели, системы, решения). – 2020. – Т. 6. – С. 61 – 69.

14. Грудянов А.И. Антибактериальный эффект иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов при хроническом генерализованном пародонтите / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин // Стоматология. – 2021. – Т. 100. - №4(97). – С. 16-19.

15. Грудянов А. И. Классификация заболеваний пародонта и периимплантных тканей (Евро-перио, 2018). Достоинства и недостатки / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко // Стоматология. – 2021. – Т. 100. - №2. – С. 76 – 85.

16. Грудянов А.И. Частота встречаемости эндодонто-пародонтальных поражений и информированность врачей об особенностях их диагностики и лечения / А.И. Грудянов, М.К. Макеева // Стоматология. – 2014. - № 3. – С. 11 – 14.

17. Денситометрия в динамике у пациентов с заболеваниями пародонта / Г.И. Ронь, Л.В. Уварова, Т.М. Еловицова [и др.] // Dental Magazine. —2016. - №5 (149). – С. 10 – 15.

18. Денситотометрия (денситометрия) на конусно-лучевом компьютерном томографе в динамическом наблюдении пациентов с

заболеваниями пародонта как инструмент выявления минеральной плотности костной ткани / Г.И. Ронь, Т.М. Еловикова, Л.В. Уварова [и др.] // Институт стоматологии. – 2015. - №1 (66). – С. 40 – 43.

19. Дерябин Е. И. Опыт использования Цифрана СТ для профилактики и лечения воспалительных осложнений после пародонтальных операций / Е. И. Дерябин, А. С. Емельянов, Ю. В. Легкомцева // Стоматолог-практик № 3. – 2011. – С. 75 – 77.

20. Динамика функционального состояния микроциркуляции при воспалительно-деструктивных заболеваниях полости рта на фоне местного лечения / И.В. Фирсова, А.В. Пройская, Ю.А. Македонова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. - №2 (62). – С. 30 – 34.

21. Дрожжина В. А. Анализ местных приобретенных факторов и рентгенологических исследований при диагностике локализованных воспалительных процессов в тканях пародонта / В.А. Дрожжина, М.А. Чибисова, Ю.С. Соснина // Пародонтология. – 2010. – Т. 15. - №4 (57). – С. 8 – 11.

22. Еловикова Т.М. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита / Т.М. Еловикова, Е.Ф. Гайсина, А.С. Приходкин // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. - №1. – С. 10 – 15.

23. Еловикова Т. М. Характеристика параметров анизотропного структурообразования в смешанной слюне у пациентов со сложной челюстной патологией и хроническим пародонтитом / Т. М. Еловикова, В.В. Карасева, А.С. Кощев // Бюллетень медицинской науки. – 2020. - №4 (20). – С. 16 – 19.

24. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Г.И. Ронь, Н.Д. Чернышева, А.А. Епишова [и др.]. – Екатеринбург: Издательство УГМУ. – 2017. – 150 с.

25. Зорян Е.В. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.В. Зорян, С.А. Рабинович // Российская стоматология. – 2016. - Том 9. - № 3. – С. 42 – 48.

26. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительным

заболеваниями пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко, О.В. Калюжин [и др.] // Стоматология для всех. – 2021. - №4(97). – С 16 – 20.

27. Изучение патоморфологических изменений тканей десны при лечении хронических воспалительных и воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта с использованием регенеративного метода Plasmolifting™. Часть I / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, Д.Э. Цыплаков [и др.] // Пародонтология. – 2014. – Т.19. - №4 (73). – С. 54 – 58.

28. Инновационные технологии в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта / Г. И. Ронь, Т. М. Еловицова, И. С. Герасимович [и др.]. – Екатеринбург: УГМА. – 2011. – 278 с.

29. Ирригация системы корневых каналов/ Л.М. Лукиных, Н.В. Тиунова, Л.И. Егорова [и др.]. – Нижний Новгород: Издательство НГМА. – 2014. – 36 с.

30. Использование средств на основе бактериофагов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта / Е. А. Волков, В. В. Никитин, Г. С. Пашкова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. - № 5. – С. 17 – 22.

31. Исследование активности холинэстеразы в смешанной слюне пациентов с соматической патологией / О.О. Янушевич, Н.Е. Духовская, И.Г. Островская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. - №4. – С. 212 – 215.

32. Исследование молекулярных механизмов репаративно-регенеративных процессов в ране при стимуляции хитозаном / А.П. Ведяева, Н.В. Булкина, П.В. Иванов [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. - №4 (85). – С. 35 – 39.

33. К вопросу о систематизации и классификациях заболеваний пародонта: бесконечные дискуссии в науке и практике / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2020. - №3. – С. 178 – 184.

34. Клинико-инструментальные взаимосвязи показателей суточного мониторинга артериального давления и регионального кровотока при

заболеваниях пародонта. Часть 2 / О.О. Янушевич, Ю.А. Васюк, С.Д. Арутюнов [и др.] // Российская стоматология. – 2019. – Т. 12. - №1. – С. 3 – 8.

35. Клинико-лабораторная характеристика слизистой оболочки полости рта при пародонтите / В.В. Базарный, Л.Г. Полушина, Е.А. Семенцова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. - №9. – С. 518.

36. Клинико-лабораторное изучение эффективности применения бактериофагов в пародонтологии / А.И. Грудянов, О.А. Фролова, К.Е. Исаджанян [и др.] // Стоматология для всех. – 2017. - №3. – С. 34 – 39.

37. Клинико-лабораторный анализ эффективности применения противовоспалительных зубных паст у больных гингивитом / Т. М. Еловикова, Е.Ю. Ермишина, С.Н. Саблина [и др.] // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2020. - №4. – С. 47 – 50.

38. Клинико-морфометрические результаты комплексного лечения гипертрофического гингивита при дистальном глубоком прикусе у подростков / О.Н. Рисованная, С.И. Рисованный, И.Ю. Майчуб [и др.]// Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. - №4 (159). – С. 102 – 106.

39. Клиническая и молекулярно-генетическая оценка эффективности применения бактериофагов в комплексном лечении заболеваний пародонта / Б.В. Трифонов, А.В. Цимбалистов, Е.Г. Денисова [и др.] // Стоматология для всех. – 2015. – № 3. – С. 12 – 15.

40. Клиническая оценка результатов комплексного применения сульфидных минеральных вод, «Мелаксена» и фитококтейля «FK-RS» для иммунной коррекции хронических гингивитов / З.К. Козырева, С.Н. Гонтарев, К.М. Козырев [и др.] // Институт Стоматологии. – 2017. – № 74(1). – С. 67 – 69.

41. Ковалевский А.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (часть I)/ А.М. Ковалевский, В.А. Ковалевский// Институт стоматологии. – 2018. - №1 (78). – С. 88 – 91.

42. Козлов С. В. Стоматологическая реабилитация пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области / С. В. Козлов, В.Н. Николенко,

Е.В. Кочурова // Форум практикующих стоматологов. – 2014. - №3 (15). – С. 28 – 31.

43. Комплексное лечение хронического генерализованного гингивита с использованием минералотерапии / Л.Е. Леонова, Г.А. Павлова, Л.В. Омарова [и др.] // Стоматология. – 2015. – Т. 94. - №2. – С. 10 – 12.

44. Компьютерная капилляроскопия в оценке микроциркуляции в тканях пародонта при его воспалительных заболеваниях / Е.К. Кречина, Т.Н. Смирнова, И.Е. Гусева [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97. - № 6-2. – С. 65.

45. Копытов А.А. Планиметрическая оценка зубодесневой борозды (пародонтального кармана) / А.А. Копытов, А.В. Цимбалистов // Стоматология славянских государств. Сборник трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции. Под. Ред. А.В. Цимбалистова. Издательство ИД «Белгород». – 2015. – С. 158 – 162.

46. Копытов А.А. «Подвижность зубов» и «устойчивость зубов» как клинические характеристики, имеющие различную физическую природу / А.А. Копытов, А.В. Цимбалистов // Стоматология. – 2016. - № 96 (6 – 2). – С. 60 – 61.

47. Кречина Е.К. Современные подходы к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта / Е.К. Кречина, Т.Н. Смирнова // Стоматология. – 2017. – Т.96. - №1. – С. 28 – 32.

48. Лазерные технологии в стоматологии / Ю. А. Дорогокуля, И.Ф. Попкова, В.М. Гринин [и др.] // Стоматолог. - № 5. – 2006. – С. 13 – 20.

49. Либик Т.В. Мукопародонтальные поражения: совершенствование ортопедического стоматологического лечения с учетом исходных показателей здоровья полости рта пациентов / Т.В. Либик, О.С. Гилева, Е.А. Куклина и др. // Стоматология. – 2021. – Т. 100. - № 6-2. – С. 22 – 28.

50. Лукиных Л.М. Комплексное лечение хронического пародонтита легкой степени / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2015. - № 51. – С. 54 – 56.

51. Лукиных Л.М. Физиотерапия в практике терапевтической стоматологии / Л.М. Лукиных, О.А. Успенская, Е.А. Шевченко. – Нижний Новгород: Издательство НГМА. – 2014. – 52 с.

52. Лукиных Л.М. Чтение рентгенограмм зубов и челюстей в различные возрастные периоды в норме и при патологии / Л.М. Лукиных, О.А. Успенская. – Нижний Новгород: Издательство НГМА. – 2014. – 44 с.

53. Лучевая семиотика одонтогенных кист челюстей, связанных с нарушением дифференцировки тканей и кист воспалительного генеза / М.А. Чибисова, А.А. Зубарева, А.Л. Дударев [и др.] // Институт стоматологии. – 2018. - №2 (79). – С. 43 - 49.

54. Луцкая И. К. Инновационные методы преподавания на курсах повышения квалификации/ И.К. Луцкая, Н.В. Новак // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2020. – Т.4. - №1. – С. 39 - 52.

55. Максимова О.П. Две стороны эндодонтии / О.П. Максимова // Клиническая стоматология. - 2012. - №1. - С.32-34.

56. Максимовская Л.Н. Оценка клинической эффективности применения метода фотоактивируемой дезинфекции при лечении хронического апикального периодонтита в отдаленные сроки наблюдения / Л.Н. Максимовская, Н.В. Лопанов // Стоматология для всех. – 2019. - №1 (86). – С. 14 – 17.

57. Максимовская Л. Н. Применение электромиографии при обследовании пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, при различной степени выраженности частичной вторичной адении/ Л.Н.Максимовская, Г. Куликов // Стоматология для всех. – 2019. - №2 (87). – С. 12 – 15.

58. Медицина, основанная на доказательствах / Ш. Е. Страус, В. С. Ричардос, Р. Б. Хейнс. - М.: ГЭОТАР-медиа. - 2010. – 320 с.

59. Метод персонифицированной квалиметрии гигиены полости рта / Т.Г. Симакова, А.В. Богомолов, Т.Л. Чекалина [и др.] / Стоматология. – 2016. – Т. 95. - №6. – С. 17 – 19.

60. Методы функциональной диагностики в стоматологии, показатели гемомикроциркуляции пародонта у пациентов с хроническим агрессивным течением пародонтита в динамике после проведения консервативного и хирургического лечения / Е.К. Кречина, О.А. Фролова, А.И. Грудянов [и др.] // Стоматология для всех. – 2018. - №3. – С. 60 – 67.

61. Молекулярные механизмы патогенеза пародонтита / О.А. Зорина, Л.В. Ганковская, Р.А. Балыкин [и др.] // Стоматология для всех. – 2017. - №3. – С. 40 – 44.

62. Мороз П.В. Стратегия лечения больных с эндодонто-пародонтальными поражениями с применением направленной тканевой регенерации / П.В. Мороз, С.В. Атаева, Ю.А. Биркина // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. - 2017. - Vol. 19. - No 8. – С. 27 – 31.

63. Мороз П.В. Особенности динамики состояния пародонта у пациентов с эндодонто-пародонтальными очагами инфекции при комбинированном лечении / П.В. Мороз, В.А. Проходная, А.С. Ломова // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - №1. - С.75- 79.

64. Морфологические особенности структуры элементов гистогематических барьеров при заболеваниях слизистой оболочки рта / Г.М. Акмалова, Г.И. Ронь, Л.А. Мусина [и др.] // Сборник: Материалы тринадцатого сибирского конгресса «Стоматология и челюстно-лицевая хирургия с международным участием», Всероссийского симпозиума «Новые технологии в стоматологии». – 2018. – С. 20 – 23.

65. Микробиологическое обоснование применения комбинации ципрофлоксацина и тинидазола для антимикробной химиотерапии в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Н.Н. Нуруев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. - №2. – С. 18 – 23.

66. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. - №2. – С. 127 – 131.

67. Морфологические структуры твердых тканей зубов человека / Г. И. Ронь, С. Л. Вотяков, Ю. В. Мандра [и др.]. – Екатеринбург: УГМА. – 2012. – 148 с.
68. Морфометрическое изучение фуркационной области многокорневых зубов в трехмерной проекции / Л.А. Дмитриева, В.В. Яшкова, С.Н. Разумнова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2017. - №3. – С. 4 – 6.
69. Москвин С.В. Опыт применения лазерной биоревитализации (обзор литературы) / С.В. Москвин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. - №1. – С. 131 – 139.
70. Москвин С.В. Лазерная акупунктура: основные принципы, методические подходы и параметры методик / С.В. Москвин, Л.Г. Агасаров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. - №1. – С. 161 – 178.
71. Мюллер Х. П. Пародонтология/ Х. П. Мюллер; пер. с нем. под ред. А. М. Политун. – Львов: ГалДент. – 2004. – 256 с.
72. Нацвишвили Т.Т. Генетические аспекты пародонтита. Достижения и перспективы. / Т.Т. Нацвишвили, Т.И. Кадурина, А.В. Цимбалистов // Институт Стоматологии. – 2011. – 53(4). – С. 92 – 93.
73. Новикова А. Применение диодных лазеров в стоматологии на примере KaVo GENTLEray 980 / А. Новикова // Инновационная стоматология. - 2010. - № 1. - С. 68 – 71.
74. Новый взгляд на проблему профилактики и лечения заболеваний пародонта / О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, А.В. Цимбалистов [и др.]// Научный результат. Серия: медицина и фармация. – 2016. – Том. 2. - № 3. – С. 64 – 69.
75. Озонотерапия в пародонтологической практике / под ред. Безруковой И.В. // МИА. – 2008. – 88 с.
76. Особенности индивидуальной гигиены рта у пациентов с рецессией десны I класса / И.М. Макеева, З.С. Будайчиева, М.А. Полякова [и др.]// Стоматология. – 2019. – Т. 98. - №4. – С. 25 – 28.
77. Оценка антибактериальной эффективности ультразвукового скейлинга в сочетании с суспензией гидроксиапатита кальция у пациентов с

ахарным диабетом 1 типа / Л.Ю. Орехова, Р.С. Мусаева, Е.С. Лобода [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25. - №2. – С. 108 – 115.

78. Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев / Н. Д. Чернышева, А. С. Назукин, Т. Г. Хонина [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4. – С. 121 – 123.

79. Оценка гемодинамики тканевого кровотока в периапикальных тканях после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита / Е.К. Кречина, Л.Б. Ярыгина, Ю.А. Винниченко [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 97. - № 6-2. – С. 66.

80. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор) / Л.М. Цепов, А.И. Николаева, М.М. Нестерова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17. - №3. – С. 206 – 214.

81. Профилактика осложнений при амбулаторных хирургических операциях в полости рта / Л.Е. Леонова, А.С. Скурихина, Г.А. Павлова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32. - №5. – С. 126 – 130.

82. Применение бактериотоксической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / О.Н. Рисованная, И.В. Еричев, В.В. Еричев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - №4. – С. 45.

83. Практическое руководство по динамической электронной стимуляции / С. Ю. Рявкин, А. А. Власов, Н.Б. Николаева [и др.]. – Екатеринбург: Токмас-Пресс. - 2011. – 232 с.

84. Показатели смешанной слюны у лиц с соматической патологией / О.О. Янушевич, Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова [и др.] // Dental Forum. – 2019. - №1 (72). – С. 2 – 5.

85. Применение тромбоцитарной аутоплазмы в терапевтической стоматологии / Ю.А. Македонова, И.В. Фирсова, М.В. Журавлева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. - №2 (18). – С. 251 – 253.

86. Причины некомплаентности поведения пациентов, проходящих ортодонтическое лечение / И.В. Фирсова, М.В. Вологина, В.В. Бавлакова [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. - №1 (57). – С. 30 – 32.

87. Профессиональная профилактика в практике стоматолога / под ред. Руле Ж.Ф. - МЕДпресс-информ. – 2010. – 368 с.

88. Рисованная О.Н. Изучение микробного пейзажа десневой борозды в зависимости от клинического состояния тканей пародонта и уровня эмоционального напряжения / О.Н. Рисованная, З.В. Лалиева // проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. - №. 2. – С. 135 – 140.

89. Рисованная О.Н. Изучение микробного пейзажа при заболеваниях пародонта у лиц с психоэмоциональными расстройствами / О.Н. Рисованная, З.В. Лалиева // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2. - № 11 (386). – С. 46 – 49.

90. Робакидзе Н.С. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.С. Робакидзе, О.Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. - №4. – С. 15 – 21.

91. Ронь Г.И. Оценка эффективности комплексного использования средств гигиены для полости рта у пациентов с заболеваниями почек / Г.И. Ронь, А.Н. Козьменко, А.А. Мкртчян // Проблемы стоматологии. – 2015. - №1. – С. 12 – 14.

92. Ронь Г. И. Опыт синхронной визуализации минеральной плотности нижней челюсти больного пародонтитом на трехмерной реконструкции / Г.И. Ронь, Л.В. Уварова, Т.М. Еловинова // проблемы стоматологии. – 2015. - №1. – С. 15 – 19.

93. Результаты сравнительного изучения состава микробной флоры у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием различных микробиологических методик (предварительное сообщение) / А.И. Грудянов, К.Е. Исаджанян, А.Р. Апхадзхе [и др.] // Стоматология. – 2014. - № 5. – С. 28 – 31.

94. Симакова Т. Г. Методика и эффективность применения препарата Коэнзим Композитум в комплексном лечении пародонтита у военнослужащих /

Т.Г. Симакова, Н.В. Алькузи // Институт стоматологии. – 2016. - № 2(71). – С. 44 - 45.

95. Системные факторы и болезни пародонта / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, В.Г. Атрушкевич [и др.]. – Санкт-Петербург: Издательство Человек. – 2020. – 64 с.

96. Сравнительная характеристика комбинированных способов удаления поддесневых зубных отложений / Л.Ю. Орехова, О.В. Прохорова, Л.И. Шаламай [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20. - №2 (74). – С. 109 – 115.

97. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний/ Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич, Д.В. Михальченко [и др.] // Пародонтология. – 2017. - №3(83). – С. 15 – 17.

98. Современные аспекты профилактики рецидивов красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Н.Д. Чернышева, С.В. Чуйкин, Г.М. Акмалова [и др.] // Dental Forum. – 2019. - №4 (75). – С. 104 – 105.

99. Соснина Ю. С. Анализ факторов возникновения локализованного пародонтита / Ю. С. Соснина, А. В. Смирнова // Институт Стоматологии. - 2010. - № 3 (48). - С. 68 - 69.

100. Спектрально-флуоресцентные исследования экзогенной флуоресценции тканей зуба после внутриканального введения препарата-фотосенсибилизатора хлоринового ряда / И.А. Шугайлов, А.А. Максименко, М.З. Миргазизов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. - №2. – С. 48 – 51.

101. Сравнительная характеристика эффективности инструментальной обработки зубов с С-образной системой корневых каналов / И.В. Фирсова, Н.Н. Триголос, Ю.А. Македонова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17. - №1. – С. 27 – 31.

102. Статовская Е.Е. Анализ основных антропометрических показателей у стоматологических пациентов с дисплазией соединительной ткани / Е.Е.

Статовская // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. - №1. – С. 45 – 49.

103. Статовская Е.Е. Корреляция функциональных характеристик прикуса и формирование вынужденного бокового смещения нижней челюсти у пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстных суставов / Е.Е. Статовская // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. - №12. – С. 179 – 186.

104. Статовская Е.Е. Стоматологические фенотипы пациентов с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и дисплазией соединительной ткани / Е.Е. Статовская // Клиническая стоматология. – 2017. - №4 (84). – С. 58 – 63.

105. Стволовые клетки, современное состояние исследований по проблеме и основные направления их развития. От теории к клинической практике / А. С. Григорьян, И.Н. Сабурин, А.А. Орлов [и др.] // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9. - № 1. – С. 6 - 10.

106. Тактика ведения больных с эндодонто-периодонтальным лизисом тканей / J. Vera, M. Trope, F. Barnett [и др.] // Клиническая стоматология. - 2011. - №3. - С.4 - 6

107. Тарасенко С.В. Результаты клинико-рентгенологического исследования эффективности сочетанного применения препарата гиалуроновой кислоты и диодного лазера при хирургическом лечении пациентов с хроническим пародонтитом / С.В. Тарасенко, О.И. Тихонова, И.П. Ашурко // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. - №2. – С. 64 – 68.

108. Тарасенко С. В. Состояние микрогемодинамики и оксигенации в слизистой оболочке альвеолярного гребня после контурной пластики десны при дентальной имплантации / С.В. Тарасенко, Е.К. Кречина, С.В. Загорский // Стоматология. – 2020. – Т. 99. - №5. – С. 46 - 49.

109. Технология «Плазмолифтинг»: повышение эффективности лечения заболевания пародонта у работников резинотехнической промышленности / Э.Ф.

Галиуллина, Р.Т. Буляков, С.В. Аверьянов [и др.] // Успехи современной науки. – 2016. - №6. – Том 4. – С. 155 - 159.

110. Трофимова Т. Н. Лучевая диагностика 2019 в цифрах и фактах / Т.Н. Трофимова, О.В. Козлова // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. - №4 (11). – С. 96 – 99.

111. Улитовский С.Б. Комплексное применение современных протовоспалительных профилактических средств оральной гигиены при воспалительных заболеваниях пародонта / С.Б. Улитовский, Е.С. Алексеева, А.А. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2020. - №3 (88). – С. 45 - 47.

112. Ушаков Р.В. Алгоритм антимикробной химиотерапии при пародонтите / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, Н.Н. Нуруев // Стоматология для всех. – 2021. - №1 (94). – С. 40 – 44.

113. Физиотерапия / под ред. Соколовой Н. Г. – Ростов-на-Дону: Издательство Феникс. - 2015. – 350 с.

114. Физические аппаратные методы диагностики и лечения в эндодонтии / И.М. Макеева, А.Г. Волков, Ф.Ю. Даурова [и др.]– Москва: Издательство Российский университет дружбы народов. – 2020. – 48 с.

115. Характеристика клинико-рентгенологических особенностей, минеральной плотности и уровня маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией / Л.П. Герасимова, Ф.Х. Камилов, Т.С. Чемикосова [и др.] // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. - №1 (78). – С. 45 – 47.

116. Характеристика стоматологического здоровья летного состава / Т.Г, Симакова, В.В. Касаикина, С.С. Минаев [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. - №3 (252). – С. 19 – 20.

117. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (дискуссия) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, М.М. Нестерова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018 – Т. 17. - №3. – С. 198 – 205.

118. Цимбалистов А. В. Восстановление апроксимальных контактов пломбированием для сохранения устойчивости зубов / А.В. Цимбалистов, А.А. Копытов // Стоматология. – 2018. – Т. 97. - №6-2. – С. 16.

119. Цимбалистов А. В. Планиметрические характеристики зубодесневой борозды и пародонтального кармана / А. В. Цимбалистов, А. А. Копытов, Л. В. Гирько // Пародонтология. – 2014. - № 4 (73). – С. 6 – 9.

120. Цифровые технологии в планировании результата ортопедического лечения у пациентов со снижением межальвеолярной высоты / М.А. Чибисова, М.Г. Ступин, О.Г. Прохвятилов [и др.] // Институт стоматологии. – 2019. - №4 (85). – С. 44 – 47.

121. Черныш И. М. Клинические, физиологические и биохимические аспекты влияния динамической электростимуляции на гомеостаз / И. М. Черныш, М. Н. Дубова, М. В. Королева // Вестник восстановительной медицины. – 2011. - № 3 (43). – С. 63 – 67.

122. Чуев В. В. Применение системы «Армосплинт» при лечении заболеваний пародонта и замещении одиночных дефектов зубного ряда / В. В. Чуев, Л. А. Гапочкина, В. П. Чуев // Проблемы стоматологии. – 2008. - № 3. – С. 84 - 85.

123. Шугайлов И. А. Оценка эффективности фотодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором «Рададент плюс» при лечении воспалительных стоматологических заболеваний / И.А. Шугайлов, А.Р. Джанчатова, А.А. Максименко // Российский стоматологический журнал. – 2013. - №2. – С. 38 – 42.

124. Шулятникова О.А. Активность альфа-амилазы слюны и уровень гигиены ротовой полости при некоторых клинических состояниях / О.А. Шулятникова, А.П. Годовалов, Г.И. Рогожников и др. // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17. - №1. – С. 172 – 176.

125. Экспериментальное исследование применения биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта кроликов / С.В. Тарасенко, А.Б. Шехтер, Е.В. Истранова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. - №5. – С. 192 – 196.

126. Экспериментальная модель для исследования влияния метода комбинированного плазмолифтинга на слизистую оболочку полости рта / И.В. Фирсова, А.А. Воробьев, Ю.А. Македонова [и др.] // Пародонтология. – 2015. - №1. – С. 28 – 31.

127. Янушевич О.О. Пародонтология / О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева, Р.А. Айвазова [и др.] / Национальное руководство. -М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2018. - 752 с.

128. A 24-hour dental plaque prevention study with a stannous fluoride dentifrice containing Hexametaphosphate / D. J. White, K. M. Kozak, R. D. Gibb [et al.]// The J. of Contemporary Dental Practice. – 2006. - № 3. – Vol.7. – P. 1 – 13.

129. Activated platelet-rich plasma improves cartilage regeneration using adipose stem cells encapsulated in a 3D alginate scaffold / M.H. Beigi, A. Atefi, H.R. Ghanaei [et al.] // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2018. – Vol.12. – P. 1327–1338.

130. A comparative evaluation of the efficacy of diode laser as an adjunct to mechanical debridement versus conventional mechanical debridement in periodontal flap surgery: a clinical and microbiological study / S.R. Gokhale, A.M. Padhye , G. Byakod [et al.] // Photomed Laser Surg. - 2012 Oct. – Vol. 30(10). – P. 598-603.

131. A comparison between red and infrared light for recording pulpal blood flow from human anterior teeth with a laser Doppler flow meter / K. Kijssamanmith, S. Timpawat, N. Vongsavan [et al.] // Arch. Oral Biol. - 2011 Jun. – Vol. 56 (6). – P. 614 - 618.

132. Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype prevalence and antibiotic resistance in a UK population with periodontitis / C. Akrivopoulou, I.M. Green, N. Donos [et al.] // J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2017. – Vol. 10. – P. 54-58.

133. Alani A. Aggressive periodontitis: how does an understanding of the pathogenesis affect treatment? / A. Alani, R. Seymour // Dent Update. - 2011. - Oct. Vol. 38 (8): P. 511 - 512, 514 - 518, 521.

134. A limited and useful approach to determine proximal periodontal health / H. Develioglu, G. Ozcan, L. Taner [et al.]// West Indian Med J. - 2010 Mar. – Vol. 59 (2). – P. 215 - 218.

135. A comparative evaluation of topical and intrasulcular application of coenzyme Q10 (Perio Q™) gel in chronic periodontitis patients: A clinical study / S.T. Sale, H. Parvez, R.K. Yeltiwar [et al.] // J. Indian. Soc. Periodontol. – 2014. – Vol. 18(4). – P. 461–465.

136. A comparison of different gingival depigmentation techniques: ablation by erbium : yttrium-aluminum-garnet laser and abrasion by rotary instruments / K. M. Lee, D. Y. Lee, S. I. Shin [et al.] // J. Periodontal. Implant. Sci. - 2011 Aug. – Vol. 41 (4). – P. 201 – 207.

137. Adjunctive effect of antimicrobial photodynamic therapy to nonsurgical periodontal treatment in smokers: a randomized clinical trial / A.C. Queiroz, F.A. Suaid, P.F. de Andrade [et al.] // Lasers Med Sci. - 2015 Feb. – Vol. 30(2). – P. 617 – 625.

138. Adjunctive non-surgical therapy of inflamed periodontal pockets during maintenance therapy using diode laser: a randomized clinical trial / N.T. Nguyen, M.R. Byarlay, R.A. Reinhardt [et al.] // J Periodontol. – 2015. – Vol. 86. – P. 1133–1140.

139. A microscopic analysis of the effects of root surface scaling with different power parameters of Er,Cr:YSGG laser / Oliveira de G.J., M.A. Cominotte, T.P. Beraldo [et al.] // Microsc. Res. Tech. – 2015. – Vol. 78. – P. 529–535.

140. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues / T. Kubota, S. Maruyama, D. Abe [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2014 June. – Vol. 59 (6). – P. 586 – 594.

141. An ex vivo evaluation of the efficacy of andrographolide in modulating differential expression of transcription factors and target genes in periodontal cells and its potential role in treating periodontal diseases / R. Ambili, P. Janam , P.S. Saneesh Babu [et al.] // J Ethnopharmacol. - 2017 Jan. – Vol. 196. – P.160-167.

142. An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties / J. Etulain, H.A. Mena, R.P. Meiss [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 24. – P. 1513.

143. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study / J.P. Woelber, K. Bremer, K. Vach [et al.]// BMC Oral Health. – 2016. – Vol.17(1). – P. 28.

144. Anti-gingivitis efficacy of a stabilized 0,454% stannous fluoride / sodium hexametaphosphate dentifrice: a controlled six-month clinical trial / S. Mankodi, R. D. Bartizek, J. L. Winston [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 75 – 80.
145. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results / R. R. de Oliveira, H. O. Schwartz-Filho, A. B. Novaes [et al.] // *J. Periodontol.* - 2009 Jan. – Vol. 80 (1). – P. 98 – 105.
146. Antimicrobial action of minocycline microspheres versus 810-nm diode laser on human dental plaque microcosm biofilms / X. Song, T. Yaskell, V. Klepac-Ceraj [et al.] // *J. Periodontol.* - 2014 Feb. – Vol. 85(2). – P. 335 – 342.
147. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial / V.F. Carvalho , P.V. Andrade, M.F. Rodrigues [et al.] // *J Clin Periodontol.* - 2015 May. – Vol. 42(5). – P. 440-447.
148. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a split-mouth randomized controlled trial / A.L. Moreira, A.B. Jr. Novaes, M.F. Grisi [et al.] // *J. Periodontol.* - 2015 Mar. – Vol. 86(3). – P. 376-386.
149. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile / A.B. Jr. Novaes, H.O. Schwartz-Filho, R.R. de Oliveira [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2012. – Vol. 27. – P. 389 – 395.
150. Antimicrobial photodynamic therapy using diode laser activated indocyanine green as an adjunct in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial / A. Monzavi, Z. Chinipardaz, M. Mousavi [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2016 Jun. - Vol. 14. - P. 93-97.
151. APP intracellular domain derived from amyloidogenic β - and γ -secretase cleavage regulates neprilysin expression / M.O. Grimm, J. Mett, C.P. Stahlmann [et al.] // *Front. Aging. Neurosci.* - 2015. – Vol. 7. – P. 77. (142) Arweiler N.B. The Oral Microbiota / N.B. Arweiler, L. Netuschil // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 902. – P. 45 – 60.
152. A randomized controlled clinical trial comparing small buccal dehiscence defects around dental implants treated with guided bone regeneration or left for

spontaneous healing / R.E. Jung, M. Herzog, K. Wolleb [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2017 Mar. – Vol. 28(3). – P. 348-354.

153. Arweiler N.B. Patient self-care of periodontal pocket infections / N.B. Arweiler, T.M. Ausschill, A. Sculean // Periodontol. 2000. – 2018. – Feb. – Vol. 76 (1). – P. 164 – 179.

154. Assessment of knowledge, attitude, and practices on fixed dose combinations among postgraduate dental students / N.R. Vinnakota, V. Krishna, V. Viswanath [et al.] // J. Int. Soc. Prev. Community Dent. – 2016. – Vol. 6(3). – P. 243 - 247.

155. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation / M. Sochocka, M. Sobczyński, A. Sender-Janeczek [et al.] // Curr. Alzheimer. Res. – 2017. – Vol. 14(9). – P. 978 - 990.

156. Association of gingival crevicular fluid biomarkers during periodontal maintenance with subsequent progressive periodontitis / R. A. Reinhardt, J. A. Stoner, L. M. Golub [et al.] // J. Periodontol. - 2010 Feb. – Vol. 81 (2). – P. 251 -259.

157. As van G. The diode laser for gingivectomies in orthodontics / van As G // Dent Today. – 2011. - Oct. – Vol. 30 (10). – P. 176.

158. As van G. The diode laser in dental hygiene - Part 1 (LBR) / van As G // Dent Today. – 2011. - Mar. – Vol. 30(3). – P. 152.

159. A topical desiccant agent in association with ultrasonic debridement in the initial treatment of chronic periodontitis: a clinical and microbiological study / G. Lombardo, C. Signoretto, G. Corrocher [et al.] // New Microbiol. – 2015. – Vol. 38. – P. 393 – 407.

160. Augmentation of the hard palate thin masticatory mucosa in the potential connective tissue donor sites using two collagen materials-Clinical and histological comparison / W. Bednarz, C. Kobierzycki, P. Dziegiel [et al.] // Ann. Anat. – 2016. – Vol. 208/ - P. 78-84.

161. Autologous platelet concentrates for treating periodontal infrabony defects / M.D. Fabbro, L. Karanxha, S. Panda [et al.] – DOI 10.1002/14651858.CD011423 // Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. – Issue 11. – No: CD011423.

162. Avdeeva E. A. Effectiveness for dynamic transcutaneous analgetic electric stimulation of in complex treatment of traumatic neuritis for III branch of trigeminal nerve based on quantitative indices for hyperemia area / E. A. Avdeeva, O. I. Pohodenko-Chudakova // International Congress in Medical Acupuncture. - Thessaloniki. - 2009. - P. 146 - 147.
163. Bansal J. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration / J. Bansal, S.D. Kedige, S. Anand // Indian. J. Dent. Res. – 2010. – Vol. 21(4). – P. 575-578.
164. Bansal M. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review / M. Bansal, M. Khatri, V. Taneja // J. Med. Life. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 244–248.
165. Bhusari B. M. Comparison between scalpel technique and electrosurgery for depigmentation : A case series / B. M. Bhusari, S. Kasat // J. Indian Soc. Periodontol. - 2011. - Oct. – Vol. 15 (4). – P.402 - 405.
166. Biological effects of a semiconductor diode laser on human periodontal ligament fibroblasts / E. J. Choi, J. Y. Yim, K. T. Koo [et al.] // J. Periodontal Implant Sci. - 2010. - Jun. – Vol. 40 (3). – P. 105 - 110.
167. Birdwhistell K.E. Sustained Release of Transforming Growth Factor-beta1 from Platelet-Rich Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Gels / K.E. Birdwhistell, L. Karumbaiah, S.P. Franklin – DOI 10.1055/s-0037-1603801// J. Knee Surg. – 2018. – Vol. 31. – P. 410–415.
168. Bleeding on probing and pocket probing depth in relation to probing pressure and mucosal health around oral implants / J. A. Gerber, W. C. Tan, T. E. Balmer [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2009 Jan. – Vol. 20 (1). – P. 75 - 78.
169. Braham P. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms / P. Braham, C. Herron, C. Street [et al.] // J. Periodontol. – 2009. - Nov. – Vol. 80 (11). – P. 1790 - 1798.
170. Braun A. Subjective intensity of pain during supportive periodontal treatment using a sonic scaler or an Er:YAG laser / A. Braun, S. Jepsen, D. Deimling [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2010. - Apr. – Vol. 37 (4). – P. 340 - 345.

171. Brignardello-Petersen R. No benefits important to patients from the use of chlorhexidine rinse as an adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis / R. Brignardello-Petersen // JADA. – 2017 nov. – Vol. 148 (11). – P. 172.
172. Bruckmann С. Применение лазеров в пародонтологии / С. Bruckmann // Инновационная стоматология №1. – 2010. - С. 87.
173. Brugnera A. J. Atlas of Laser Therapy Applied to Clinical Dentistry / A. J. Brugnera, A. M. Garrini, E. D. Bologna [et al.]. – 2007. – 119 p.
174. Bulkina N.V. Investigation of molecular mechanisms of reparative processes in the wound with chitosan membrane stimulation/ N.V. Bulkina, A. P. Vedyayeva// Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – Т.45. - № S19. – P.268.
175. Burdick J.A. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications / J.A. Burdick, G.D. Prestwich – DOI 10.1002/adma.201003963 // Adv. Mater. – 2011. – Vol. 23. – P. 41–56.
176. Calderín S. Short-term clinical and osteoimmunological effects of scaling and root planing complemented by simple or repeated laser phototherapy in chronic periodontitis / S. Calderín , J.A. García-Núñez , C. Gómez // Lasers Med Sci. - 2013 Jan. – Vol. 28(1). – P. 157-166.
177. Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets / S. L. Pinheiro, J. M. Donegá, L. M. Seabra [et al.] // Lasers Med. Sci. - 2010 Jan. – Vol. 25 (1). – P. 87 – 91.
178. Characterization and serotype distribution of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Relationship of serotypes to herpesvirus and periodontal status in Indian subjects / V.M. Joshi, K.G. Bhat, M.S. Kugaji [et al.] // Microb. Pathog. - 2017. – Vol. 110. – P. 189-195.
179. Characterization of Growth Factors, Cytokines, and Chemokines in Bone Marrow Concentrate and Platelet-Rich Plasma: A Prospective Analysis. / C.G. Ziegler, R. Van Sloun, S. Gonzalez [et al.] – DOI 10.1177/0363546519832003// Am. J. Sports Med. – 2019. – Vol. 47. – P. 2174–2187.

180. Chrzęszczyk D. Polymorphisms of Toll-Like Receptor 4 as a Risk Factor for Periodontitis: Meta-Analysis / D. Chrzęszczyk, T. Konopka, M. Ziętek // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24(6). – P. 1059-1070.

181. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Saglam%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=23161345 Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial / M. Saglam, A. Kantarci, N. Dundar [et al.] // *Lasers Med Sci.* - 2014 Jan. – Vol. 29(1). – P. 37-46.

182. Clinical and microbiological effects of levofloxacin in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial / A.R. Pradeep, S.P. Singh, S.S. Martande [et al.] // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2015. – Vol. 6(3). – P. 170-178.

183. Clinical and Microbiological Effects of Photodynamic Therapy Associated with Non-surgical Treatment in Aggressive Periodontitis / M.T. Chitsazi, A. Shirmohammadi, R. Pourabbas [et al.] // *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects.* - 2014 Summer. – Vol. 8(3). – P. 153-159.

184. Clinical and microbiological effects of systemic azithromycin in adjunct to nonsurgical periodontal therapy in treatment of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associated periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial / S.S. Martande, A.R. Pradeep, S.P. Singh [et al.] // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2016. – Vol. 7(1). – P. 72-80.

185. Clinical and microbiological efficacy of systemic roxithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in treatment of chronic periodontitis. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial / S.S. Martande, A.R. Pradeep, M. Kumari [et al.] // *Am. J. Dent.* – 2015. – Vol. 28(3). – P. 137-142.

186. Clinical and microbiological evaluation of high intensity diode laser adjunct to non-surgical periodontal treatment: a 6-month clinical trial / V.T. Euzebio Alves, A.K. de Andrade, J.M., M.C. Conde [et al.] // *Clin Oral Investig.* - 2013 Jan. – Vol. 17 (1). – P. 87-95.

187. Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium: YAG laser and scaling and root planning / B. M.

Lopes, L. H. Theodoro, R. F. Melo [et al.] // J. Periodontol. - 2010 May. – Vol. 81(5). – P. 682 - 691.

188. Clinical benefits of systemic amoxicillin /metronidazole may depend on periodontitis severity and patients' age: An exploratory sub-analysis of the ABPARO trial / P. Eickholz, R. Koch, T. Kocher [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2019. – Vol. 46(4). – P. 491-501.

189. Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study / W. Dukić, I. Bago, A. Aurer [et al.] // J. Periodontol. - 2013 Aug. – Vol. 84(8). – P. 1111-1117.

190. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis / R. Polansky, M. Haas, A. Heschl [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2009 Jul. – Vol. 36 (7). – P. 575 – 580.

191. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials / Z. Zhang, Y. Zheng, X. Bian // J. Periodontal. Res. – 2016. – Vol. 51(3). – P. 275-283.

192. Clinical evaluation of Er:YAG, Nd:YAG, and diode laser therapy for desensitization of teeth with gingival recession / A. Dilsiz, T. Aydin, V. Canakci [et al.] // Photomed. Laser Surg. - 2010 Oct. – Vol. 28. P. 11 - 17.

193. Clinical Outcomes After Nonsurgical Periodontal Therapy with an Er:YAG Laser Device : A Randomized Controlled Pilot Study / Z. Badran, H. Boutigny, X. Struillou [et al.] // Photomed Laser Surg. – 2012. – Jul. - Vol. 30 (7). – P. 347 - 353.

194. Clinical, radiographical, and histological outcomes of plasma rich in growth factors in extraction socket: A randomized controlled clinical trial / E. Anitua, A. Murias-Freijo, M.H. Alkhraisat [et al.] – DOI 10.1007/s00784-014-1278-2// Clin. Oral Investig. – 2015. – Vol. 19. – P. 589–600.

195. Clinical trial of oral malodor treatment in patients with periodontal diseases / T. Pham, M. Ueno, T. Zaitzu [et al.] // J. Periodont Res. – 2011. – Vol. 46(6). – P. 722 – 729.

196. Cobb C. M. Lasers and the treatment of chronic periodontitis / C. M. Cobb, S. B. Low, D. J. Coluzzi // Dent. Clin. North Am. - 2010 Jan. – Vol. 54 (1). – P. 35 - 53.

197. Coleton S. H. The use of lasers in periodontal therapy / S. H. Coleton // Alpha Omegan. - 2008 Dec. – Vol. 101 (4). – P. 181 - 187.
198. Collins M.N. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering—A review / M.N. Collins, C. Birkinshaw – DOI 10.1016/j.carbpol.2012.10.028 // Carbohydr. Polym. -2013. – Vol. 92. – P. 1262–1279.
199. Coluzzi D. J. Atlas of Laser Applications in Dentistry / D. J. Coluzzi, R. A. Convissar // Quintessence Publ. - 2007. – P. 220.
200. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. / M. Giannelli, L. Formigli, L. Lorenzini [et al.] // J. Clin Periodontol. - 2012 Oct. – Vol. 39(10). – P. 962-970.
201. Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP / photodynamic therapy: six-month study / M. Berakdar, A. Callaway, M.F. Eddin [et al.] // Head Face Med. BioMed Central Ltd. – 2012. – Vol. 8(1). – P. 12.
202. Comparison of cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis / S. Dukić , S. Matijević, D. Daković [et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2016. – Vol. 73(6). – P. 526-530.
203. Comparison of Er, Cr:YSGG laser and hand instrumentation on the attachment of periodontal ligament fibroblasts to periodontally diseased root surfaces : an in vitro study / S. S. Hakki, P. Korkusuz, G. Berk [et al.] // J. Periodontol. - 2010 Aug. – Vol. 81 (8). – P. 1216 - 1225.
204. Comparison of periodontal open flap debridement versus closed debridement with Er,Cr:YSGG laser / M. Gupta, A.K. Lamba, M. Verma [et al.] // Aust. Dent. J. – 2015. – Vol. 58. – P. 41–49.
205. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform / T. Dai, B.B. Fuchs, J.J. Coleman [et al.] // Front Microbiol. – 2012. – Vol. 3. – P 120.
206. Connective tissue attachment to laser-microgrooved abutments: a human histologic case report / M. Nevins, M. Camelo, M. L. Nevins [et al.] // Int. J. Periodontics Restorative Dent. - 2012 Aug. –Vol. 32(4). – P. 385 – 392.

207. Connective tissue graft associated or not with low laser therapy to treat gingival recession: randomized clinical trial / S.B. Fernandes-Dias , A.C. de Marco, M. Jr. Santamaria [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2015 Jan. – Vol. 42(1). – P. 54 – 61.

208. Coronally advanced flap adjunct with low intensity laser therapy: a randomized controlled clinical pilot study / S. Ozturan, S. A. Durukan, O. Ozcelik [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2011 Nov. – Vol. 38 (11). – P. 1055 – 1062.

209. Cunha-Cruz J. Laser therapy for dentine hypersensitivity / J. Cunha-Cruz // Evid. Based Dent. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 74 - 75.

210. Cutler C. W. Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis / C. W. Cutler, R. Jotwani // Periodontology. – 2004. – Vol. 35. – P. 135 - 157.

211. Dahiya P. Hyaluronic Acid: a boon in periodontal therapy / P. Dahiya, R.N. Kamal // Am. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 5(5). – P. 309-315.

212. Daif E.T. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures / E.T. Daif – DOI 10.1111/edt.12021// Dent. Traumatol. -2013. – Vol. 29. – P. 399–403.

213. Davies R. M. The effectiveness of a toothpaste containing Triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid copolymer in improving plaque control and gingival health / R. M. Davies, R. P. Ellwood, G. M. Davies // J. Clin. Periodontol. – 2004. – Vol. 31. – P. 1029 - 1033.

214. Dederich D.N. Little evidence for the use of diode lasers as an adjunct to non-surgical periodontal therapy / D.N. Dederich // Evid. Based Dent. - 2015 Mar. – Vol. 16(1). – P. 16.

215. Deepa R. Accuracy of probing attachment levels using a new computerized cemento-enamel junction probe / R. Deepa, S. Prakash // J. Indian Soc. Periodontol. - 2012 Jan. – Vol. 16 (1). – P. 74 - 79.

216. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications / K.W. Witwer, B.W.M. Van Balkom, S. Bruno [et al.] – DOI 10.1080/20013078.2019.1609206// J. Extracell. Vesicles. -2019. – Vol. 8. – 1609206.

217. Determining the association between oral malodor and periodontal disease: A case control study / A.C. Bolepalli, C. Munireddy, S. Peruka [et al.] // *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* - 2015 Sep-Oct. – Vol. 5(5). – P. 413-418.

218. Dia-DENS therapy as a part of rehabilitation complex for patients with myofascial syndrome / O. I. Pohodenko-Chudakova, S. Scarsella, A. Z. Barmutzaya [et al.] // *International Congress in Medical Acupuncture.* - Thessaloniki. - 2009. - P. 146.

219. Differential expression of transglutaminase genes in patients with chronic periodontitis / M. Curro, G. Matarese, G. Isola [et al.] // *Oral. Dis.* – 2014. – Vol. 20. – P. 616-623.

220. Differential mineralization of human dental pulp stem cells on diverse polymers / C. Apel, P. Buttler, J. Salber [et al.] // *Biomed Tech (Berl).* - 2018. – Vol. 63(3). – P. 261-269.

221. Dilsiz A. Clinical effects of Potassium–Titanium– Phosphate Laser and Photodynamic Therapy on Outcomes of Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial / A. Dilsiz, V. Canakci, T.J. Aydin / *J. Periodontol.* 2013. – Vol. 84(3). – P. 278–286.

222. Dilsiz A. Effects of the combined desensitizing dentifrice and diode laser therapy in the treatment of desensitization of teeth with gingival recession / A. Dilsiz, T. Aydın, G. Emrem // *Photomed. Laser Surg.* - 2010 Oct. – Vol. 28 (2). – P. 69 - 74.

223. Diode laser for excisional biopsy of peripheral ossifying fibroma / K. Chawla, A.K. Lamba, F. Faraz [et al.] // *Dent. Res. J.* – 2014. – Vol. 11 (4). – P. 525-530.

224. Distribution of 10 periodontal bacteria in saliva samples from Japanese children and their mothers // K. Tamura, K. Nakano, T. Hayashibara [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 2006. – Vol. 51. - № 5 – P. 371 – 377.

225. Does oral dryness influence quality of life? Current perspectives in elderly dental care / K. Skośkiewicz-Malinowska, B. Malicka, M. Ziętek [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* - 2019. – Vol. 28 (9). – P. 1 – 8.

226. Douglass G. L. Periodontics - tissue engineering and the future/ G.L. Douglass // *Calif. Dent. Assoc.* - 2005. - № 33 (3). - P. 203-204.

227. Drug-induced gingival enlargement: biofilm control and surgical therapy with gallium-aluminum-arsenide (GaAlAs) diode laser-A 2-year follow-up / de Oliveira Guaré R., S. C. Costa, F. Baeder [et al.] // *Spec. Care Dentist.* - 2010 Mar - Apr. – Vol. 30(2). - P. 46 – 52.

228. Dyer B. Minimally Invasive Periodontal Treatment Using the Er,Cr: YSGG Laser. A 2-year Retrospective Preliminary Clinical Study / B. Dyer, E. C. Sung // *Open Dent. J.* - 2012. – Vol. 6. – P. 74 – 78.

229. Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis / F. Sgolastra, M. Severino, R. Gatto [et al.] // *Lasers Med Sci.* - 2013 Sep. – Vol. 28(5). – P. 1393-1402.

230. Effectiveness of systemic amoxicillin/ metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planning in treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis / F. Sgolastra, R. Gatto, A. Petrucci [et al.] // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 83. – P. 1257 – 1269.

231. Efficacy of a high bioavailable cetylpyridinium chloride mouthrinse over a 24-hour period: a plaque imaging study / K. M. Kozak, R. Gibb, J. Dunavent [et al.] // *Amer. J. Dent.* – 2005. – Vol. 18. – P. 18A - 23A.

232. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial / J. Betsy, C.S. Prasanth, K.V. Baiju [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2014 Jun. – Vol. 41(6). – P. 573 – 581.

233. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial / G. De Micheli, A. K. de Andrade, V. T. Alves [et al.] // *Lasers Med Sci.* 2011 Jan. – Vol. 26(1). – P. 43 – 48.

234. Effect of erbium-doped: yttrium, aluminium and garnet laser irradiation on the surface microstructure and roughness of sand-blasted, large grit, acid-etched implants / J. H. Lee, Y. H. Kwon, Y. Herr [et al.] // *J. Periodontal Implant Sci.* - 2011 Jun. – Vol. 41 (3). – P. 135 – 142.

235. Effect of laser-induced dentin modifications on periodontal fibroblasts and osteoblasts: a new in vitro model / C. Galli, G. Passeri, A. Cacchioli [et al.] // *J. Periodontol.* - 2009 Oct. – Vol. 80 (10). – P. 1648 - 1654.

236. Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts / C. A. Damante, G. De Micheli, S. P. Miyagi [et al.] // *Lasers Med. Sci.* - 2009 Nov. – Vol. 24 (6). – P. 885 - 891.

237. Effect of local probiotic (*Lactobacillus reuteri*) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis / S. Ikram, N. Hassan, S. Baig [et al.] // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2019. – Vol.10(2). – P. 1 – 5.

238. Effect of a single session of antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled pilot trial / K. Srikanth, R.V. Chandra, A.A. Reddy [et al.] // *Quintessence Int.* - 2015 May. – Vol. 46(5). - P. 391- 400.

239. Effect of Er, Cr: YSGG and Er : YAG laser irradiation on the adhesion of blood components on the root surface and on root morphology / G. J. Oliveira, L. H. Theodoro, E. J. Marcantonio [et al.] // *Braz. Oral Res.* - 2012. – Vol. 26 (3). – P. 256 – 262.

240. Effect of Er, Cr:YSGG laser application in the treatment of experimental periodontitis / C. Pavone, L.R. Perussi, G.L. de Oliveira [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2015. – Vol. 30. - P. 993–999.

241. Effect of gingivitis treatment on the breath of chronic periodontitis patients / E.M. Silveira, F.B. Piccinin, S.C. Gomes [et al.] // *Oral Health Prev Dent.* – 2012. – Vol. 10. – P. 93 – 100.

242. Effect of hydrosoluble chlorine-mediated antimicrobial photodynamic therapy on clinical parameters and cytokine profile in ligature-induced periodontitis in dogs / P. Sorkhdini, N. Moslemi, S. Jamshidi [et al.] // *J Periodontol.* - 2013 Jun. – Vol. 84(6). – P. 793 - 800.

243. Effect of instrumentation using curettes, piezoelectric ultrasonic scaler and Er, Cr: YSGG laser on the morphology and adhesion of blood components on root surfaces : a SEM study / J. N. Tsurumaki, B. H. Souto, G. J. Oliveira [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2011. – Vol. 22(3). – P. 185 – 192.

244. Effect of Nonsurgical Periodontal Treatment Combined With Diode Laser or Photodynamic Therapy on Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Split-

Mouth Clinical Trial / R. Birang, M. Shahaboui, S. Kiani [et al.] // J Lasers Med Sci. - 2015 Summer. – Vol. 6(3). – P. 112-119.

245. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of bone defects (an experimental study) / N. S. AboElsaad, M. Soory, L. M. Gadalla [et al.] // Lasers Med Sci. - 2009 Jul. – Vol. 24(4). – P. 527 - 533.

246. Effects of an ascorbic acid-derivative dentifrice in patients with gingivitis: a double-masked, randomized, controlled clinical trial / Y. Shimabukuro, Y. Nakayama, Y. Ogata [et al.] // J. Periodontol. – 2015. – Vol. 86(1). – P. 27-35.

247. Effects of antioxidants on DNA double-strand breaks in human gingival fibroblasts exposed to dental resin co-monomer epoxy metabolites / Y. Yang, X. He, J. Shi [et al.] // Dent Mater. – 2017. – Vol. 33(4). – P. 418-426.

248. Effects of root planing procedures with hand instrument or erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet laser irradiation on the root surfaces : a comparative scanning electron microscopy study / S. S. Hakki, G. Berk, N. Dundar [et al.] // Lasers Med. Sci. - 2010 May. – Vol. 25 (3). – P. 345 - 353.

249. Eltas A. Clinical Effects of Nd:YAG Laser Applications During Nonsurgical Periodontal Treatment in Smoking and Nonsmoking Patients with Chronic Periodontitis / A. Eltas, R. Orbak // Photomed. Laser Surg. 2012 Jul. – Vol. 30 (7). – P. 360 - 366.

250. Er: YAG laser treatment in supportive periodontal therapy / P. Ratka-Krüger, D. Mahl, D. Deimling [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2012 May, - Vol. 39 (5) – P. 483 – 489.

251. Er: YAG Laser Versus Systemic Metronidazole as an Adjunct to Nonsurgical Periodontal Therapy: A Clinical and Microbiological Study / S. Yilmaz, B. Kut, H. Gursoy [et al.] // Photomed Laser Surg. - 2012 Jun. – Vol. 30(6). – P. 325 -330.

252. Evaluating the effectiveness of clarithromycin as an adjunct to scaling and root planing: A randomized clinical trial / J. Suryaprasanna, P.L. Radhika, P. Karunakar [et al.] // J. Indian Soc. Periodontol. - 2018 . – Vol. 22(6). – P. 529-534.

253. Evaluation of magnification systems in restorative dentistry. An in-vitro study / G. Lo Giudice, R. Lo Giudice, G. Matarese [et al.] // Dental Cadmos. – 2015. – Vol. 83. – P. 296 – 305.

254. Evaluation of the effectiveness of Er:YAG laser and conventional periodontal treatment in a patient with acute streptococcal gingivitis : a 2-year follow-up / H. Gursoy-Mert, M. Altan-Koran, U. Noyan [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* - 2010 Dec. –Vol. 28 (6). – P. 841 - 845.

255. Evidence to Use Botulinum Toxin Injections in Tension-Type Headache Management: A Systematic Review / M. Wieckiewicz, N. Grychowska, M. Zietek [et al.] // *Toxins (Basel)*. - 2017. - Vol. 9(11). – P. 370.

256. Evstigneeva L. P. Randomized placebo controlled trial of dynamic electroneurostimulation efficiency in patients in with osteoporotic spine fractures / L. P. Evstigneeva, T. P. Polyanskaya, A. A. Vlasov // *European Spain Jornal.* - 2009. – Vol.18 (4). – P. 501 - 502.

257. Experimental evaluation of Radachlorin sensitizer for photodynamic therapy / T. Patrice, S. Douillard, I. Lhommeau [et al.] // *Programme Book of abstracts of the 13th Congress of the European Society for Photobiology and the 2nd Conference of the European Ploatform for Photodynamic Medicine, Wroclaw, Poland.* - 2009. – P. 141.

258. Expression of HMGB1 and HMGN2 in gingival tissues, GCF and PICF of periodontitis patients and peri-implantitis / L. Luo, P. Xie, P. Gong [et al.] // *Arch Oral Biol.* - 2011 Oct. – Vol. 56(10). – P. 1106-1111.

259. Expression of muscle-specific integrins in masseter muscle fibers during malocclusion disease / G. Cutroneo, M.G. Piancino, G. Ramieri [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 30. – P. 235 – 342.

260. Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues / A. Nezu, T. Kubota, S. Maruyama [et al.] // *Arch Oral Biol.* - 2017 Jul. – Vol. 79. – P. 35-41.

261. Extraction socket preservation graft before implant placement with calcium sulfate hemihydrate and platelet-rich plasma: a clinical and histomorphometric study in humans / A. Kutkut, S. Andreana, H.L. Kim [et al.] // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 83(4). – P. 401–409.

262. Factors affecting human supragingival biofilm composition. I. Plaque mass / A. D. Haffajee, R. P. Teles, M. R. Patel [et al.] // *J. Periodontal. Res.* - 2009 Aug. – Vol. 44 (4). – P. 511 - 519.

263. Filifactor alocis-involvement in periodontal biofilms / S. Schlafer, B. Riep, A. L. Griffen [et al.] // BMC Microbiol. - 2010 Mar 1. – Vol. 10. – P. 66.
264. Friedenstein A.J. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells / A.J. Friedenstein, S. Piatetzky, K.V. Petrakova // J. Embryol. Exp. Morphol. – 1966. –Vol. 16. – P. 381–390.
265. Friedenstein A.J. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells / A.J. Friedenstein, R.K. Chailakhjan, K.S. Lalykina – DOI 10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x // Cell Tissue Kinet. – 1970. – Vol. 3. – P. 393–403.
266. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in Fusobacterium nucleatum-infected periodontitis patients / B. W. Sigusch, M. Engelbrecht, A. Völpel [et al.] // J. Periodontol. - 2010 Jul. – Vol. 81(7). – P. 975 – 981.
267. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults / J. Eberhard, S. Jepsen, P.M. Jervøe-Storm [et al.] – DOI 10.1002/14651858.CD004622// Cochrane Database Syst. Rev. -2015. – Vol. 4. - CD004622.
268. Gedik R. Assessment of alveolar bone levels from bitewing, periapical and panoramic radiographs in periodontitis patients / R. Gedik, I. Marakoglu, S. Demirer // West Indian Med. J. - 2008 Sep. – Vol. 57 (4). – P. 410 - 413.
269. Gene expression analysis in microdissected samples from decalcified tissues / C. R. Salmon, K. G. Silvério, A. P. Giorgetti [et al.] // Diagn. Mol. Pathol. - 2012 Jun. – Vol. 21(2). – P. 120 – 126.
270. Genome-Wide Analysis of Periodontal and Peri-Implant Cells and Tissues / M. Kebschull, C. Hülsmann, P. Hoffmann [et al.] // Methods Mol Biol. - 2017. – Vol. 1537. – P. 307-326.
271. Gingival curettage study comparing a laser treatment to hand instruments / J. Lin, L. Bi, L. Wang [et al.] // Lasers Med. Sci. - 2011 Jan. – Vol. 26 (1). – P. 7 - 11.
272. Gomes A.M. Could the biomarker levels in saliva help distinguish between healthy implants and implants with peri-implant disease? A systematic review / A.M.

Gomes, D.W. Douglas-de-Oliveira, F. Oliveira Costa // Arch. Oral Biol. – 2018. – Vol. 96. – P. 216-222.

273. Goutoudi P. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis / P. Goutoudi, E. Diza, M. Arvantidou // J. Dent. – 2004. – Vol. 32. – P. 511 – 520.

274. Graeber J.J. Scaling and root planning / J.J. Graeber // JADA. – 2015 Dec. – Vol. 146 (12). – P. 865.

275. Graves D.T. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissues destruction / D.T. Graves, D. Cochran // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74. – P. 391 – 401.

276. Gupta G. Management of gingival hyperpigmentation by semiconductor diode laser / G. Gupta // J. Cutan. Aesthet. Surg. - 2011 Sep. – Vol. 4 (3). – P. 208 - 210.

277. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery : a randomised controlled trial / S. Jhanji, A. Vivian-Smith, S. Lucena-Amaro [et al.] // Crit Care. - 2010. – Vol. 14 (4). – P. 151.

278. Hakki S. S. Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts / S. S. Hakki, S. B. Bozkurt // Lasers Med. Sci. - 2012 Mar. – Vol. 27(2). – P. 325 - 331.

279. Hanes P.J. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review / P.J. Hanes, J.P. Purvis // Ann. Periodontol. – 2003. – Vol. 8(1). – P. 79-98.

280. Helary C. Recent advances in biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery / C. Helary, M.F. Desimone – DOI 10.2174/138920101607150427112208 // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2015. – Vol. 16. – P. 635–645.

281. Hortensius R.A. Naturally derived biomaterials for addressing inflammation in tissue regeneration / R.A. Hortensius, B.A. Harley – DOI 10.1177/1535370216648022 // Exp. Biol. Med. (Maywood)/ - 2016. – Vol. 241. – P. 1015–1024.

282. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration / M. Litwiniuk, A. Krejner, M.S. Speyrer [et al.] // Wounds – 2016. – Vol. 28(3). – P. 78–88. (179)

Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review / M. Casale, A. Moffa, P. Vella [et al.] – DOI 10.1177/0394632016652906// *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 29(4). – P. 572–582.

283. Hyaluronic acid treatment outcome on the post-extraction wound healing in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled split-mouth study / S. Marin, S. Popovic-Pejicic, B. Radosevic-Caric [et al.] – DOI 10.4317/medoral.23061// *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* - 2020. – Vol. 25(2). – P. 154 – 160.

284. Immediate results of photodynamic therapy for the treatment of halitosis in adolescents: a randomized, controlled, clinical trial / R.G. Lopes, A.C. da Mota, C. Soares [et al.] // *Lasers Med. Sci.* - 2016 Jan. – Vol. 31(1). – P. 41 – 47.

285. Impact of clinical experience on the accuracy of probing depth measurements / R. C. Seabra, F. O. Costa, J. E. Costa [et al.] // *Quintessence Int.* - 2008 Jul-Aug. – Vol. 39(7). – P. 559 - 565.

286. Influence of immediate attachment loss during instrumentation employing thin ultrasonic tips on clinical response to nonsurgical periodontal therapy/ R. C. Casarin, S. Bittencourt, P. E. Ribeiro [et al.] // *Quintessence Int.* – 2010. - Mar. – Vol. 41 (3). – P. 249 - 256.

287. Induction of angiogenesis in tissue-engineered scaffolds designed for bone repair: A combined gene therapy-cell transplantation approach / E. Jabbarzadeh, T. Starnes, Y.M. Khan [et al.] – DOI 10.1073/pnas.0800069105// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 11099–11104.

288. In vitro adhesion of *Streptococcus sanguinis* to dentine root surface after treatment with Er: YAG laser, ultrasonic system, or manual curette / C. Ota-Tsuzuki, F. L. Martins, A. P. Giorgetti [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* - 2009 Oct. – Vol. 27 (5). – P. 735 – 741.

289. In vitro studies of the ablation mechanism of periodontopathic bacteria and decontamination effect on periodontally diseased root surfaces by erbium:yttrium-aluminum-garnet laser/ F. Akiyama, A. Aoki, M. Miura-Uchiyama [et al.] // *Lasers Med Sci.* - 2011 Mar. – Vol. 26(2). – P. 193 - 204.

290. Involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway in bone morphogenetic protein 9-stimulated osteogenic differentiation and stromal cell-derived factor 1 production in human periodontal ligament fibroblasts / K. Furue, K. Sena, K. Sakoda [et al.] // *Eur. J. Oral Sci.* – 2017. – Vol. 125(2). – P. 119-126.
291. Ize-Iyamu I.N. Comparing the 810 nm diode laser with conventional surgery in orthodontic soft tissue procedures / I.N. Ize-Iyamu, B.D. Saheeb, B.E. Edetanlen // *Ghana Med J.* – 2013. – Vol. 47 (3). – P. 107 – 111.
292. Jepsen S. Calculus removal and the prevention of its formation / S. Jepsen, J. Deschner, A. Braun [et al.] // *Periodontol 2000.* - 2011 Feb. – Vol. 55(1). – P. 167 - 188.
293. Kamma J. J. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters / J. J. Kamma, V. G. Vasdekis, G. E. Romanos // *Photomed. Laser Surg.* - 2009 Feb. – Vol. 27 (1). – P. 11 - 19.
294. Kebschull M. Mini but mighty: microRNAs in the pathobiology of periodontal disease / M. Kebschull, P.N. Papapanou // *Periodontol 2000.* - 2015 Oct. – Vol. 69(1). – P. 201-220.
295. Kelbauskiene S. A pilot study of Er,Cr:YSGG laser therapy used as an adjunct to scaling and root planing in patients with early and moderate periodontitis / S. Kelbauskiene, V. Maciulskiene // *Stomatologija.* - 2007. - № 9. – Vol. 1. – P. 21 - 26.
296. Khan S. Periodontal probing depth measurement: a review / S. Khan, L. L. Cabanilla // *Compend Contin. Educ. Dent.* - 2009 Jan-Feb. – Vol. 30(1). – P. 12 - 21.
297. Konopka K. Photodynamic therapy in dentistry / K. Konopka, T. Goslinski // *Journ. Dent. Res.* - 2007 Nov. - 86 (11). – P. 1126.
298. Kurtzman G.M. Evolution of Comprehensive Care, Part 3. Periodontal Treatment Continues to Evolve / G.M. Kurtzman, M.K. Hughes // *Dent Today.* – 2015 May. – Vol. 34(5). – P. 90, 92, 94-97.
299. Lang N.P. Nonsurgical therapy for teeth and implants – When and why? / N.P. Lang, G.E. Salvi, A. Sculean // *Periodontol 2000.* – 2019. – Vol. 79. – P. 15 – 21.

300. Lang N.P. Reactor report. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities / N.P. Lang, B. Group // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2015. – Vol. 17 (1). – P. 31 – 33.
301. Laser-induced fluorescence for subgingival calculus detection: scientific rational and clinical application in periodontology / Z. Badran, J. Demoersman, X. Struillou [et al.] // *Photomed Laser Surg.* – 2011. - Sep. – Vol. 29 (9). – P. 593 - 596.
302. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy / K. Mizutani, A. Aoki, D. Coluzzi [et al.] // *Periodontology 2000.* – June 2016. – Vol. 71 – Issue 1 – P. 185 – 212.
303. Lee E.J. Biomaterials for tissue engineering/ E.J. Lee, F.K. Kasper, A.G. Mikos // *Ann. Biomed. Eng.* – 2014. – Vol. 42. – P. 323–337. doi: 10.1007/s10439-013-0859-6
304. Leibana J. Periodontal diseases: microbiological considerations / J. Liebana, A. Costillo, M. Alvarez // *Med. Oral Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2004. - № 9. – Supp. 1. – P. 82 – 91.
305. Lobo T.M. Evaluation of the use of a 940 nm diode laser as an adjunct in flap surgery for treatment of chronic periodontitis / T.M. Lobo, D.G. Pol // *J. Indian Soc. Periodontol.* - 2015 Jan-Feb. – Vol. 19(1). – P. 43-48.
306. Lomke M. A. Clinical applications of dental lasers / M. A. Lomke // *Gen. Dent.* - 2009 Jan-Feb. – Vol. 57 (1). – P. 47 - 59.
307. Lui J. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis / J. Lui, E. Corbet, L. Jin // *J. Periodontal. Res.* – 2011. – Vol. 46. - P. 89–96.
308. Madrigal J.L. Biomaterial-Guided Gene Delivery for Musculoskeletal Tissue Repair / J.L. Madrigal, R. Stilhano, E.A. Silva – DOI 10.1089/ten.teb.2016.0462 // *Tissue Eng. Part B Rev.* – 2017. – Vol. 23. – P. 347–361.
309. Management of chronic generalized periodontitis using diode laser / S. Dixit, Y. Doshi, M.U. Shah [et al.] // *J Indian Soc Periodontol.* - 2016 Jan-Feb. – Vol. 20(1). – P. 88-90.

310. Management of chronic Periodontitis Using Chlorhexidine Chip and Diode Laser-A Clinical Study / K.A. Jose, M. Ambooken, J.J. Mathew [et al.] // *J Clin Diagn Res.* - 2016 Apr. – Vol. 10(4). – P. 76-80.

311. Management of Root Resorption Using Chemical Agents: A Review / Z. Mohammadi, Z. Cehreli, S. Shalavi [et al.] // *Iran Endod J.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. 1-7.

312. ManojKumar T. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial / T. ManojKumar, A. R. Pradeep, Borse Pallavi // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2011 Oct. – Vol. 38, Issue 10. – P. 925–932.

313. Martín-Cabezas R. No evidence to support benefit of 14-day courses of amoxicillin-plus-metronidazole as adjunct to non-surgical periodontal treatment at three months / R. Martín-Cabezas, O. Huck // *Evid. Based Dent.* – 2019. – Vol. 20(1). – P. 16-17.

314. Matthews D. C. A practitioner's guide to developing critical appraisal skills: observational studies / D. C. Matthews, P. P. Hujoel // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2012. -№ 143. – Vol. 7. – P. 784 – 786.

315. Matthews D. C. Seeing the Light - the truth about soft tissue lasers and nonsurgical periodontal therapy / D. C. Matthews // *J. Can. Dent. Assoc.* 2010. – Vol. 76. – P. 30.

316. McMorrow J. P. Inflammation: a role for NR4A orphan nuclear receptors? / J. P. McMorrow, E. P. Murphy // *Biochem. Soc. Trans.* – 2011. – Vol. 39. – P. 688 – 693.

317. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glicerolates / T. G. Khonina, A. P. Safronov, E. V. Shadrina [et al.]// *Journal of Colloid and Interface Science* 365. – 2012. – P. 81 – 89.

318. Menezes L.M. Long-term clinical evaluation of platelet-rich plasma in the treatment of human periodontal intraosseous defects: A comparative clinical trial / L.M. Menezes, J. Rao // *Quintessence Int.* – 2012. – Vol. 43. – P. 571–582.

319. Mental Status as a Common Factor for Masticatory Muscle Pain: A Systematic Review / M. Wieckiewicz, M. Zietek, J. Smardz [et al.] // *Front Psychol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 646.
320. Minimally invasive management of pericoronal abscess using 810 nm GaAlAs Diode laser / A. Ahad, S. Tandon, A.K. Lamba [et al.] // *Int. J. Laser Dent.* – 2014 Sept.-Dec. – Vol. 4(3). – P. 79-82.
321. Model for the evaluation of root wear by histometric analysis / G. J. de Oliveira, R. Silveira Faeda, E. Jr. Marcantonio [et al.] // *Microsc. Res. Tech.* - 2011 Oct. – Vol. 74 (10). – P. 920 – 924.
322. Mollidoga M. A. Measuring diurnal variations in occlusal contact areas / M. A. Mollidoga, D. C. Berry, P. G. Gooding // *J. Prosth. Dent.* - 2006. - Vol. 56. - P. 487 – 492.
323. Moll R. The human keratins: biology and pathology / R. Moll, M. Divo, L. Langbein // *Histochem. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 129. – P. 705 – 733.
324. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M.F. Pittenger, A.M. Mackay, S.C. Beck [et al.] // *Science* – 1999. – Vol. 284. – P. 143–147. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
325. Muscle Injuries and Repair: What’s New on the Horizon! / J. Huard, A. Lu, X. Mu [et al.] – DOI 10.1159/000443926// *Cells Tissues Organs.* – 2016. – Vol. 202. – P. 227–236.
326. Muthukumar S. Community periodontal index of treatment needs index: an indicator of anaerobic periodontal infection / S. Muthukumar, R. Suresh // *Indian J Dent Res.* - 2009 Oct-Dec. – Vol. 20(4). – P. 423 – 425.
327. Neprilysin deficiency alters the neuropathological and behavioral phenotype in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease / M. Hüttenrauch, S. Baches, J. Gerth [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2015. - 44(4). – P. 1291-1302.
328. Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament surgery/ A.V. Hauger, M.P. Reiman, J.M. Bjordal [et al.] – DOI 10.1007/s00167-017-4669-5// *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2018. – Vol. 26. – P. 399–410.

329. Newman M. Genetic, environmental and behavioral influences on periodontal infections/ M. Newman // Special Issue Compendium. Periodontal aspects of systemic health. – 2000. – Vol. 19. – P. 25 – 31.

330. Niederman R. Are lasers as effective as scaling for chronic periodontitis? / R. Niederman // Evid. Based Dent. - 2011. – Vol. 12 (3). – P. 80 – 81.

331. Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial / E. Koçak, M. Sağlam, S.A. Kayış [et al.] // Lasers Med Sci. – 2016 Feb. – Vol. 31(2). – P. 343-353.

332. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study / N.B. Arweiler , M. Pietruska, A. Skurska [et al.] // Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. – 2013. – Vol. 123(6). – P. 532-544.

333. Ojcius Association between coinfection of Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans and Treponema denticola and periodontal tissue destruction in chronic periodontitis / L. Y. Chen, W. Yan, Y. Sun [et al.]// Chin. Med. J. (Engl). - 2005. – Vol 118. - № 11. – P. 915 - 921.

334. One-year clinical results of Er,Cr:YSGG laser application in addition to scaling and root planing in patients with early to moderate periodontitis / S. Kelbauskiene, N. Baseviciene, K. Goharkhay [et al.] // Lasers Med. Sci. - 2011 Jul. – Vol. 26 (4). – P. 445 - 452.

335. Oral Health and Quality of Life in Old Age: A Cross-Sectional Pilot Project in Germany and Poland / K. Skośkiewicz-Malinowska, B. Noack, L. Kaderali [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2016. – Vol. 25(5). – P 951-959.

336. Oral health condition and occurrence of depression in the elderly // K. Skośkiewicz-Malinowska, B. Malicka, M. Ziętek [et al.] // Medicine (Baltimore). - 2018. – Vol. 97(41). – P. 1 – 7.

337. Oral Laser Application / A. F. Moritz, F. Beer, K. Goharkhay [et al.]// Quintessence Publ. - 2006. – P. 547.

338. Owen M. Stromal stem cells: Marrow-derived osteogenic precursors / M. Owen, A.J. Friedenstein // *Ciba Found. Symp.* – 1988. – Vol. 136. – P. 42–60.
339. Ozdemir B. Treatment of intrabony defects with beta-tricalciumphosphate alone and in combination with platelet-rich plasma / Ozdemir B., Okte E. // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* -2012. – Vol. 100. – P. 976–983.
340. Papadopoulos C.A. The utilization of a diode laser in the surgical treatment of peri-implantitis. A randomized clinical trial / C.A. Papadopoulos, I. Vouros, G. Menexes [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* - 2015 Nov. - Vol. 19(8). – P. 1851-1860.
341. Park J. J. Effect of 980-nm GaAlAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study / J. J. Park, K. L. Kang // *Lasers Med. Sci.* - 2012 Jan. – Vol. 27 (1). – P. 223 – 230.
342. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, randomized clinical trial / G.A. Noro Filho, R.C. Casarin , M.Z. Casati [et al.] // *Lasers Surg. Med.* - 2012 Apr. – Vol. 44(4). – P. 296-302.
343. Penetration depths with an ultrasonic mini insert compared with a conventional curette in patients with periodontitis and in periodontal maintenance / D. S. Barendregt, U. van der Velden, M. F. Timmerman [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. - Vol. 35 (1). – P. 31 - 36.
344. Perceptions of soft tissue laser use in orthodontics / B. Burke, A. M. Hamdan, E. Tufekci [et al.] // *Angle Orthod.* – 2012. - Jan. – Vol. 82 (1). – P. 75 - 83.
345. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy / A. Aoki, K. Mizutani, F. Schwarz [et al.] // *Periodontology 2000.* – June 2015. – Vol. 68 – Issue 1. – P. 217 – 269.
346. Periodontal disease and gene-expression levels of metalloendopeptidases in human buccal mucosal epithelium / N. Kinoshita, S. Awano, A. Yoshida [et al.] // *J Periodontal Res.*- 2013 Oct. – Vol. 48(5). – P. 606-614.
347. Periodontal probing systems: a review of available equipment / S. S. Ramachandra, D. S. Mehta, N. Sandesh [et al.] // *Compend. Contin. Educ. Dent.* - 2011 Mar. – Vol. 32 (2). – P. 71 – 77.

348. Periodontal treatment with a low-level diode laser: clinical findings / N. Angelov, S. Pesevska, M. Nakova [et al.] // *Gen Dent.* – 2009. – Sep - Oct. – Vol. 57 (5). – P. 510 - 513.

349. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation / F.B. Teixeira, M.T. Saito, F.C. Matheus [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2017. – Vol. 9. – P. 327.

350. Phenomenon of laser power loss during curettage of infected periodontal pockets / S. Zegaib, J. L. Lage-Marques, M. M. Vieira [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* - 2011 Oct. – Vol. 29 (10). – P. 657 - 662.

351. Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double-blind split-mouth randomized clinical trial / S.H. Bassir, N. Moslemi, R. Jamali [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2013 Jan. – Vol. 40(1). – P. 65-72.

352. Photodynamic Therapy as Novel Treatment for Halitosis in Adolescents: A Case Series Study / R.G. Lopes, M.E. Onofre de Santi, B.E. Franco [et al.] // *J. Lasers Med Sci.* – 2014 Summer. – Vol. 5(3). – P. 146 – 152.

353. Photodynamic therapy as promising method used in the treatment of oral diseases / E.J. Prazmo, M. Kwasny, M. Lapinski [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – 25(4). – P. 799-807. 146–152.

354. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial / V.H. Luchesi, S.P. Pimentel, M.F. Kolbe [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – Aug. 2013. – Vol. 40(8). – P. 781-788.

355. Picture Good Health: A Church-Based Self-Management Intervention Among Latino Adults with Diabetes / A.A. Baig, A. Benitez, C.A. Locklin [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2015. – Oct. – Vol 30 (10). – P. 1481 – 1490.

356. Pilot evaluation of a simple adjunctive method for improved removal of oral biofilm during conventional scaling and root planning therapy / J. Bracke, M. Basara, E. Savord [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost Agents.* – 2015. – Vol. 29. – P. 6 – 9.

357. Pini-Prato G. Treatment of acute periodontal abscesses using the biofilm decontamination approach: a case report study / G. Pini-Prato, C. Magnani, R. Rotundo // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2016. – Vol. 36. – P. 55 – 63.

358. Platelet-rich plasma and its effect in bone regeneration in mandibular fractures. Controlled clinical trial / G. Castillo-Cardiel, V.M. Medina-Quintana, M. Lomeli-Enriquez [et al.] – DOI 10.24875/GMM.M17000024// *Gac. Med. Mex.* – 2017. – Vol. 153. – P. 459–465.

359. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis / N. Angelov, N. Moutsopoulos, H. Kling [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2012. - № 39. – Vol. 4. – P. 294 - 303.

360. PRP and BMAC for Musculoskeletal Conditions via Biomaterial Carriers / F.S.M. Yamaguchi, S. Shams, E.A. Silva [et al.] – DOI 10.3390/ijms20215328 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(21). – P. 5328.

361. Pulpal blood flow recorded from human premolar teeth with a laser Doppler flow meter using either red or infrared light / K. Kijssamanmith, S. Timpawat, N. Vongsavan [et al.] // *Arch. Oral Biol.* - 2011 Jul. – Vol. 56 (7). – P. 629 - 633.

362. Reattachment of connective tissue fibers to a laser-microgrooved abutment surface / M. Nevins, M. Camelo, M. L. Nevins [et al.] // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* - 2012 Aug. – Vol. 32 (4). – P. 131 – 134.

363. Retzepi M. Comparison of gingival blood flow during healing of simplified papilla preservation and modified Widman flap surgery: a clinical trial using laser Doppler flowmetry / M. Retzepi, M. Tonetti, N. Donos // *J. Clin. Periodontol.* - 2007 Oct. – Vol. 34(10). – P. 903 – 911.

364. Relationship between volatile fatty acids and *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in gingival crevicular fluids of patients with aggressive periodontitis / R.F. Lu, L. Feng, X.J. Gao [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 45. – P. 12–16.

365. Removal of bacterial endotoxin from root surface with Er:YAG laser / M. Folwaczny, H. Aggstaller, A. Mehl [et al.] // *Am. J. Dent.* - 2003. - Vol.16 (1). – P. 3 – 5.

366. Roeykens H. Use of laser Doppler flowmetry in dentistry / H. Roeykens, S. Nammour, R. De Moor // *Rev. Belge Med. Dent.* - 2009. – Vol. 64(3). – P. 114 – 128.
367. Role of diode lasers (800-980 nm) as adjuncts to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review / T. Qadri, F. Javed, G. Johannsen [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* - 2015 Nov. – Vol. 33(11). – P. 568-575.
368. Role of the adjunctive antimicrobial photodynamic therapy to periodontal treatment at plasmatic oxidative stress and vascular behavior / L.M. Barin, R.C.S. Barcelos, L.T. Vey [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2017. – Vol. 173. – P. 538-544.
369. Role of vitamin C in wound healing after dental implant surgery in patients treated with bone grafts and patients with chronic periodontitis / X. Li , L. Tang , Y.F. Lin [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2018. – Vol. 20(5). – P. 793-798.
370. Romanos G. E. Photodynamic therapy in periodontal therapy: microbiological observations from a private practice / G. E. Romanos, B. Brink // *Gen. Dent.* - 2010 Mar-Apr. – Vol. 58 (2). – P. 68 – 73.
371. Root coverage procedures for treating localised and multiple recession-type defects / L. Chambrone, M.A.S Ortega, F. Sukekava [et al.] – DOI 10.1002/14651858.CD007161.pub3 // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. – Issue 10. – No: CD007161.
372. Saini N. Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich plasma in combination with beta-tricalcium phosphate alloplast versus an alloplast alone in the treatment of human periodontal infrabony defects: A clinical and radiological study / N. Saini, P. Sikri, H. Gupta // *Indian J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 22. – P. 107–115.
373. Salaria S. K. A report of laser-assisted modified Widman flap for periodontal regeneration: Clinical and radiographic evaluation / S. K. Salaria, V. Madaan, D. Bala // *Contemp. Clin. Dent.* - 2010 Apr. – Vol. 1(2). – P. 115 – 118.
374. Samy R. P. Evaluation of antibacterial activity of proteins and peptides using a specific animal model for wound healing / R. P. Samy, M. M. Thwin, V. T. Chow // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 716. – P. 245 – 265.

375. Schoenly J. E. Investigation into the optimum beam shape and fluence for selective ablation of dental calculus at $\lambda = 400 \text{ nm}$ / J. E. Schoenly, W. Seka, P. Rechmann // *Lasers Surg. Med.* - 2010 Jan. – Vol. 42(1). – P. 51 – 61.

376. Sculean A. Current clinical concepts in regenerative periodontal therapy / A. Sculean // *Perio Insight.* – 2017. – Vol. 5 – P. 1 – 8.

377. Sender-Janeczek A. The Distribution of *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Patients with Alcoholic Disease: A Pilot Study // A. Sender-Janeczek, M. Ziętek // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. - 25(2). – P. 243-248.

378. Short-term effects of nonsurgical periodontal treatment with and without use of diode laser (980 nm) on serum levels of reactive oxygen metabolites and clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled trial / A.S. Balasubramaniam, L.J. Thomas, T. Ramakrishnanan [et al.] // *Quintessence Int.* - 2014 Mar. – Vol. 45(3). – P. 193-201.

379. Single application of 0.8% hyaluronic acid as a coadjuvant of nonsurgical treatment in nonsmoking patients with periodontitis: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial / J.C.R.F. Lobato, S. Dos, M.A. Vilhena [et al.] // *J. Indian. Soc. Periodontol.* – 2019. – Vol. 23(6). – P. 545–548.

380. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole / N.B. Arweiler, M. Pietruska, J. Pietruski [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2014. – Vol. 18. – P. 2129 – 2135.

381. Subgingival bacterial colonization profiles correlate with gingival tissue gene expression / P. N. Papapanou, J. H. Behle, M. Kerschull [et al.] // *BMC Microbiol.* - 2009 Oct 18. – Vol. 9. – P. 221.

382. Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults / A.L. Cope, N. Francis, F. Wood [et al.] – DOI 10.1002/14651858.CD010136.pub3 // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. – Issue 9. – No: CD010136.

383. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis / C.C. Rabelo, M. Feres, C. Gonçalves [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2015. – Vol. 42(7). – P. 647-657.

384. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis / A.P. Grellmann, C.S. Sfreddo, J. Maier [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2016. – Vol. 43(3). – P. 250-260.

385. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts / C.J. Smiley, S.L. Tracy, E. Abt [et al.] // J Am Dent Assoc. – 2015. – Vol. 146. – P. 508 –524.

386. Tanwar J. Hyaluronis acid: Hope of light to black triangles / J. Tanwar, S.A. Hungund // J. Int. Soc. Prevent. Communit. Dent. – 2016. – Vol. 6. – P 497 – 500.

387. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Campos%20GN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22814896The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial / G.N. Campos, S.P. Pimentel, F.V. Ribeiro [et al.] // Lasers Med Sci. - 2013 Jan. – Vol. ;28(1). – P. 317-324.
(129) The clinical efficacy of laser assisted modified Widman flap: A randomized split mouth clinical trial / P.J. Aena, A. Parul, P. Siddharth [et al.] // Indian J Dent Res. - 2015 Jul-Aug. – Vol. 26(4). –P. 384-389.

388. The clinical effect of scaling and root planning and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review / D. Zandbergen , D.E. Slot, C.M. Cobb [et al.] // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84. – P. 332 – 351.

389. The clinical study on the use of diode laser irradiation in the treatment of periodontal-endodontic combined lesions / Y. Li , X. Wang, J. Xu [et al.] // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. - 2012 Apr. – Vol. 30(2). – P. 161-164, 168.

390. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review / D. Zandbergen, D.E. Slot, R. Niederman [et al.] // BMC Oral Health. - 2016. – Vol. 16. – P. 27.

391. The effect of antimicrobial photodynamic therapy with radachlorin and toluidine blue on streptococcus mutans: an in vitro study / S. Vahabi, R. Fekrazad, S. Ayremlou [et al.] // J. Dent. (Tehran). - 2011 Spring. – Vol. 8(2). – P. 48 – 54.

392. The effect of the thermal diode laser (wavelength 808–980 nm) in non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis/ D.E. Slot, K.H. Jorritsma, C.M. Cobb [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2014. – Vol. 41. – P. 681 – 692.

393. The elaboration of new elementorganic hydrogels for pharmaceutical compositions of local and external application / L. P. Larionov, T. G. Khonina, P. V. Sorokin [et al.] // Materials of The 3rd China-Russia International Symposium on Pharmacology. – Harbin, China, 2008. – P. 4 – 5.

394. The impact of antimicrobial photodynamic therapy in an artificial biofilm model / M. Schneider, G. Kirfel, M. Berthold [et al.] // Lasers Med. Sci. - 2012 May. – Vol. 27(3). – P. 615 -620.

395. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial / R. Alissa, M. Esposito, K. Horner [et al.] // Eur. J. Oral Implantol. – 2010. – Vol. 3(2). – P. 121–134.

396. The Setting Time of Polyether Impression Materials after Contact with Conventional and Experimental Gingival Margin Displacement Agents / D. Nowakowska, Z. Raszewski, M. Ziętek [et al.] // J. Prosthodont. – 2018. – Vol. 27(2). – P. 182-188.

397. The structurally similar, penta-acylated lipopolysaccharides of Porphyromonas gingivalis and Bacteroides elicit strikingly different innate immune responses / P. H. Braham, A. B. Berezow, R. K. Ernst [et al.] // Microb. Pathog. - 2009. - № 47. – Vol. 2. – P. 68 - 77.

398. The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering / Z.S. Wang, Z.H. Feng, G.F. Wu [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 21. – P. 6.

399. Treatment of experimental periodontal disease with antimicrobial photodynamic therapy in nicotine-modified rats / V. G. Garcia, L. A. Fernandes, V. C. Macarini [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2011 Dec. – Vol. 38 (12). – P. 1106 - 1114.

400. Use of diode laser 980 nm as adjunctive therapy in the treatment of chronic periodontitis. A randomized controlled clinical trial / U. Caruso, L. Nastri, R. Piccolomini [et al.] // *New Microbiol.* – 2008. - Oct. – Vol. 31 (4). – P. 513 - 518.

401. Use of a Partial-thickness Flap for Guided Bone Regeneration in the Upper Jaw / G. Porcaro, A. Busa, E. Bianco [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* - 2017 Dec. – Vol. 18(12). – P. 1117-1121.

402. Vaishnavi C. Treatment of endodontically induced periapical lesions using hydroxyapatite, platelet-rich plasma, and a combination of both: An in vivo study / C. Vaishnavi, B. Mohan, L.L. Narayanan // *J. Conserv. Dent.* – 2011. – Vol. 14. – P. 140–146.

403. Viability analysis of subepithelial connective tissue grafts subjected to a mechanical expansion process: a histologic study in dogs / C. A. Benfatti, L. Bez, R. de S. Magini [et al.] // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* - 2011 Sep-Oct. – Vol. 31(5). – P. 37 - 44.

404. Voller R. J. Laser technology: real world applications / R. G. Voller // *Dent Today.* - 2011 Mar. – Vol. 30 (3). – P. 118 – 122.

405. Williams R. C. Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future / R. C. Williams // *J. Periodontol.* – 2008. - № 79. – Vol. 8. – P. 1552 – 1559.

406. Yilmaz S. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone / S. Yilmas, G. Cakar, B. Yildirim [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. - № 37. – Vol. 6. – P. 544 – 550.

407. Yoshino T. Innovative regeneration technology to solve peri-implantitis by Er:YAG laser based on the microbiologic diagnosis: a case series / T. Yoshino, A. Yamamoto, Y. Ono // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* - 2015. – Vol. 35. – P. 67–73.

408. Yussif N.M. Towards the targeted management of aggressive periodontitis / N.M. Yussif, M.M. Hosny // *Med. Hypotheses.* – 2017. – Vol. 103. – P. 124-127.