

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШУЛЯТНИКОВА ОКСАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РАЗРАБОТКА, ОПТИМИЗАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ И КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ  
ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
ПЕРЕЛОМАМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ  
ДЕФЕКТАМИ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ**  
Экспериментально-клиническое исследование

14.01.14 - стоматология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
доктор медицинских наук,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
зав. кафедрой ортопедической  
стоматологии, профессор  
Рогожников Г.И.

доктор медицинских наук, зав.  
кафедрой гистологии, эмбриологии  
и цитологии, профессор  
Четвертных В.А.

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1 Этиологические факторы, вызывающие переломы и дефекты челюстных костей. Статистические данные.....	20
1.2 Классификации приобретенных дефектов челюстных костей.....	21
1.2.1 Классификации приобретенных дефектов нижней челюсти.....	21
1.2.2 Классификации приобретенных дефектов верхней челюсти.....	22
1.3 Возможные осложнения на этапах комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.....	23
1.3.1 Микробная колонизация на органах полости рта и конструкционных материалах, как предопределяющий фактор развития воспалительных осложнений у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.....	25
1.4 Эстетико-функциональные нарушения челюстно-лицевой области, вследствие потери анатомической целостности морфологических структур верхней и нижней челюстей.....	26
1.5 Дополнительные методы обследования пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей при оценке функциональных нарушений.....	27
1.6 Конструкционные материалы, применяемые для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов, при ортопедическом лечении пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.....	30
1.6.1 Сплавы металлов, применяемые для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов.....	30
1.6.2 Полимерные материалы, применяемые для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов.....	31
1.7 Реконструктивное хирургическое лечение переломов и приобретенных дефектов челюстных костей.....	34
1.8 Современные тенденции в технологиях изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов.....	36

1.9 Проблемы на ортопедическом этапе комплексного специализированного лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.....	38
--	----

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика материалов экспериментальных исследований и способов их получения.....	40
2.1.1 Контрольные и экспериментальные образцы, используемые в лабораторно-экспериментальных исследованиях.....	40
2.1.2 Получение наноразмерного порошка диоксида титана.....	43
2.1.3 Получение диоксида титана и наноструктуризация его поверхности.....	44
2.1.4 Способ модифицирования поверхности титановых имплантатов.....	46
2.1.5 Способ армирования полиамидного базисного конструкционного материала Vertex ThermoSens.....	48
2.1.6 Низкомолекулярный поликатионный пептид варнерин.....	49
2.1.7 Биологические объекты, использованные в экспериментальной части работы.....	51
2.2 Общая характеристика методов, использованных в экспериментально-лабораторных и клинических исследованиях.....	52
2.2.1 Имплантация тестируемых образцов экспериментальным животным.....	54
2.2.2 Лабораторные методы, использованные в экспериментальных исследованиях.....	58
2.2.2.1 Исследование показателей периферической крови экспериментальных животных.....	59
2.2.2.2 Изучение биохимических показателей АЛТ и АСТ сыворотки крови экспериментальных животных при внутримышечном введении имплантатов из диоксида титана.....	59
2.2.2.3 Методы гистологического исследования.....	60
2.2.2.4 Метод иммуногистохимического анализа.....	61
2.2.2.5 Методы бактериологических исследований in vitro.....	62

2.3	Общая характеристика методов физико-механических испытаний экспериментальных образцов.....	68
2.3.1	Изучение наноструктурированной поверхности экспериментальных образцов методами электронной микроскопии.....	69
2.3.2	Изучение рентгеноструктурного и фазового состава поверхности экспериментальных образцов диоксида титана.....	69
2.3.3	Физико-механические испытания на трехточечный изгиб полиамида Vertex ThermoSens, модифицированного наноразмерным диоксидом титана.....	71
2.3.4	Исследование полируемости термопласта материала Vertex ThermoSens, модифицированного наноразмерным диоксидом титана.....	73
2.4	Биомеханический анализ пострезекционного протеза-обтуратора на верхнюю челюсть, изготовленного из полиамида, армированного наноструктурированным диоксидом титана.....	73
2.5	Пациенты с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей (объем наблюдений).....	80
2.6	Методы клинических исследований.....	82
2.6.1	Оценка стоматологического статуса пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.....	85
2.6.2	Методы диагностики, мониторинга и оценки качества ортопедического этапа лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.....	87
2.6.2.1	Рентгенологические методы исследования.....	88
2.6.2.2	Электромиографическое исследование жевательных мышц у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.....	88
2.6.2.3	Метод оценки гемодинамики в тканях пародонта обследуемых пациентов.....	91
2.6.2.4	Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов.....	93
2.6.2.5	Метод оценки жевательной эффективности.....	94
2.6.2.6	Оценка общего состояния речи, звукопроизношения и артикуляционной моторики у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей.....	96

2.6.2.7 Оценка качества жизни у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей.....

.....97

2.7 Методы статистической обработки результатов исследований .....98

### ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты исследования наноструктуры экспериментальных образцов диоксида титана...100

3.2 Результаты физико-механических исследований экспериментальных образцов конструкционного материала.....104

3.2.1 Фазовый состав поверхности образцов диоксида титана.....104

3.2.2 Рентгеноструктурный анализ экспериментальных образцов диоксида титана.....106

3.2.3 Результаты испытания на трехточечный изгиб конструкционного материала Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана.....107

3.3 Результаты экспериментально-лабораторных методов исследований.....109

3.3.1 Исследование возможности ингибирования образования микробной пленки *Staphylococcus epidermidis* 33 на поверхности разработанных и модифицированных конструкционных материалов в условиях in vitro.....109

3.3.2 Оценки показателей первичной реактивности крыс перед внутримышечной имплантацией образцов диоксида титана.....114

3.3.3 Изучение показателей первичной реактивности конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и образцов диоксида титана с различными вариантами технологической обработки.....122

3.3.4 Анализ показателей массы конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и образцов диоксида титана с различными подходами к поверхностной обработке.....124

3.3.5 Оценка показателей общей и локальной температуры конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана.....127

3.3.6 Морфологические изменения скелетной мышечной ткани бедра конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана.....	132
3.3.7 Изменения лейкоцитарной формулы и абсолютных показателей лейкоцитов крови конвенциональных самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана с характеристикой морфологических нарушений в различных органах и тканях у крыс 4-й группы.....	139
3.3.8 Эритроцитарные показатели и индексы у половозрелых крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и экспериментальных образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и обработкой пептидом варнерином.....	151
3.3.9 Экспрессия IL-2R $\alpha$ и TNF $\alpha$ R1 в саркоплазме мышечных волокон и лимфоидных узелках пейеровых бляшек при имплантации образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и обработкой варнерином 120, 60, 30 мг/мл.....	155
3.3.10 Уровень активности ферментов в сыворотке крови конвенциональных самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана.....	157
3.3.11 Влияние поверхностной обработки экспериментальных образцов наноструктурированным диоксидом титана на процессы остеогенеза .....	160
3.4 Биомеханическая оценка конструкции протеза-обтуратора на верхнюю челюсть из полиамида Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана.....	164
<b>ГЛАВА IV. СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ С ПОЗИЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА</b>	
4.1 Распределение пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей за исследуемый период .....	169
4.2 Результаты оценки клинического стоматологического статуса пациентов в группах наблюдения.....	175

4.3 Нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.....	177
4.4 Ортопедический этап лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей с позиции функционально-физиологического подхода.....	179
4.4.1 Разработанные и модифицированные ортопедические конструкции для лечения переломов и дефектов челюстных костей.....	179
4.4.2 Предложенные и модифицированные ортопедические конструкции на подготовительном этапе к хирургическому лечению.....	184
4.4.3 Разработанные и модифицированные методики и конструкции для лечения приобретенных дефектов челюстей.....	186
4.5 Способ профилактики и лечения послеоперационных воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.....	189
4.6 Мониторинг структурно-функциональных нарушений у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.....	190
4.6.1 Результаты оценки гемодинамики в тканях пародонта пациентов с нарушенной целостностью челюстных костей (до и после лечения).....	191
4.6.2 Электромиографические показатели собственно жевательных мышц у пациентов с переломами и дефектами нижней челюсти.....	194
4.6.3 Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов у пациентов с дефектами нижней челюсти.....	197
4.6.4 Жевательная эффективность до и после ортопедического этапа лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей.....	200
4.6.5 Мониторинг звукопроизношения и артикуляционной моторики у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей.....	203

4.6.6 Результаты оценки качества жизни пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей до и после этапа ортопедического лечения.....	205
4.7 Описание клинических случаев.....	210
<b>ОБСУЖДЕНИЕ</b>	<b>ПОЛУЧЕННЫХ</b>
<b>РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>227</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>240</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>242</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>243</b>
<b>СПИСОК</b>	<b>ИСПОЛЬЗОВАННОЙ</b>
<b>ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>244</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>270</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

По данным различных авторов, происходит ежегодный рост уровня травматизма в мире, в том числе челюстно-лицевой области (ЧЛО), где количество пострадавших составляет около 1 млн 125 тысяч человек [36, 100]. Кроме этого, увеличивается процент больных с наличием новообразований челюстных костей (ЧК), потеря целостности которых, неизбежно приводит к значительным и стойким эстетико-функциональным нарушениям [122, 123], тяжесть их определяется объёмом дефекта ЧЛО.

Остается нерешенным до конца вопрос профилактики и лечения явлений воспалительного характера слизистой оболочки, как наиболее частого осложнения после переломов ЧК, операций на ЧЛО, включая дентальную имплантацию. Количество послеоперационных воспалительных осложнений у данной категории пациентов составляет, в среднем, 13-14% [94]. В свою очередь, послеоперационные изменения ЧЛО могут влиять на неблагоприятное изменение микробиоценоза полости рта [12, 223], являясь причиной хронизации

воспалительного процесса, прежде всего, на местном уровне. При этом, внедрение в практику новых материалов для изготовления ортопедических конструкций нередко сопровождается ростом частоты возникновения нозокомиальных инфекций, возбудителями которых чаще всего являются коагулазонегативные стафилококки, в частности, *Staphylococcus epidermidis* 33. По данным некоторых авторов [202], развитие нозокомиальных инфекций наблюдается в 3-5% случаев.

Немаловажное значение в оказании специализированной помощи имеет тесное взаимодействие хирургов и ортопедов-стоматологов при определении объема хирургического вмешательства, а также способа и вида сложного челюстно-лицевого протезирования. На данном этапе особую ценность приобретает использование дополнительных методов обследования, позволяющих: определить выраженность функциональных нарушений; выбрать оптимальную тактику и конструкцию челюстного аппарата или протеза; проследить динамику проведенных лечебных мероприятий и оценить качество жизни пациентов в отдаленные сроки после этапа ортопедического лечения.

К настоящему времени для изготовления конструкций сложно-челюстных протезов, аппаратов, имплантационных систем и систем для остеосинтеза предложено множество материалов и методик [14, 7, 54, 69]. При этом, доля импортной продукции стоматологического профиля на сегодня составляет более 85% от общего объема рынка медицинских изделий. Подчеркивая актуальность проблемы, 8 июля 2016 г. на заседании правительственной комиссии по импортозамещению были даны основные поручения профильным Министерствам и руководителям федеральных органов исполнительной власти по реализации программы импортозамещения. Поэтому большую теоретическую значимость и практический интерес представляют стоматологические конструкционные материалы на отечественной основе.

Внедрение в стоматологическую практику керамических материалов и покрытий, обладающих свойствами биосовместимости, в сочетании с выгодными физико-механическими и эстетическими характеристиками, позволяет рассматривать их как перспективное направление, в том числе в челюстно-лицевой стоматологии. Особый интерес представляют наноструктурированные и наномодифицированные конструкционные материалы и на их основе покрытия, такие как диоксид титана [32, 33, 55]. Однако, полнообъемные и развернутые исследования, начиная от разработки метода и способов получения этого материала до изготовления конечного продукта – конструкции сложно-челюстного протеза (аппарата), а также дентального имплантата, крайне немногочисленны.

В связи с этим, становится актуальным вопрос о необходимости модифицирования, разработки и внедрения биологически совместимых материалов, поиска антибактериальных покрытий, усиливающих противомикробные свойства используемого диоксида титана, с

оценкой результатов экспериментально-лабораторными методами исследования, наряду с рационализацией и биомеханическим обоснованием конструкций и методик сложно-челюстного протезирования, в том числе, с использованием вышеуказанных материалов.

Актуальным является также разработка конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов, обладающих высокими биомеханическими свойствами и параметрами эстетики при отсутствии металлических конструкционных элементов, но с увеличенными прочностными характеристиками. Создание наноструктурированного слоя на поверхности диоксида титана, с целью увеличения возможности контакта с биологическими тканями, позволит одновременно увеличить их регенераторные способности.

Имеется также высокая потребность в получении диоксида титана чистого от посторонних химических примесей, имеющих в исходном материале, что даст возможность снизить оказываемое ими отрицательное воздействие на организм и уменьшить образование микробной пленки, содержащей большое количество различных микроорганизмов, осложняющих течение послеоперационного периода.

Все это позволит создать облегченные, прочные, эстетически улучшенные конструкции сложно-челюстных протезов, способствующих одновременному снижению развития биопленок на конструкционном материале.

В то же время в клинической практике недостаточно методов изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов, позволяющих создать оптимальные (вышеперечисленные) условия для более полноценного лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей (ПДЧК). Разработка алгоритма этапной диагностики с использованием дополнительных методов обследования, лечение с позиции функционально-физиологического подхода и оценка качества жизни пациентов после ортопедической помощи в отдаленные сроки наблюдения, с последующими коррекционными мероприятиями, позволит решить проблему улучшения качества лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей, реабилитируя их в функциональном, эстетическом и социальном плане.

### **Степень разработанности темы**

В нашей стране изучению наноразмерных керамических материалов на основе диоксида титана посвящено мало исследований; в основном встречаются работы по диоксид-титановым пленкам, порошкам, пористой керамике в области химии, биологии и ветеринарии. Так, свойствам тонкослойных покрытий, на основе диоксида титана, посвящена работа Голубевой И.С., 2013, в которой автор исследовала бактерицидную активность УФ-индуцированных  $\text{TiO}_2$ -плёнок в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Известны работы в области получения пористой керамики путем гелевого литья [149]. За последние годы технологиям нанесения диоксидтитановых пленок посвящены некоторые исследования [138]. Синтез нанодисперсных порошков диоксида титана нашел отражение в работах Тихонова В.А., 2016; А.А. Гурова, В.И. Карманова, С.Е. Порозовой, В.О. Шокова А.А., 2014. Исследованиям методов получения и изучения антибактериальной активности низкомолекулярного катионного пептида варнерина посвящены экспериментальные научные труды Литвинова В.В., 2014; Филатовой Л.Б., Лемкиной Л.М., Кононовой Л.И., Коробова В.П., 2010.

Работ, посвященных использованию отечественных разработок различных форм наноразмерного диоксида титана в области челюстно-лицевой стоматологии, а также изготовления конструкций сложно-челюстных протезов, аппаратов, имплантационных систем и систем для остеосинтеза в доступной литературе нами не встречено.

Немногочисленны также работы, касающиеся внутрикостной имплантации диоксида титана и наноструктурированного диоксида титана на этапах комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и ПДЧК, а также нет исследований по изучению возможности использования нового низкомолекулярного пептида варнерина в качестве профилактического средства против патогенного бактериального воздействия на ткани ротовой полости и воспалительных осложнений их в случаях имплантации инородного материала.

В доступных литературных источниках нами не также встречено работ, касающихся изучения возможности использования низкомолекулярного катионного пептида варнерина в области стоматологии, а именно, в качестве способа профилактики и лечения воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта, в том числе, при операциях дентальной имплантации и на этапах комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и ПДЧК.

Не изучена также разработка алгоритма этапной диагностики лечебно-диагностического сопровождения пациентов с использованием дополнительных методов обследования для определения оптимальной тактики ортопедического этапа лечения.

### **Цель исследования**

Разработка биосовместимости и более прочностных, эстетико-функциональных характеристик конструкционных материалов, а также антибактериальных покрытий для улучшения качества ортопедического лечения и качества жизни больных с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.

### **Задачи исследования**

1. Разработать способ получения отечественной наноструктурированной диоксид титановой керамики и покрытий, разработать метод армирования полимерного базисного материала Vertex наноразмерным диоксидом титана для повышения его прочностных характеристик. Изучить наноструктуру поверхности и физико-механические характеристики разработанных и модифицированных материалов на основе наноструктурированного диоксида титана с использованием сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии.

2. Выявить в условиях экспериментального моделирования особенности реагирования беспородных половозрелых крыс-самцов при имплантировании им медицинского стекла; экспериментальных образцов диоксида титана, наноструктурированного диоксида титана с поверхностной обработкой пептидом варнерином в различных концентрациях.

3. Провести доклинические морфологические исследования на лабораторных животных по изучению действия диоксида титана и наноструктурированного диоксида титана на поперечнополосатую мышечную ткань в зоне имплантации образцов и воздействия их на внутренние органы, а также влияния на изменение лейкоцитарного состава крови на 28-й день эксперимента. Помимо того проанализировать процессы перестройки костной ткани нижней челюсти морских свинок после имплантации в неё наноструктурированного диоксида титана.

4. Оценить особенности дозозависимого влияния нового антибактериального пептида варнерин на различные органы и ткани крыс, после имплантации в мышечную ткань бедра и исследовать иммуноморфологические и гистохимические изменения скелетной мышечной ткани и пейеровых бляшек через 28 дней после имплантации образцов.

5. Оценить стоматологический статус пациентов с переломами, приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области и разработать алгоритм их лечебно-диагностического сопровождения с использованием дополнительных методов обследования для определения оптимальной тактики ортопедического этапа лечения.

6. С позиции функционально-физиологического подхода и биомеханического обоснования разработать рациональные конструкции и методики изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов. Разработать способ профилактики и лечения воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта.

7. Определить клиническую эффективность разработанных и модифицированных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов на протяжении года наблюдения.

### **Научная новизна**

Впервые предложен способ наноструктурирования диоксидом титана поверхности титановых и диоксид титановых изделий медицинского назначения по разработанной технологии, что позволяет улучшить процессы остеоинтеграции и способствует профилактике

возможных воспалительных осложнений (патент РФ на полезную модель № 153902 от 10.07.2017, патент РФ на изобретения №2630578 от 11.09.2017). Впервые в серии экспериментальных исследований, подтвержденных морфологическими и иммуноморфологическими методами исследований, определена оптимальная доза пептида варнерина для покрытия им наноструктурированного диоксида титана, равная 60 мг/мл, обеспечивающая активирующее влияние на процессы гистогенеза органов и тканей. Гистологическими и гистохимическими исследованиями, доказана биосовместимость наноструктурированного диоксида титана, полученного по разработанной нами технологии.

Впервые предложено применение пептида варнерина в стоматологии для профилактики и лечения воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта (патент на изобретение РФ №2582228 от 30.03.2016).

Впервые использован полиамидный базисный конструкционный материал Vertex ThermoSens для изготовления сложно-челюстных протезов, а также проведено введение в полиамид Vertex ThermoSens наноразмерного диоксида титана для улучшения параметров прочностных характеристик, подтвержденных экспериментальными испытаниями физико-механических свойств (патент РФ на изобретение № 2631050 от 15.09.2017).

Впервые методом конечных элементов проведен расчет биомеханических параметров и научно обоснована рациональность разработанной конструкции протеза-обтуратора на верхнюю челюсть из базисного материала Vertex, модифицированного наноразмерным диоксидом титана (патент РФ на полезную модель №172668 от 08.07.2017).

Разработан алгоритм лечебно-диагностических этапов ведения пациентов с переломами и приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти, позволяющий определить оптимальную тактику планирования ортопедического лечения, что подтверждено в отдаленные сроки клинических наблюдений.

На основании функционально-физиологического подхода разработаны и модифицированы конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов, рациональность которых подтверждена функциональными методами исследований и по разработанному опроснику оценки качества жизни в отдаленные сроки наблюдения (патенты РФ на полезные модели и изобретения: №2631050 от 15.10.2017; №172668 от 08.07.2017; №153858 от 09.07.2015; №153902 от 10.07.2015; №149291 от 28.11.2014; удостоверения на рационализаторские предложения: №2727 от 28.03.2017; №2693 от 12.04.2016; №2683 от 29.10.2015; №2661 от 11.11.2014; №2667 от 13.01.2015; №2649 от 17.04.2014).

### **Теоретическая значимость работы**

Проведенные исследования позволили определить режимы технологий получения компактного наноструктурированного диоксида титана, наноразмерного диоксида титана, а также наномодифицированного слоя из диоксида титана нанесенного на титановые конструкции. Исследованы физико-механические характеристики предложенных модификаций диоксида титана, позволяющие рекомендовать его для применения в области наностоматологического материаловедения. Экспериментальные исследования выявили способность ингибирования образования микробных пленок на поверхности наноструктурированного диоксида титана, а также введенного в состав полиамида наноразмерного диоксида титана и нанесенных наномодифицированных диоксид-титановых поверхностях. Анализ изменений массы тела, температуры, лейкоцитарной формулы, фагоцитарной активности, морфологических и гистохимических изменений тканей организма, а также биохимических показателей крови конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и образцов диоксида титана с различными подходами к поверхностной обработке, позволил определить наиболее подходящий вариант обработки конструкционного материала на основе диоксида титана. В результате указанных экспериментально-лабораторных исследований показана биологическая совместимость и отсутствие общетоксического действия наномодифицированного диоксида титана, а также изучен процесс остеоинтеграции на границе наноструктурированный диоксид титана - костная ткань. Проведен биомеханический расчет рациональности использования полиамидного конструкционного материала, армированного наноразмерным диоксидом титана для изготовления сложно-челюстного протеза obturatora на верхнюю челюсть, что позволяет снизить функциональные нагрузки на ткани протезного ложа в области дефекта и опорные зубы за счет увеличения прочностных характеристик конструкционного материала при циклических нагрузках.

### **Практическая значимость работы**

Оценка стоматологического статуса пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей предоставила возможность разработать систему диагностики функциональных нарушений. Разработанные рациональные конструкции сложно-челюстных конструкций протезов и аппаратов улучшили качество лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей на ортопедическом этапе. Использование низкомолекулярного катионного пептида варнерина на стоматологическом ортопедическом приеме может оказать влияние на снижение количества возможных воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта, что позволит сократить сроки лечения у данной категории пациентов. Модификация материалов, конструкций и методов сложно-челюстного протезирования повышает функциональные возможности сложно-челюстного протезирования пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей. Оценка качества

жизни после ортопедического лечения свидетельствует об улучшении эстетико-функциональной и социальной адаптации пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа включает клинические, экспериментальные и лабораторные методы исследований, которые проведены путем сопоставительной оценки эффективности и качества лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей при использовании оптимизированных методик, авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов, разработаны и модифицированы конструкционные материалы на основе наноструктурированного, наноразмерного диоксида титана и традиционно используемых материалов и методик на ортопедическом этапе лечения данной категории пациентов.

Клинические данные базируются на результатах ортопедического лечения двух групп пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей. Основная - 40 чел., которым оказан развернутый комплекс многоуровневых диагностических мероприятий и использованы разработанные авторские методики сложно-челюстного протезирования. Определена эффективность лечебных мероприятий в отдаленные сроки; проведен мониторинг качества жизни до этапа ортопедического лечения и после с осуществлением при необходимости коррекционных мероприятий. Группа сравнения - 130 чел., ортопедическая помощь которым проводилась по традиционной схеме с использованием общепринятых методик и конструкционных материалов. Пациентов с максимально близкой исходной клинической ситуацией объединяли в подгруппы, в соответствии с критериями включения и не включения. У всех пациентов определен клинический стоматологический статус с оценкой показателей КПУз, СРITN, индекса Силнес-Лоу (Silness, Loe); проведена оценка состояния ВНЧС. На этапе комплексного диагностического обследования пациентов определена нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении.

Для оценки клинической эффективности изготовленных сложно-челюстных протезов и аппаратов использовали комплекс дополнительных методов исследования с использованием высокоинформативной аппаратуры и методик, включающих рентгенологические методы исследования, электромиографическое исследование жевательных мышц, оценку гемодинамики в тканях пародонта, ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов с реографией сосудов жевательных мышц, жевательной эффективности, нарушений звукопроизношения и качества жизни больных.

Для экспериментально-лабораторной части исследований было изготовлено 126 образцов, из них изучено 164 экспериментальных образца, выполненных по разработанным и

модифицированным технологиям (диоксид титана, диоксид титана с наномодифицированной поверхностью, сплав титана BT5Л, сплав титана BT5Л с наномодифицированной поверхностью, полиамид Vertex ThermoSens, полиамид Vertex ThermoSens, модифицированный наноразмерным диоксидом титана). Экспериментальные образцы, в зависимости от состава и проведенных методов физико-механических, морфологических, иммуно-гистохимических, бактериологических исследований, разделили соответственно на 6 групп.

Методами сканирующей электронной микроскопии, атомно-силовой микроскопии изучен наноуровень поверхности экспериментальных образцов из разработанных конструкционных материалов на основе диоксида титана, как до проведения бактериологических и морфологических методов исследования, так и после, с целью выявления структурных изменений экспериментальных образцов после контактирования их с агрессивными средами организма животных. Методом рамановской спектроскопии изучен фазовый состав наноструктурированного диоксид-титанового покрытия. Модифицированный наноразмерным диоксидом титана полиамидный конструкционный термопласт Vertex ThermoSens прошел испытания на трехточечный изгиб и полируемость; всего изучено 60 образцов.

Получены и обработаны результаты исследования пленкообразующих свойств *Staphylococcus epidermidis* 33 на экспериментальных образцах диоксида титана с различными подходами при технологической обработке поверхности экспериментальных образцов и на полиамидных образцах, модифицированных наноразмерным диоксидом титана. Изучено влияние пептида варнерина на изменение различных тканей при использовании аналогичных экспериментальных образцов.

Морфофункциональные исследования органов и тканей проведены на 6-ти группах экспериментальных животных после внутримышечной имплантации исследуемых образцов диоксида титана. В сравнительном аспекте изучена местная и общая реакция органов и тканей и биологическое действие разных дозировок пептида варнерина (120, 60, 30 мг/мл) при ряде вариантов технологической обработки диоксида титана. Изучены показатели периферической крови и биохимические показатели АЛТ, АСТ сыворотки крови, а также некоторые иммуногистохимические изменения у экспериментальных животных после внутримышечной имплантации экспериментальных образцов. После внутрикостной имплантации исследуемых образцов с наноструктурированной поверхностной обработкой диоксидом титана морфологически изучен остеогенез костной ткани в зоне имплантируемого материала.

Методом конечно-элементного моделирования рассмотрена ортопедическая конструкция – «Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти», замещающий значительный послеоперационный дефект верхней челюсти.

Статистический анализ полученных результатов исследований проводили с помощью программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2007, с использованием программного обеспечения «Prism 6» (GraphPad Software Inc., США) и статистических методов на онлайн калькуляторе (<http://medstatistic.ru/index.php>).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Исследование строения разработанного наноструктурированного диоксида титана и его покрытий соответствуют кристаллической модификации - анатаз. Базисный материал Vertex ThermoSens с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана отвечает требованиям ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers и ГОСТ 31571-2012.

2. Морфологические, иммуно-гистохимические и биохимические методы исследования, проведенные на животных с имплантацией им наноструктурированного диоксида титана, показали его более высокую совместимость с тканями организма, сравнительно с диоксидом титана. Внутрикостная его имплантация также оказалась более высокоэффективной. Нанесение на его поверхность вновь синтезированного пептида варнерина в дозах 120, 60 и 30 мг/мл, вызывает разнонаправленное изменение иммуногистохимических процессов в тканях организма.

3. Результаты доклинических экспериментально-лабораторных исследований наноструктурированного диоксида титана и низкомолекулярного катионного пептида варнерина на биосовместимость с тканями животных позволяют рекомендовать их для клинического использования на ортопедическом этапе лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей с условием оформления соответствующих документов.

4. Структурно-функциональные и эстетические нарушения у пациентов с переломами и приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти сопровождаются и осложняются неблагоприятным стоматологическим статусом, требуя совместного планирования лечения с хирургом стоматологом на подготовительном этапе к ортопедическому лечению.

5. Разработанные нами рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов для ортопедического лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей дают возможность обеспечить функционально-физиологическое состояние ЧЛЮ на этапах лечения с улучшением качества лечения данной категории пациентов. Разработанная анкета-опросник для больных с патологией ЧЛЮ позволяет оценить качество жизни у пациентов после ортопедического лечения и доказать рациональность примененных конструкций протезов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационной работы базируется на: комплексности проведенных лабораторных, экспериментальных и клинических исследований, на их необходимом объеме с применением современных методов - морфологического, иммуногистохимического, функционального и бактериологического анализа; исследованиях показателей периферической крови и биохимических показателей сыворотки крови АЛТ, АСТ; сканирующей электронной и атомно-силовой микроскопии; спектроскопии; биомеханическом моделировании; рентгенологических методах исследований; электромиографическом исследовании; доплерографии капиллярного кровотока в тканях пародонта; ультразвуковом исследовании ВНЧС; оценке жевательной эффективности и качества жизни больных; общем состоянии у них речи; и статистических методах анализа данных результатов исследований.

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на следующих научных конференциях:

- Разработанные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов экспонировались на Международном инженерно-промышленном форуме 10-11 ноября 2016 г. (г. Пермь).
- XXI Международная научная конференция «Онкология-XXI век». VII Итало-российская конференция по онкологии и эндокринной хирургии, г. Тбилиси (Грузия), 2017г.
- XXXVII Всероссийская научно-практическая Конференция Стоматологической Ассоциации России "Актуальные проблемы стоматологии" в рамках 41-го Московского международного форума «Дентал-Салон», г. Москва, 2017г.
- Международный научный форум XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (IUPAC). Секция 2 «Химия и технология материалов, включая наноматериалы», г. Екатеринбург, 2016г.
- Международный научный конгресс, посвященный 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины - 21 век», г. Пермь, 2016г.
- Международный научно-практический форум «Паринские чтения-2016. Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», г. Минск, 2016г.
- XX Международная научная конференция «Онкология-XXI век», г. Дагомыс, 2016г.
- XI Всероссийский конгресс «Стоматология Большого Урала на рубеже веков. К 100-летию Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, 2015г.

- XIX Международная научная конференция «Онкология - XXI век», Светлогорск, 2015г.
- XVIII Международная научная конференция «Онкология - XXI век», г. Брюссель (Бельгия), 2014г.
- Научно-практическая конференции с международным участием «Паринские чтения 2014». Интегративная медицина в челюстно-лицевой медицине и стоматологии, г. Минск (Беларусь), 2014г.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры ортопедической стоматологии с участием морфологов ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России «23» мая 2017 г., заседании научного координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России «27» июня 2017 г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано: 40 печатных работ, в том числе 16 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая 2 – Scopus, 24 работы – в изданиях РИНЦ и сборниках научных трудов конференций различного уровня; а также 7 патентов РФ, из них: 3 - на изобретения и 4 патента РФ - на полезные модели.

### **Внедрение результатов исследования**

Диссертационное исследование выполнено по плану НИР ФГБУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ректор - заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор И.П. Корюкина).

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения ортопедической стоматологии, отделение челюстно-лицевой хирургии и отделения челюстно-лицевой гнойной хирургии Стоматологической больницы КММЦ «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (гл. врач - О.В. Поздеева), ММЦ Клиника «Философия красоты и здоровья» (гл. врач - И.Ю. Гневашева).

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс со студентами: кафедры ортопедической стоматологии (д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой – Н.Б. Асташина); и кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии (д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой – В.А. Четвертных) ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (к. м. наук, заведующий лабораторией биохимии развития микроорганизмов – В.П. Коробов); кафедры теоретической механики и биомеханики (к.ф.-м. наук, заведующий кафедрой - В.А. Лохов) и кафедры Материалы, технологии и конструирование машин (д-р. тех. наук, профессор,

заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой А.М. Ханов) ФГБОУ ВО ПНИПУ; Центра экспериментальной механики ФГБОУ ВО ПНИПУ (д-р. ф.-м. наук, профессор, директор – В.Э. Видьедман); Научного центра порошкового материаловедения ФГБОУ ВО ПНИПУ (д-р. тех. наук, профессор, академик РАН, директор Научного центра порошкового материаловедения - В.Н. Анциферов ; д-р. тех. наук, профессор, научный руководитель НЦ ПМ – С.А. Оглезнева).

### **Личный вклад автора в выполнение работы**

Автором проанализирована литература по изучаемой проблеме, определены цель и задачи исследования. Проведен набор клинического материала для исследования с обследованием 170 пациентов, которым были изготовлены 139 конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов; проведены необходимые дополнительные методы исследования и подготовка к ортопедическому этапу лечения; проанализированы результаты динамического наблюдения за изготовленными конструкциями (сроком более 1-го года). Проведены морфологические, бактериологические, иммунологические, иммуно-гистохимические, биохимические исследования на животных для оценки общетоксического влияния, местной и общей реакции органов и тканей (мышечной, костной, различных внутренних органов) для оценки физико-механических свойств диоксида титана с различными подходами в процессе технологической обработки с последующим анализом и статистической обработкой полученных экспериментальных данных. Разработан и предложен алгоритм индивидуализированного использования многоуровневых параклинических методов обследования пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей для определения оптимальной тактики ведения пациента. Разработаны и биомеханически обоснованы авторские рациональные и модифицированы имеющиеся конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов; предложен способ профилактики осложнений воспалительного характера слизистой оболочки полости рта на ортопедическом этапе лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей с использованием низкомолекулярного катионного пептида варнерина; предложен способ армирования полиамидного конструкционного материала с применением наноразмерного диоксида титана; разработан способ модифицирования наноструктурированным диоксидом титана поверхности изделий медицинского назначения из титана; разработана анкета-опросник для оценки качества жизни у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей до этапа ортопедического лечения и после, позволяющий определить эффективность проведенных лечебных ортопедических мероприятий. Доля авторского участия составляет 92,09%.

### **Объём и структура диссертационной работы**

Содержание диссертации изложено на 277 страницах компьютерного (машинописного) набора и состоит из введения, 4-х глав, обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 120 рисунками, диаграммами и фотографиями, 44 таблицами. Список литературы содержит 308 источников, из них 237 источников отечественных авторов и 71 - зарубежных авторов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 14.01.14 – «Стоматология»; формуле специальности: стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения страны; область исследования согласно пунктам 3, 4, 6; отрасли наук: медицинские науки.

## **ГЛАВА I**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

#### **1.1 Этиологические факторы, вызывающие переломы и дефекты челюстных костей**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 году доля травматизации челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) составила 40% от всех видов травм. Неуклонный рост научно-технического прогресса, индустриализации, автоматизации, ухудшение экологической обстановки, техногенные катастрофы, увеличение стрессогенных ситуаций, а также количества и мощности транспортных средств, локальных военных конфликтов, а вместе с ними и увеличение количества

травмоопасного оружия приводят к постоянно растущему уровню травматизации населения, в основном трудоспособного возраста - до 60-ти лет, тем самым подчеркивая социально-экономическую актуальность проблемы [122, 123].

Среди всех случаев травматизма на первое место выходят дорожно-транспортные происшествия, в 70-ти % которых, травматизации подвергается область головы [139]. При этом, повреждения костей лица являются одними из тяжёлых среди переломов и дефектов костей скелета, степень которых, определяется характером и длительностью утраты трудоспособности [17]. Среди всех повреждений костей лицевого черепа, поражение нижней челюсти составляет 75-78% [16].

По прогнозам ВОЗ, к 2020 году распространённость онкологических заболеваний в мире возрастет в 2 раза, а новые случаи заболевания составят до 20 млн. человек. В РФ только за 2015 г. выявлено более полумиллиона больных с новообразованиями, из них 25% - это новообразования ЧЛЮ. В Уральском регионе общий интенсивный показатель заболеваемости злокачественными опухолями органов полости рта за период с 2002 по 2011 гг. увеличился с 3,3 до 4,1 на 100 000 жителей [61]. Этими же авторами приведены данные официальной онкологической статистики в России за период с 2000 г. по 2010 г., по которым общий интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта и глотки увеличился с 7,26 до 8,4 на 100000 населения. При этом, число злокачественных новообразований более, чем в 2 раза, встречается чаще, чем доброкачественных, а количество злокачественных опухолей верхней челюсти в два-три раза больше (75-85%), чем нижней [37]. Следствием этого является увеличение количества пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей (ПДЧК), перенесших оперативные вмешательства на ЧЛЮ по поводу новообразований [7, 10, 77].

Определенную роль в возникновении ПДЧК играют воспалительные заболевания ЧЛЮ, в частности одонтогенные остеомиелиты, приводящие к остеонекрозу с последующей секвестрацией. Дезоморфиновые и бисфосфонатные остеонекрозы челюстных костей, появившиеся сравнительно недавно, и имеющие определенно новое клиническое течение, также являются одними из этиологических факторов, приводящих к значительным дефектам челюстных костей [53, 152].

Несмотря на успехи современного этапа развития восстановительно-реконструктивной хирургии, у больных возникают стойкие посттравматические и послеоперационные изменения функционального и эстетического характера, приводящие к трудности психосоциальной адаптации в обществе и требующие безотлагательного сложно-челюстного протезирования. В связи с этим, актуальность проблемы является несомненной, требуя в каждом конкретном случае комплексного и индивидуального подхода с привлечением специалистов определенного профиля.

## 1.2 Классификации приобретенных дефектов челюстных костей

В отечественной и зарубежной литературе нет единой классификации приобретенных дефектов ЧЛЮ. По Международной классификации болезней (МКБ) "Приобретенные дефекты и деформации мягких тканей и костей челюстно-лицевой области" относятся к коду по МКБ-10:

T 90.0 - Последствия поверхностных травм головы

T 90.2 - Последствия переломов костей лица

T 91.1 - Последствия поверхностных травм и ранения шеи

M 95.3 - Приобретенные деформации шеи

M 95.2 - Другие приобретенные деформации головы

### 1.2.1 Классификации приобретенных дефектов нижней челюсти

Попытки классифицировать ПДЧК предпринимались многократно, что связано с определенными сложностями. Так, детализированный анализ дефектов приводит к громоздкости предлагаемых классификаций, а применение менее подробных предопределяет возникновение большого количества вопросов при выборе оптимального решения по лечению пациента [92].

В историческом аспекте попытки классифицировать ПДЧК предпринимались с середины прошлого века. Начиная с 1945 года, Хитровым Ф.М. и Вайсблатом И.Н. была разработана классификация дефектов кости нижней челюсти, не нашедшая широкого применения, в связи со своей ограниченной детализацией.

Более удачной в этом плане оказалась классификация дефектов нижней челюсти Дунаевского В.А., 1958, в которой автор учитывает вовлечение околожелюстных мягких тканей, но отсутствует описание локализации и протяженности дефекта.

Следующую попытку классифицировать приобретенные дефекты нижней челюсти предприняли Курляндский В.Ю., 1958; Бетельман А.И., 1965, Оксман И.М., 1968, в которой авторы принимали во внимание оставшиеся на фрагментах челюсти зубы.

В классификации Павлова Б.Л., 1972 выделены три класса, в зависимости от количества оставшихся фрагментов в зубочелюстной дуге, при которой учтены величина дефекта и локализация процесса.

Классификация Самедова Т.И., 1984 включает в себя компонент смещения фрагментов нижней челюсти под действием мышечного аппарата и сочетание дефектов челюстных костей с мягкими тканями, прилежащих к нему.

В 1989 году David et al. представил универсальную классификацию с разделением дефектов нижней челюсти по сегментам без учета мягкотканного компонента дефектов.

Boyd et al. (1991) классифицировали дефекты с буквенным обозначением (Y, C, L), имея в виду и мягкотканый компонент дефекта (o, m, s, sm).

В этом же году Urken et al., наряду с костными и мягкоткаными компонентами, дополнили неврологическими повреждениями, но для широкого использования в практике, в связи с трудностью применения, эта классификация не нашла.

Ходорковский М.А. в 1999 году модифицировал классификацию Boyd, дополнив её количеством имеющихся факторов и, изменив буквенное их обозначение (А, В, С, D). Тем не менее, осталась нечеткость в описании протяженности дефектов нижней челюсти и не прослеживалась связь между дефектом костных структур и мягкотканного компонента.

Среди более современных систематизаций дефектов нижней челюсти, с учетом костных структур и мягкотканного компонента, определенный интерес представляет классификация Кадырова М.Х. (2007), которая состоит из блоков, учитывающих этиологические факторы, локализацию, величину дефекта, состав тканей дефекта, а также наличие неврологической симптоматики. Тем не менее, несмотря на свою подробность, в связи с большим объемом подпунктов, широкой распространенности она не получила.

Известна классификация сквозных дефектов нижней челюсти Герасимова А.С., 2011, в которой автор использует буквенную кодировку дефектов в зависимости от их локализации, указывая на утраченный сегмент (ЯАСМСАЯ), дополнив это подклассами. Данная классификация также не нашла широкого применения, в связи с трудностью восприятия буквенной кодировки.

Таким образом, на сегодняшний день нет единой общепринятой классификации, используемой для формулирования диагноза пациентам с наличием перелома(ов) нижней челюсти. Это, к сожалению, затрудняет трактовку и раскрытие механизмов повреждений ЧЛЮ.

### **1.2.2 Классификации приобретенных дефектов верхней челюсти**

Классификации дефектов верхней челюсти основаны на принципах топографической локализации и величины дефекта, характере и времени предшествующего лечения. Также имеет значение объем оперативного вмешательства, метод операции, своевременность проведения ортопедического лечения и срок, прошедший после операции.

Большое распространение получила классификация повреждений верхней челюсти с дефектами неба В.Ю. Курляндского (1969). Все дефекты автором разделены на 4 группы и подгруппы. При этом, каждая группа имеет свои особенности, имеющие определенное значение для эффективности последующего этапа ортопедического лечения.

Классификация послеоперационных дефектов верхней челюсти, разработанная М. А. Слепченко в 1974 году, делит дефекты верхней челюсти на частичные, полные односторонние и двусторонние, учитывая: наличие сообщения с полостью носа; сочетание с резекцией мягкого неба или нижнего края глазницы; экзентрацию глазницы; двустороннюю резекцию боковых отделов верхней челюсти.

Особый интерес вызывает классификация М. А. Агаману (1978), в которой автор разделил дефекты верхней челюсти на 6 категорий, учитывая взаимосвязь хирургического дефекта с оставшимися зубами верхней челюсти. Для каждой категории, входящей в классификацию, предложены конструкции протезов с obturatorами, замещающими дефект верхней челюсти [90]. Использование данной классификации в клинике позволяет точно поставить диагноз и грамотно планировать наиболее эффективную конструкцию протеза с obturatorом, улучшенной фиксацией и стабилизацией протеза. Попытка более полной классификации дефектов верхней челюсти была предпринята позднее Горбаневой-Тимофеевой Л. В. и дополнена Костур Б. К. и Миняевой В.А. в 1985 году. В основе лежит топографический компонент дефекта и учет сообщения полости рта с полостью носа. Первая группа дефектов в данной классификации не имеет oro-назального сообщения, для остальных групп характерно нарушение герметичности ротовой полости. Сысолятин П.Г. (2001); J.S. Brown (2007) и др. описывают многообразие дефектов верхней челюсти по этиологии и патогенезу, степени нарушения функций жевания, глотания и речи.

Таким образом, значительное количество классификаций ПДЧК свидетельствует о многообразии повреждений в отношении морфологических структур челюстных костей и окружающих их тканей, что требует сугубо индивидуального подхода и комплексного лечения.

### **1.3 Возможные осложнения на этапах комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей**

В процессе комплексного специализированного лечения пациентов с переломами и ПДЧК возможно развитие осложнений. Белова О.М, Гунько В.И. (2010) разделили возможные осложнения, возникающие в процессе лечения, на три группы: предоперационные, интраоперационные и послеоперационные. Эти же авторы в отдаленные сроки после хирургического лечения выделяли такие осложнения, как рецидив деформации, недовольство пациента эстетическими результатами, нарушение чувствительности тканей в зоне иннервации тройничного нерва и возникновение нарушений функций височно-нижнечелюстного сустава.

По исследованиям некоторых авторов [175, 176], наиболее распространенным осложнением при лечении пациентов с переломами и ПДЧК является воспаление. Количество послеоперационных воспалительных осложнений ЧЛЮ составляет в среднем 13-14% и может приводить к хронизации воспалительных явлений, увеличивая сроки лечения и материальные затраты [94]. Следовательно, на сегодняшний день остается нерешенным до конца вопрос профилактики и лечения явлений воспалительного характера, как наиболее частого осложнения после операций на ЧЛЮ, в том числе дентальной имплантации.

Послеоперационные изменения ЧЛЮ, в свою очередь, влияют на неблагоприятное изменение микробиоценоза полости рта [11, 222]. Дефекты верхней челюсти с oro-назальным сообщением приводят к хронизации воспалительных явлений ЛОР-органов, что связано с забросом пищевых продуктов в полость носа, трудностью проведения гигиенических мероприятий, так как даже полоскание полости рта при таких дефектах представляет для пациента определенную трудность, а иногда и невозможность.

Афанасьев В.В. (2010) на основании собственных исследований и анализа литературных данных выявил, что осложнения при переломах челюстных костей, составляют 10-30 % случаев, которые в большинстве своём касаются нижней челюсти с последующим неблагоприятным исходом в виде остеомиелита и формированием ложного сустава на фоне грубых микроциркуляторных расстройств. При переломах верхней челюсти характерным осложнением является травматический гайморит, как следствие сместившихся инородных тел, костных и зубных отломков в верхнечелюстную пазуху.

После хирургического этапа лечения с использованием реконструктивных пластин отмечаются осложнения в 39,5 % случаев [113]. Подобные осложнения чаще всего могут быть связаны с замедленной консолидацией при фиксации отломков в неправильном положении без учета окклюзии; подвижностью отломков в результате раскручивания винтов при их недостаточном количестве; нарушенной остеоинтеграцией винтов; переломом пластин; отсутствием шинирования со стороны полости рта, в том числе ортопедическими конструкциями при наличии показаний.

При лечении пациентов с переломами и ПДЧК использование ортопедических конструкций из сплавов металлов определяет возможность возникновения осложнений в виде химико-токсического, электро-гальванического и аллергизирующего воздействия на организм, что способствует прогрессированию образования микробной пленки на конструкционном материале протезов, поддерживая неблагоприятный микробиоценоз полости рта и, приводя к поддержанию воспалительных явлений ЧЛЮ.

По мнению некоторых авторов, лечение больных с осложненными переломами челюстных костей – это фактически попытка устранить ошибки, допущенные при оказании специализированной помощи больному со свежей травмой [27].

Учитывая наиболее часто развивающиеся осложнения при лечении пациентов с переломами и ПДЧК, становится понятна необходимость своевременной, рациональной и надежной иммобилизации челюстных костей или их фрагментов ортопедическими и хирургическими методами, а также решения вопроса профилактики и лечения явлений воспалительного характера, как наиболее частого осложнения после операций на ЧЛЮ, в том числе при дентальной имплантации.

### **1.3.1 Микробная колонизация на органах полости рта и конструкционных материалах, как предопределяющий фактор развития воспалительных осложнений у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей**

Впервые понятие «биопленка» было введено в 1978 году Costerton J.W., которую он описывает как сообщество микроорганизмов в органическом матриксе [253]. Этим же автором в 1990 году введен термин «инфекционная биопленка». В настоящее время ряд авторов считает, что 80% инфекционных заболеваний вызывается наличием в ротовой полости микробной пленки [52, 289].

Проведенные исследования рядом авторов свидетельствуют о том, что бактерии в биопленках имеют антибиотикорезистентность в 1000 раз большую, чем планктонные культуры тех же видов микроорганизмов [245, 256]. Данный факт объясняется наличием органического матрикса биопленок, который обеспечивает защиту, фиксированных в нем микроорганизмов от металлов, катионов и токсинов, рН, осмотических явлений, ультрафиолетового излучения, высушивания, защитных механизмов иммунной системы организма [45, 131, 173, 132, 293, 224, 237].

Роль биопленки в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки связана с тем, что только 20-25% микроорганизмов располагаются на поверхности зубов, остальная часть фиксируется на слизистой оболочке полости рта и конструкционных материалах [52, 304].

Однако, появление нарушенной целостности слизистой оболочки полости рта при дефектах ЧК облегчает доступ бактерий микробной пленки к костной ткани, что способствует развитию воспалительных осложнений. Особую проблему представляет рост частоты возникновения нозокомиальных инфекций [103], возбудителями которых чаще всего являются коагулазонегативные стафилококки. Опасность штаммов стафилококков, кроме повышенной вирулентности, заключается еще и в том, что вызванные ими заболевания с трудом поддаются антибиотикотерапии и требуют использования новых, более токсичных антибактериальных препаратов. Также имеется значительный риск хронизации воспалительного процесса [256].

В настоящее время ряд отечественных авторов занимается изучением образования микробных пленок на конструкционных материалах. Так, известны работы по изучению уровня колонизации бактерий на конструкционных материалах акриловой природы, полиуретане «Денталур», материалах, применяемых для починки и перебазировки протезов [12, 15, 35]. Установлено, что основные пародонтопатогенные виды бактерий имеют меньшую степень первичной адгезии к полиуретану, Ufi Hard, Ufi gel, Rebase. Максимальная степень адгезии выявлена у материалах акриловой природы. Кроме этого, в работах Верховского А.Е., Аболмасова Н.Н, Федосова Е.А., Азовскова О.В. (2013) в сравнительном аспекте показаны преимущества технологии инъекционного литья перед традиционным прессованием акриловых пластмасс при первичной микробной адгезии. Проведенные исследования зарубежных авторов в том же направлении,

подтверждают минимальную степень адгезии биопленки и на материалах керамической природы [276].

Известны работы отечественных и зарубежных ученых по изучению степени адгезии бактериальных пленок на конструкционных материалах из различных сплавов металлов [109, 248, 249, 258]. Выявлено, что состав микробной пленки напрямую зависит от применяемого конструкционного сплава, а на степень обсемененности конструкционного материала влияет качество обработки его поверхности [6, 305].

Возможности ингибирования образования биопленки описывают отечественные и зарубежные исследователи. Так, Беляков Д.В. (2012) отмечает наличие бактерицидного действия серебряно-палладиевых сплавов на грамположительные микроорганизмы, а использование лазерной обработки титановых имплантатов обеспечивает адгезию их слизистой оболочки, которая является необходимым биологическим барьером, препятствующим развитию бактериальной инфекции в форме переимплантата [266]. Каливрадзян Э.С., Подопригора А.В., Гордеева Т.Д., Шадад А. (2014) предлагают вводить в полимерные материалы для изготовления съёмных протезов наноразмерное серебро, с целью улучшения биоинертности, химической и физической стойкости.

Таким образом, несмотря на значительные наработки отечественных и зарубежных ученых на сегодняшний день не существует оптимальных методов борьбы и средств, обеспечивающих полное и окончательное удаление микробной пленки с органов полости рта или конструкционного материала, и как следствие, отсутствует решение вопроса о лечении и профилактике послеоперационных воспалительных осложнений при лечении пациентов с переломами и ПДЧК.

#### **1.4 Эстетико-функциональные нарушения челюстно-лицевой области, вследствие потери анатомической целостности морфологических структур верхней и нижней челюстей**

Потеря анатомической целостности ЧК и мягких тканей ЧЛЮ, как правило, осложняется функциональными нарушениями, тяжесть которых определяется объёмом дефекта [7]. Возникшие функциональные нарушения, оказывают существенное воздействие на жизнедеятельность всего организма. Прежде всего страдает функция органов пищеварения, приводя к хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта [53].

Наличие эстетических нарушений характерно для полного одностороннего удаления верхней челюсти. В случаях, если дефект затрагивает часть неба и альвеолярного отростка в боковом отделе, то на первый план выступают функциональные нарушения: возникает гнусавость голоса, жидкая пища попадает в полость носа, но эстетические нарушения будут незначительными. Проявляется характерная асимметрия лица за счет западения мягких тканей на стороне операции. Тяжелые функциональные и морфологические расстройства приводят к психическим страданиям пациентов [7].

Все возникшие функциональные изменения носят общий и местный характер с ранними и поздними проявлениями. Общие нарушения более характерны для огнестрельных ранений или возникающих после объёмных оперативных вмешательств на ЧЛЮ. К нарушениям местного характера относятся расстройства жевания, перемешивания пищи языком, увлажнение языка слюной и др. Поздние изменения, при этом, являются следствием усугубления ранее возникших расстройств и затрагивают в основном двигательный аппарат.

Нарушение эстетических характеристик ЧЛЮ, в совокупности с расстройствами функционального характера, приводят к усугублению нервно-психического состояния пациентов, создавая «комплекс неполноценности», снижая уровень самооценки, и приводят к социальной дезадаптации с глубокими социопсихологическими проблемами [128, 280, 284]. Поэтому особое значение приобретает своевременное ортопедическое лечение пациентов с ПДЧК, как этап социальной реабилитации.

### **1.5 Дополнительные методы обследования пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей при оценке функциональных нарушений**

Для оценки выраженности функциональных нарушений и динамики проведенных мероприятий сложно-челюстного протезирования, особую ценность приобретают дополнительные методы обследования пациентов с переломами и ПДЧК.

Среди наиболее информативных, распространенных, доступных и традиционно применяемых методов исследования ЧЛЮ на сегодняшний день остается метод рентгенодиагностики с использованием различных методик, которые в первую очередь позволяют своевременно диагностировать топографию повреждения ЧЛЮ [124]. Неадекватная и несвоевременная рентгенодиагностика может приводить к возникновению посттравматических деформаций, которые осложняют ортопедический этап лечения пациента и вызывают функционально-эстетические нарушения [4]. По мнению этого же автора, наибольший объем информации о повреждениях костей нижней зоны лица предоставляет ортопантомография. Оптимальной же методикой считается многопроеctionная РКТ (КЛКТ, МСКТ), дающая возможность просмотра трехмерной реконструкции изображения [180, 234].

Тем не менее, в некоторых случаях определенное значение несут методы, не имеющие лучевой нагрузки, при которых отсутствуют ограничения по количеству исследований, что приобретает ценность при диагностике и оценке динамики лечебных манипуляций. Таким методом является ультразвуковая диагностика, обладающая достаточно высокой информативностью. По нашему мнению, особую актуальность имеет ультразвуковой метод исследования (УЗИ) при тотальных дефектах или переломах нижней челюсти со смещением, когда лечебные мероприятия, с

использованием ортопедических конструкций, направлены на правильное позиционирование суставных головок ВНЧС относительно суставной впадины.

Эффективность жевания напрямую связана с состоянием здоровья человека (официальное заявление Генеральной ассамблеи FDI, 18 сентября 2003г., г. Сидней, Австралия). Когда снижается жевательная эффективность, приводящая к эмоциональным проблемам, повышается риск развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, стрессам и патологии ВНЧС. В свою очередь, восстановление жевательной эффективности, после проведенного стоматологического лечения, ведет к улучшению качества жизни больных. Особую актуальность имеет оценка жевательной эффективности у пациентов при наличии у них ПДЧК, при которых в первую очередь нарушается функция жевания.

На сегодняшний день предложено множество способов определения жевательной эффективности, как статических, так и динамических. Динамические жевательные пробы относятся в основном к ситовым и в настоящее время они практически не применяются из-за сложности их проведения и необъективной трактовки полученных результатов.

Из более современных оценок жевательной эффективности в отечественной литературе известна жевательная проба, предложенная Ряховским А.Н. (1988), которая в совокупности с гранулометрическим анализом и электромиографией (ЭМГ) обладает высокой точностью определения состояния жевательных мышц. В настоящее время имеются модификации и усовершенствования данной пробы [226].

Некоторые авторы предлагают использовать анализ, характеризующийся потерей сахара из жевательной резинки, а также колориметрические пробы и пробы с динамическим нагружением [211, 270, 290]. Несомненно, эти методы имеют ценность при определенных клинических ситуациях, но в силу сложности их проведения широкого применения в практической стоматологии они не нашли.

Наличие ПДЧК приводит к дискоординации работы мышечного аппарата ЧЛЮ. В связи с этим, оценка нарушения функциональной активности собственно жевательных мышц в покое и напряжении приобретает определенное значение [226]. Одной из таких методик является электромиографическое исследование (ЭМГ) мышц ЧЛЮ.

При наличии переломов и ПДЧК нарушения в микроциркуляторном русле оказывают влияние на последующий этап ортопедического лечения данной категории пациентов. Одним из ранних признаков нарушения капиллярного кровотока является локальный спазм артериоларных сосудов, застойные явления в веноулярном звене, снижение интенсивности капиллярного кровотока [112]. Поэтому, определенное значение приобретает исследование микроциркуляторного компонента тканей пародонта в области протезного ложа у пациентов с переломами и ПДЧК, которое даёт

возможность определить тяжесть повреждения и дальнейшую тактику ведения пациента, а также оценить эффективность проведенного лечения.

Конечной целью любого лечебного процесса является улучшение качества жизни (КЖ) больного [299]. Впервые понятие «качество жизни» введено А.С. Пигу в 1920 году, а в 1948 году ВОЗ дала свою трактовку КЖ, отражающую физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование человека, основанной на его субъективном восприятии.

По мнению ряда авторов, качество жизни является объективным показателем, в основе которого лежит субъективное восприятие разницы между ожиданием пациента и исходом лечения. Соответственно, чем меньше будет эта разница, тем выше качество жизни [267]. В своих исследованиях Вагнер В.Д. и др. (2013), показали, что стоматологическое лечение рекомендуется проводить не только для восстановления эстетики полости рта, но и для улучшения КЖ пациентов.

За последние несколько лет разработано более 10 основных индексов, которые оценивают влияние стоматологического здоровья на КЖ. Среди источников отечественных авторов встречаются работы, касающиеся качества жизни пациентов на этапах их лечения с дефектами зубов и зубных рядов различными конструкциями протезов и пациентов с дефектами верхней челюсти [7, 30, 98, 156, 164, 232].

Из числа специализированных валидированных опросников КЖ в отечественной стоматологии, в основном, применяется русская версия опросника ОНIP-14 RU (профиль влияния стоматологического здоровья, 1994) [42, 43], а также неспецифический опросник SF-36, который используется для контроля влияния результатов лечения на КЖ пациентов [118, 155].

Известны разработанные зарубежными авторами опросники DIDL (оценка влияния стоматологического статуса на повседневную жизнь, 1996), OHQoL (индекс стоматологического качества жизни, 1997), шкала ВАШ (визуально-аналоговая шкала), GOHAI (общий гериатрический индекс здоровья полости рта, 1990), Oral Health-Related Quality of Life (взаимосвязь стоматологического здоровья и качества жизни, 1996), OIDP (влияние стоматологического здоровья на повседневную жизнь, 1996), общий опросник Ноттингемская система, Sociodental Scale (социостоматологическая шкала, 1986), RAND Dental Health Index (индекс стоматологического здоровья, 1991), Dental Impact Profile (индекс влияния здоровья полости рта, 1993), Subjective Oral Health Status Indicators (субъективные индикаторы здоровья полости рта, 1994) и др. [166, 246]. Данные опросники построены по единому принципу и включают разделы: нарушения функции, болевые ощущения, внешняя эстетика, эмоциональная сфера пациента, влияние заболевания на социальное благополучие и т.п. Тем не менее, большое разнообразие оценок КЖ у пациентов стоматологического профиля, до сих пор не позволяет прекращать поиск конечного продукта, удобного для ежедневного приема больных, с точной оценкой КЖ [83].

Нередко ПДЧК сказываются на функции речи, нарушая звукопроизношение, и влияя на социальную адаптацию пациентов [141, 259]. В доступных источниках литературы имеется значительное количество публикаций, статистических данных и методов коррекции звукопроизношения у детей с врожденными дефектами и аномалиями развития, но работы по оценке нарушений звукопроизношения у взрослых пациентов с ПДЧК, единичны [147].

Таким образом, постановка правильного и своевременного диагноза, выбор рационального метода лечения с использованием сложно-челюстных протезов и аппаратов, прогнозирование и объективная оценки результатов лечения пациентов с переломами и ПДЧК определяются проведением необходимых дополнительных функциональных исследований в зависимости от поврежденного звена ЧЛЮ. Это, в свою очередь, требует разработки четкого алгоритма проведения диагностических мероприятий у пациентов данной категории.

## **1.6 Конструкционные материалы, применяемые для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов, при ортопедическом лечении пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей**

На сегодняшний день для изготовления конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов наибольшее применение нашли сплавы металлов, полимерные материалы и/или их сочетания.

### **1.6.1 Сплавы металлов, применяемые для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов**

В нашей стране и за рубежом уже много лет в ортопедической стоматологии применяют кобальто-хромовые и никель-хромовые сплавы, которые отличаются хорошими технологическими свойствами [63]. Однако, наличие в сплаве вредных примесей, таких как сера, фосфор, а также газообразных примесей (азот, кислород, водород), способствует ограничению использования данного сплава [160].

Серебряно-палладиевые сплавы, несмотря на ряд положительных характеристик (коррозионная стойкость, низкая плотность, небольшой вес, пластичность, высокая прочность), не нашли широкого применения из-за нестабильности своих свойств и нерешённого технологического вопроса подбора паковочных масс для литья в специальных средах [28],

Сплавы на основе золота и платины, при ряде прекрасных физико-механических, технологических и токсико-гигиенических свойствах, не нашли широкого применения для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов в виду их высокой стоимости [121].

Развитие науки в области химии привело к созданию новых сплавов металлов, имеющих повышенные качественные характеристики: биологическую инертность, высокую удельную прочность, отличную химическую стойкость, по отношению ко многим агрессивным средам,

низкий коэффициент усадки при литье. К таким материалам относятся сплавы титана. Именно эти свойства сплавов титана сделали его почти универсальным и востребованным материалом в медицине [129, 188].

В работе Летягиной Р.А. (1995) имеется экспертное заключение НИИИИМТ МЗ РФ о возможности применения сплава титана ВТ5Л для имплантации в стоматологии (протокол №1 от 25.01.89). При росте аллергических реакций на различные металлы и их сплавы, применяемые в медицине, и в частности, в стоматологии, титан рассматривается как решающая альтернатива [281]. Высокая биоинертность обусловлена способностью титана в доли секунды образовывать на своей поверхности защитный оксидный слой - диоксид титана, благодаря которому они не корродируют и не вызывают патологические процессы [189].

Наибольшее применение в ортопедической стоматологии нашли сплавы ВТ1-Л и ВТ5-Л [188]. На сегодняшний день спектр применения титана в клинике ортопедической стоматологии достаточно широк – это вкладки, цельнолитые и облицованные коронки и мостовидные протезы, бюгельные протезы, цельнолитые базисы полных съёмных протезов, сочетанные протезы и конструкции на имплантатах, в том числе сами имплантаты, челюстные протезы [14, 153].

Вслед за титаном, сплавы циркония становятся важнейшими материалами современных технологий в практике ортопедической стоматологии [46]. Цирконий относится к металлам группы титана, чем объясняются их близкие физико-химические свойства [114]. В практической стоматологии применяются имплантаты из диоксида циркония [215], вкладки и штифтово-культевые конструкции из сплава циркония Э-125 [157, 185]. Однако сведений по изготовлению сложно-челюстных протезов и аппаратов из сплавов циркония в доступных литературных источниках нами не встречены.

### **1.6.2 Полимерные материалы, применяемые для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов**

В настоящее время, доля изготовленных различных конструкций зубных и челюстных протезов из пластмасс акрилового ряда, в том числе сложно-челюстных протезов, составляет порядка 98% [69]. По мнению некоторых авторов, данный факт связан с тем, что адекватной альтернативы акриловым пластмассам в ортопедической стоматологии до сих пор нет [44, 60].

Полимеры акрилового ряда имеют ряд существенных недостатков, среди которых низкая прочность при статическом изгибе, малая удельная ударная вязкость, значительный процент усадки. Наличие остаточного мономера после процесса полимеризации – еще один из недостатков акриловых пластмасс. Доказано, что выделение остаточного мономера из базиса протеза продолжается в течении 5-ти лет. Являясь протоплазматическим ядом, он может оказывать

токсическое влияние на местном уровне при контакте с тканями протезного ложа, оказывая раздражающее действие на организм в целом. [40, 229, 275].

Акриловые пластмассы в своей структуре представляют пористое соединение, способствующее микробному обсеменению конструкций протезов и при определенных условиях (недостаточный уровень гигиены или сложность её проведения при дефектах челюстных костей) приводит к нарушению микробиологического равновесия полости рта, вызывая инфекционные и воспалительные процессы органов полости рта, в том числе их хронизацию [5, 174, 256]. Встречаются работы, в которых изучена биодеструкция и дезинтеграция полимерного акрилового материала в полости рта, что в свою очередь является одной из причин поломки протеза [2, 158].

Вышеперечисленные факты являются особенно актуальными для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов, когда статическая и динамическая нагрузки на конструкцию увеличиваются в разы. Дополнительно к сказанному, сложно-челюстные протезы занимают гораздо больший объём в полости рта и несоответствие внутренней поверхности конструкции протезному ложу, вследствие неизбежной усадки, становится критическим, а наличие большего количества остаточного мономера, соразмерного объёму конструкции, способно оказывать более выраженное негативное воздействие на ткани протезного ложа и организм в целом, чем обычные съёмные пластиночные протезы, усугубляя клиническую ситуацию. Наличие пористости акрилового материала, в совокупности со сложностью архитектоники челюстного протеза и его объёмом, способствует дополнительному образованию микробной пленки. Еще одним недостатком акриловых базисных пластмасс является их малая эластичность. Анатомо-топографические условия протезного ложа у пациентов с ПДЧК (костные выступы, рубцовые изменения, атрофия слизистой оболочки), повышенная болевая чувствительность слизистой оболочки требуют изготовления съёмных протезов с эластичными подкладками. Однако, недостатком их является недолговечность, потеря эластичности со временем, низкая гигиеничность, что требует постоянных их обновлений.

В связи с этим, в настоящее время разработки ученых касаются улучшения физико-механических характеристик конструкционных полимерных материалов, совершенствования технологии их получения и изготовления конструкций протезов, а также создания новых материалов неакриловой природы [7]. Так, Пшеничниковым И.А. (1994), был предложен материал Дакрил-4 Б, Лебеденко И.Ю. (2001) – СтомАкрил, Каливрадзян Э. С. (2014) и соавторы модифицировали базисную пластмассу Фторакс полиметилсилоксановыми жидкостями марок ПМС-20, ПМС-200, ПМС-300, ПМС-400. В последние десятилетия активной разработкой и внедрением полиуретана «Денталур» занимался ряд отечественных ученых [161, 222].

Поиски зарубежных ученых направлены на понижение токсичности полимерных материалов. В результате созданы базисные материалы на основе гидрофильных полимеров, например, «Hydrocril» (Zeus Laboratori Chimico Partesei, Италия) [281].

Отечественные ученые, для понижения токсичности базисных материалов акрилового ряда, предлагают проводить экстракцию примесных соединений из базисов съемных протезов с помощью двуокиси углерода и фреона, обрабатывая протезы ультразвуком и, воздействуя электромагнитными полями крайне высокой частоты. Рекомендуется также погружать протезы в химические растворы с полимеризацией акриловых пластмасс под действием микроволнового излучения, нанесением биопокрытия из гидроксипатита лазерным или плазменным напылением, серебрением базисов, вакуумным напылением пластмассовых базисов серебряно-палладиевым сплавом [72].

Для улучшения физико-механических характеристик базисных пластмасс, некоторые отечественные и зарубежные авторы предлагают их армирование металлическими сетками, проволокой, стекловолоконными и синтетическими материалами, таких как полиамидные арамидные волокна, капрон, нейлон, лавсан, кварцевые сетки [85; 194]. Предпринимаются попытки введения в полимерные материалы модифицированного наноразмерного серебра [33, 80, 81, 82, 204]. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении санитарно-гигиенических и токсикологических параметров, что позволяет снизить количество воспалительных осложнений и реакций протезного ложа при пользовании конструкциями протезов.

Несмотря на перспективность перечисленных методик совершенствования и модифицирования конструкционных материалов, большинство из них не нашли своего практического применения, вследствие необходимости использования дорогостоящего громоздкого оборудования.

Современная стоматология базируется на разработке инновационных материалов или усовершенствовании уже имеющихся, к которым предъявляются высокие требования прочности, биосовместимости и технологичности. На сегодняшний день прогрессивным направлением стоматологического материаловедения является наностоматология, которая при использовании минимального количества наноструктурированного вещества позволяет решать вопросы улучшения прочностных и токсико-гигиенических характеристик [136]. Нанотехнологии и производство наноматериалов являются быстро развивающейся областью с инновационными перспективами. Однако существуют многочисленные неопределенности, связанные с изучением их влияния на живой организм. Поэтому дальнейшая работа, проводимая в этом направлении, представляется весьма актуальной [3].

## **1.7 Реконструктивное хирургическое лечение переломов и приобретенных дефектов челюстных костей**

Несмотря на современный уровень развития реконструктивной хирургии, проблема хирургического лечения больных с ПДЧК остается актуальной, что связано прежде всего с ростом уровня травматизма и онкологической заболеваемостью среди населения. Варианты замещения ПДЧК во многом определяются их топографией и размером, индивидуальностью клинической ситуации, возрастом пациента, сопутствующими заболеваниями и т.д.

Среди традиционно используемых хирургических способов замещения дефектов ЧЛЮ получили распространение аваскулярные аутооттрансплантаты, формализированные, лиофилизированные аллотрансплантаты, а также их сочетания (аутоаллотрансплантаты) и комбинированная остеопластика [221].

На сегодняшний день определенный интерес представляет метод микрохирургической аутооттрансплантации комплексов тканей, позволяющий замещать большие дефекты ЧЛЮ ревааскуляризованными аутооттрансплантатами на микрососудистых анастомозах с имплантированными в них металлическими имплантатами, с целью дальнейшего обеспечения фиксации сложно-челюстных протезов [76].

В последние несколько десятилетий работы ряда авторов направлены на исследования перспективных углеродных материалов, в частности «Углекона-М», обладающего биоинертностью, высокой механической прочностью, низким модулем упругости, возможностью расширенной моделировки, параметрами и структурой близкими к костной ткани [14, 129, 181, 235].

При наличии противопоказаний для консервативного лечения переломов челюстных костей, операция остеосинтеза занимает ведущую позицию. Несмотря на совершенствование технологий остеосинтеза, не уменьшается количество осложнений, связанных с ним, что приводит к поиску новых методов оптимизации репаративного остеогенеза отечественными и зарубежными учеными [29, 47, 113, 288]. На сегодняшний день выделяют несколько его типов [74]:

- восстановление микроциркуляторного компонента в проекции перелома,
- стимуляция иммунного ответа,
- гормональная регуляция,
- применение стволовых клеток,
- восстановление биохимического равновесия,
- физическое и механическое воздействие на зону перелома,
- акупунктурные методики,
- введение в область диастаза деградируемых биоимплантатов.

К используемым в процессе операции остеосинтеза остеофиксаторам предъявляются определенные требования: они должны иметь хорошие остеоинтеграционные параметры; обладать

высокими показателями твердости, износостойкости, биосовместимости; иметь хорошие токсико-гигиенические характеристики при максимальном сроке их службы [240, 294].

Замедление процесса остеоинтеграции является следствием нарушения трофики костной ткани и может вызвать осложнения воспалительного характера с отторжением конструкционного материала. Проблематичной зоной является область контакта кость-конструкционный материал, где происходит адсорбция тромбоцитов с последующим процессом тромбообразования и развитием ответной реакции организма на чужеродное тело - формирование фибриновой капсулы, через которую происходит медленное прорастание костной ткани.

Решение этой проблемы возможно путем нанесения на конструкции покрытий из биосовместимых и биоактивных материалов, на поверхности которых не происходит адсорбции тромбоцитов вследствие конкуренции с другими клетками - остеобластами и остеокластами [138]. К таким поверхностным обработкам относят термооксидные, гидроксиапатитные, керамические, наномодифицированные и многослойные биосовместимые покрытия, [71, 218, 251]. При этом, акцент ставится на остеофиксаторы и минипластины с керамическими и кальций-фосфатными покрытиями, обладающие биоинертными свойствами [95, 145, 169, 227].

Отечественные и зарубежные ученые занимаются изучением процессов синтеза и нанесения гидроксиапатита на стоматологические конструкционные материалы [22, 116, 125, 126, 170, 182, 255, 297, 298]. Однако, требуется использование биологически чистого гидроксиапатита, процесс получения которого является технически трудоемким, а малая механическая прочность ограничивают его широкое распространение в стоматологии [32, 48, 126, 138, 144, 190].

Немаловажное значение в обеспечении остеоинтеграционных процессов является создание материалов и покрытий, уменьшающих вероятность образования микробных пленок на конструкционном материале систем для остеосинтеза. Решением этого вопроса занимались некоторые авторы путём формирования на поверхности титановых конструкций покрытий с антибактериальными компонентами [203].

При реконструктивном лечении, по мнению большинства ученых, наиболее предпочтительным является титан, обладающий выгодными механическими, коррозионными и биоинертными характеристиками [150, 189]. Химическая инертность титана обеспечивается наличием окисной пленки в виде диоксида титана - стойкого керамического соединения, обладающего биологической совместимостью [135, 189, 212, 214, 219] и, играющего основную роль в выраженности эффекта остеоинтеграции [165, 175, 240].

В большинстве случаев пациенты с переломами и ПДЧК имеют сугубо индивидуальные клинические ситуации, требующие неординарных решений в выборе конструкции, в том числе, на предоперационном подготовительном ортопедическом этапе. В связи с этим, важность предоперационного ортопедического лечения приобретает несомненную ценность, так как

обеспечивает относительно стабильное положение фрагментов нижней челюсти и служит в перспективе гарантом успешности костной пластики и/или последующего сложно-челюстного протезирования, а в некоторых случаях, при наличии противопоказаний к проведению реконструктивных операций, ортопедическое лечение выступает единственным возможным вариантом эстетико-функциональной и социальной реабилитации пациентов.

### **1.8 Современные тенденции в технологиях изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов**

Прогресс в области химии и металлургии способствует совершенствованию конструкционных материалов в ортопедической стоматологии и реконструктивно-восстановительной хирургии ЧЛЮ. Так, в последнее десятилетие широкое применение начинают находить имплантационные системы из циркония, полимеров, керамики [137].

В процессе изготовления эндопротезов предпочтение отдается пористой керамике, которая хорошо переносится тканями организма и обеспечивает остеоинтеграционные процессы. Однако, широкое применение её ограничено высокой твердостью, низкой механической прочностью, склонностью к образованию трещин [23, 24].

Активно развиваются аддитивные технологии, такие как: стереолитография (SLA), моделирование методом наплавления (FDM - fused deposition modeling), избирательная электронно-лучевая плавка (SEBM), лазерное спекание порошка (селективное лазерное плавление (SLM) и селективное лазерное спекание(SLS)), струйная печать [243, 286, 301]. Известны работы, в которых показана возможность изготовления зубных и сложно-челюстных протезов и аппаратов, имплантационных систем методом CAD/CAM технологий, а использование интра-оральных сканирующих камер для получения оптического слепка в сложных клинических ситуациях значительно облегчает процесс получения качественных моделей, определяющих в свою очередь точность будущих протезов [107, 186, 239, 247].

Тем не менее, в обыденной практике в основном используются механические технологии изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов. При этом, объём импортных материалов на отечественном стоматологическом рынке составляет до 85%, а высокая стоимость определяет их малое использование. Кроме этого, не все стоматологические клиники обладают необходимым дорогостоящим оборудованием и квалифицированными специалистами в данной области, включая зубных техников, для работы с высокотехнологичными материалами и изготовления из них конструкций протезов [73, 167].

Современное развитие материаловедения в ортопедической стоматологии направлено на разработку технологии получения и исследование наноструктурированных материалов. Благодаря наноструктуризации поверхности конструкционного материала, появляется возможность интенсификации процесса остеоинтеграции, улучшения биосовместимости с одновременным

увеличением прочности материала и уменьшением количества возможных осложнений [138]. Особый интерес в последнее время вызывает наноразмерный диоксид титана, который позволяет решать данные задачи.

На сегодняшний день диоксид титана является важнейшим неорганическим соединением; его уникальные свойства обуславливают уровень технического прогресса в различных секторах мировой экономики. Так, объем его производства в мире составляет 4,5 млн т, из которых 50% используется в косметологии. Крупнейшее Российское месторождение находится в Рассказовском районе Тамбовской области и занимает третье место в мире по запасам диоксида титана.

Диоксид титана встречается в природе в виде трех модификаций: анатаз, рутил, брукит. При температуре около  $750^{\circ}$  происходит переход анатаза и брукита в рутил. Температура плавления диоксида титана -  $1855^{\circ}$  С, температура кипения -  $2500-3000^{\circ}$  С. Плотность составляет - 3,9 - 4,25 г/см<sup>3</sup>. Он практически нерастворим в щелочах и кислотах, за исключением HF; в концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> растворяется лишь при длительном нагревании. Рутильная форма диоксида титана имеет более плотно упакованную кристаллическую решетку, вследствие чего увеличивается твердость (абразивность). Анатаз – низкотемпературная фаза диоксида титана. Плотность при 20°C: для рутила 4,235 г/см<sup>3</sup>; для анатаза - 4,05 г/см<sup>3</sup> (3,95 г/см<sup>3</sup>); для брукита - 4,1 г/см<sup>3</sup>.

При этом, внедрение в практическую деятельность ортопеда-стоматолога наноструктурированных материалов, в частности диоксида титана, требует всестороннего изучения его влияния на организм [18, 201, 272].

Несомненную ценность представляет исследование физико-механических характеристик и наноструктурированной поверхности конструкционного материала при повышенной статической и динамической нагрузке, которую могут испытывать сложно-челюстные протезы, аппараты, имплантационные системы и системы для остеосинтеза [163].

Таким образом, как нам представляется актуальной экспериментально-лабораторная разработка конструкционных материалов на основе наноразмерного диоксида титана. Имеется потенциальная возможность нанесения наноструктурированных покрытий из диоксида титана на поверхность остеофиксаторов, минипластин для надкостного остеосинтеза, что позволит минимизировать процесс микрорасшатывания и дальнейшего развития осложнений. Важным является также исследование биоинертных и биоактивных свойств наноразмерного диоксида титана, его общетоксического действия, влияния как на костную так и на окружающие мягкие ткани, а также на организм в целом.

### **1.9 Проблемы на ортопедическом этапе комплексного специализированного лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей**

По данным ВОЗ, 100% пациентов, имеющих ПДЧК, нуждаются в ортопедической реабилитации, а профилактика и лечение приобретенных дефектов являются стратегической задачей современной стоматологии. Тем не менее, возможности реконструктивно-восстановительной хирургии при лечении пациентов с переломами и ПДЧК не всегда позволяют решить до конца вопросы эстетической, функциональной и социальной реабилитации. Нередко это многоэтапные, сложные, не всегда эффективные вмешательства. В связи с этим, диктуется необходимость ортопедического лечения данной категории пациентов, как завершающего этапа в комплексной специализированной помощи. При этом, по исследованиям Карасевой В.В. (2012), только 9% врачей стоматологов-ортопедов принимают больных со сложно-челюстно-лицевой патологией; в основном это врачи со стажем работы более 10 лет [88]. Такой низкий процент, по мнению автора, объясняется боязнью врачебных манипуляций, нежеланием, неумением, а также отсутствием финансовых возможностей у пациента.

Еще одна проблема, которую приходится решать врачу-стоматологу-ортопеду при наличии значительных ПДЧК – проблема фиксации ортопедических конструкций. Это напрямую зависит от размеров и архитектоники дефекта, дефицита мягких тканей, необходимости одновременного замещения твердых и мягких тканей ЧЛЮ, наличия в области дефектов рубцовоизмененной малоэластичной ткани слизистой оболочки и кожных покровов. Данные факты значительно осложняют фиксацию и стабилизацию сложно-челюстных протезов и аппаратов. Вариантом решения проблемы фиксации в некоторых случаях может служить дентальная имплантация [91, 306].

В настоящее время используются сложно-челюстные протезы и аппараты, технологии изготовления и конструкция которых, описаны десятки лет назад. Большой накопленный опыт лечения пациентов с дефектами и деформациями в военное и послевоенное время используется до сих пор и несомненно имеет определенную ценность, являясь основополагающей базой в большинстве клинических ситуаций, но требующий, в то же время, коррекции в условиях сегодняшних знаний [115, 236].

Решением проблем, связанных с ортопедическим лечением пациентов при наличии ПДЧК, занимается ряд отечественных и зарубежных авторов [7, 9, 87, 108, 261, 273, 292]. Тем не менее, на данном этапе развития стоматологии с учетом накопленных знаний актуализируется вопрос совершенствования и модификации конструкций сложно-челюстных аппаратов и протезов при постоянно растущем научно-техническом прогрессе.

Актуальной проблемой на ортопедическом этапе лечения пациентов с ПДЧК, является проблема адаптации к сложно-челюстным протезам и аппаратам. Данный факт связан прежде всего с возникающими функциональными нарушениями и значительным объёмом протеза или аппарата, когда пациенту предстоит длительная адаптация к новым условиям в процессе жизнедеятельности. При этом, срок пользования сложно-челюстными протезами, изготовленных из акриловых пластмасс, ограничивается 2-4 годами, по истечении которых требуется их перебазировка, починка или изготовление новых с последующей адаптацией к ним пациента [88]. Наложение нового сложно-челюстного протеза нарушает сложившееся анатомо-физиологическое равновесие у пациента к старому протезу. Таким образом, можно говорить, что и проблема адаптации у рассматриваемой категории пациентов, несмотря на новые технологии в стоматологии, с определенной периодичностью повторяется и особенно усугубляется у больных с полным отсутствием зубов и наличием обширных дефектов ЧЛЮ. Учет индивидуальности каждого пациента в анатомо-топографических повреждениях определяет необходимость высокого уровня знаний и профессионального мастерства врача-стоматолога-ортопеда и требует проявления неординарного клинического мышления.

Резюмируя, можно говорить о том, что ортопедическое лечение в комплексной специализированной помощи пациентам с переломами и ПДЧК требует постоянного совершенствования, что связано с неуклонным ростом научно-технического прогресса и потребностями оптимизации помощи больным. Необходима разработка и модификация конструкционных материалов, с учетом предъявляемых к ним требований и в связи с накопленными знаниями в области лечения данной категории пациентов. Выполнение исследования в области наноразмерных и наноструктурированных материалов способствует открытию перспективы создания высокобиосовместимых и механически прочных конструкционных материалов для применения в сложно-челюстном протезировании. Организация промышленного производства этих изделий позволит решать задачи доступности высокотехнологичной медицинской помощи на ортопедическом и хирургическом этапах лечения пациентов с переломами и ПДЧК.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Общая характеристика материалов экспериментальных исследований и способы их получения

Для лабораторно-экспериментальной части работы было изготовлено всего 125 образца. Распределение экспериментальных образцов по количеству, с различными подходами при технологической обработке и получении представлено в таблице 1. Все образцы имели форму и размер в соответствии с предстоящими лабораторными и экспериментальными исследованиями и описаны ниже.

Таблица 1 - Характеристика и количество экспериментальных образцов

Характеристики экспериментальных образцов	Количество образцов
Медицинское стекло	9
Диоксид титана	8
Диоксид титана с наномодифицированной поверхностью	38
Сплав титана BT5Л	10
Сплав титана BT5Л с наномодифицированной поверхностью	10
Vertex ThermoSens	30
Vertex ThermoSens модифицированный наноразмерным диоксидом титана	30
<b>Всего</b>	<b>135</b>

#### 2.1.1 Контрольные и экспериментальные образцы, используемые в лабораторно-экспериментальных исследованиях

**Стекланные образцы.** Для экспериментальной части работы (внутримышечной имплантации) были изготовлены образцы для контрольной группы животных из медицинского стекла марки ВС-3, ГОСТ 19808-86 пластинчатой формы; каждый образец имел форму таблетки размером 3×2 мм с закругленными гранями.

Образцы титана, диоксида титана с различными подходами при технологической обработке поверхности для проведения исследований, были получены на кафедре «Материалы, технологии и конструирование машин» (зав. кафедрой, профессор, д.т.н. А.М. Ханов) Пермского национального исследовательского политехнического университета, по соглашению о творческом сотрудничестве между ФГБОУ ПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера

Минздрава России» и ФГБОУ ПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» от 01.03.2013 г.

**Образцы из сплава титана VT5Л.** Материалом для исследования служили экспериментальные и контрольные образцы, подготовленные в соответствии с ИСО 10993-12. В качестве конструкционного материала был выбран сплав титана марки VT5Л, который разрешен к использованию в ортопедической стоматологии Комитетом по новой медицинской технике (протокол №1 от 25.01.89). Для внутрикостной имплантации опытным животным было изготовлено 20 титановых образцов (рис. 1а) с винтовой нарезкой, каждый образец имел размер 5×1 мм. Наличие винтовой нарезки позволяет обеспечить первичную стабильность имплантационных образцов в костной ткани экспериментальных животных. Размер имплантационных образцов был выбран в соответствии с анатомическим строением нижней челюсти опытных животных (морских свинок).

**Образцы из сплава титана VT5Л с наномодифицированной поверхностной обработкой.** Половину образцов (10 шт.) от общего количества изготовленных и описанных выше, подвергали дополнительной технологической обработке, при которой поверхность титана подвергали технологической обработке в форме наноструктурированного диоксида титана (рисунок 1б).

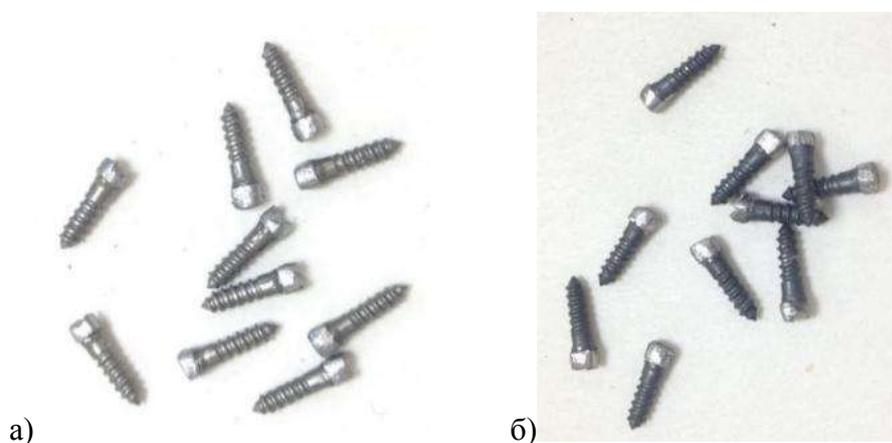


Рисунок 1 - а) подготовленные контрольные образцы из сплава титана VT 5Л; б) экспериментальные образцы из сплава титана VT5Л с наномодифицированной поверхностью

**Экспериментальные образцы из диоксида титана** для внутримышечной имплантации образцов экспериментальным животным были изготовлены в количестве 8 шт. (рисунок 2а). Образцы представляли собой кристаллическую модификацию спеченного диоксида титана в форме рутил, который образуется при спекании изделий из диоксида титана и при окислении поверхности титана, в частности, титановых имплантатов.

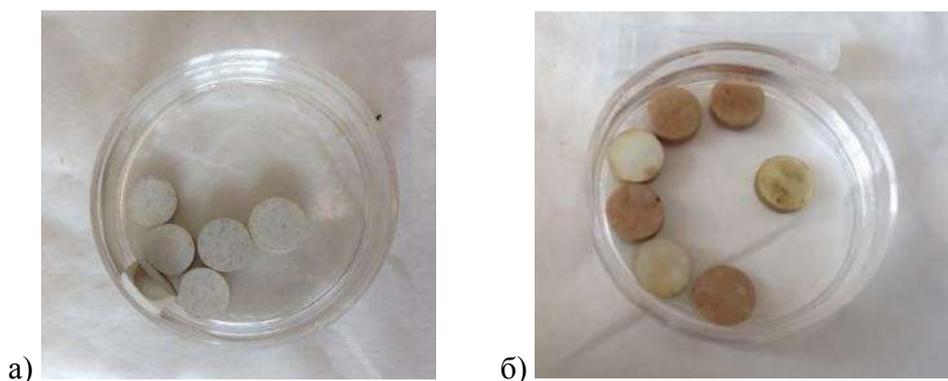


Рисунок 2 - Экспериментальные образцы: а) из диоксида титана; б) из диоксида титана с наномодифицированной поверхностной обработкой

***Образцы из диоксида титана с наномодифицированной поверхностной обработкой.***

Часть образцов, изготовленных из диоксида титана (38 шт.), подвергали дополнительной технологической обработке, при которой проводили поверхностную наномодификацию материала в виде низкотемпературной (и наиболее активной) формы диоксида титана анатаза методом золь-гель технологии. Каждый образец из диоксида титана имел форму таблетки с размером  $3 \times 2$  мм (рисунок 2б). Наноструктурированное покрытие экспериментальных образцов исследовали методами спектроскопии комбинационного рассеяния света, атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии. Стерилизация всех выше перечисленных образцов проводилась в соответствии с ГОСТ 42-21-1-85. Часть экспериментальных образцов с наноструктурированной поверхностью подвергали дополнительной обработке низкомолекулярным катионным пептидом варнерином с активностью 120 мг/мл (11 шт.), 60 мг/мл (10 шт.), 30 мг/мл (9 шт.) в течении 60 мин.

***Образцы из полиамидного материала Vertex ThermoSens, в том числе армированные наноразмерным диоксидом титана.*** Для исследований физико-механических характеристик были изготовлены образцы по технологии термолитьевого прессования в количестве 20 шт. с размерами  $2 \times 30 \times 10$  мм (рисунок 3); для исследования пленкообразования *Staphylococcus epidermidis* 33 на поверхности этого же материала было изготовлено 40 образцов размером  $10 \times 5 \times 2$  мм (рисунок 4). При этом половина образцов обеих групп имела в своем составе наноразмерный порошок диоксида титана.

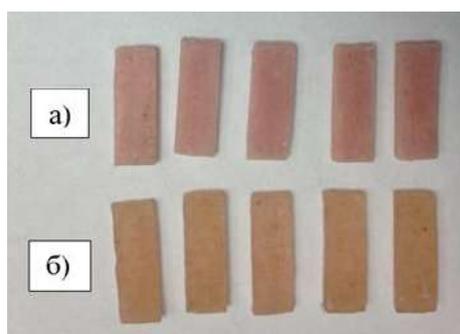


Рисунок 3 - Образцы для исследований физико-механических характеристик:  
а) из полиамида Vertex ThermoSens; б) из полиамида Vertex ThermoSens, армированные наноразмерным диоксидом титана



Рисунок 4 - Образцы для исследования пленкообразования *Staphylococcus epidermidis* 33:  
а) из полиамида Vertex ThermoSens; б) из полиамида Vertex ThermoSens, армированные наноразмерным диоксидом титана

### 2.1.2 Получение наноразмерного порошка диоксида титана

Порошок  $\text{TiO}_2$  синтезировали по методике, разработанной сотрудниками кафедры «Материалы, технологии и конструирование машин» ПНИПУ д.т.н., проф. С.Е. Порозовой и мл. научного сотрудника НЦ ПМ ПНИПУ Гуровым А.А.

Нанопорошок диоксида титана получали из водно-этанольного раствора хлорида титана (III) с полимерными добавками обратным осаждением аммиаком. Для поддержания постоянного значения рН использовали аммиачно-ацетатный буферный раствор. Осаждение проводили медленным добавлением водно-этанольного раствора хлорида титана (III) к рассчитанному количеству аммиачно-ацетатного буферного раствора [55]. Прокаливали полученный аморфный осадок при  $500^\circ\text{C}$ .

Изучение спектров комбинационного рассеяния света (КР-спектров), полученных осадков проводили на многофункциональном спектрометре комбинационного рассеяния света «SENTERRA» (Bruker) при длине волны излучающего лазера 532 нм. СЭМ-изображение осадков получали на сканирующем электронном микроскопе ULTRA 55 (Carl Zeiss, Германия). По данным, полученным методами тепловой десорбции азота и сканирующей электронной

микроскопии, размер частиц наноразмерного порошка диоксида титана составил 25-35 нм. Фазовый состав порошка после термообработки коагулята представлен только низкотемпературной модификацией анатаз. Блок-схема этапов получения наноразмерного порошка диоксида титана представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 - Блок-схема этапов получения наноразмерного порошка диоксида титана

### 2.1.3 Получение диоксида титана и наноструктуризация его поверхности

Следующим этапом после получения наноразмерного порошка диоксида титана было изготовление компактированных образцов для исследований. Блок-схема этапов получения компактированного диоксида титана и диоксида титана с наноструктурированной поверхностью представлена на рисунке 6.

С этой целью, полученный порошок диоксида титана в форме анатаз, активировали в течение 0,5 ч в планетарной мельнице «САНД» (халцедоновые барабаны с халцедоновыми мелющими телами) при скорости вращения 160 об/мин. Активацию проводили в водной среде (при массовом соотношении шары: порошок: вода=2:1:1) с добавкой 0,5% (масс.) агар-агара в виде предварительно приготовленного водного раствора. Образцы в фазу рутил формовали методом холодного одноосного прессования. Прессование проводили в закрытой пресс-форме при давлении 200 МПа. Затем сформованные образцы отжигали и спекали в воздушной атмосфере при 1350<sup>0</sup>С с изотермической выдержкой 60 минут.

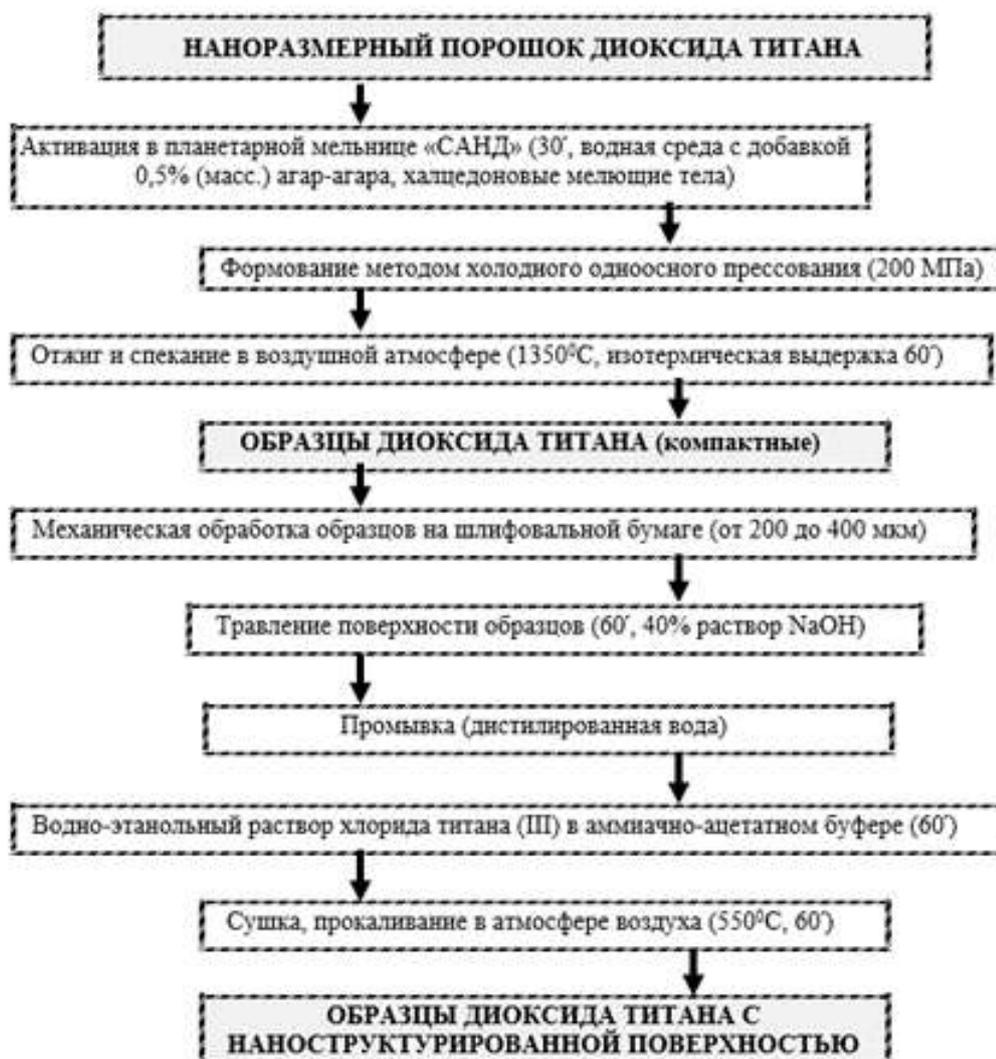


Рисунок 6 - Блок-схема этапов получения компактированного диоксида титана и диоксида титана с наноструктурированной поверхностью

Далее спеченные образцы делили на две группы. Поверхность первой группы изменениям не подвергалась, на поверхность второй группы образцов наносили слой из наноразмерного диоксида титана. Режим нанесения покрытия выбран на основании ранее проведенных экспериментов сотрудниками кафедры «Материалы, технологии и конструирование машин» ПНИПУ [56]. Первым этапом в подготовке поверхности образцов к нанесению является механическая обработка на шлифовальной бумаге с размерами зерна от 200 до 400 мкм. Травление поверхности осуществляли в течение 60 мин. в 40%-ном растворе NaOH с последующей промывкой в дистиллированной воде. Нанесение анатаза проводили путем размещения подготовленных образцов в золе, из которого был получен исходный наноразмерный порошок  $\text{TiO}_2$ , в течение 60 мин. Высушенные образцы прокаливали в атмосфере воздуха при  $550^\circ\text{C}$  в течение 1ч.

#### 2.1.4 Способ модифицирования поверхности титановых имплантатов

С целью улучшения остеоинтеграционной и антибактериальной активности, эксплуатационных характеристик в агрессивной среде организма экспериментальные образцы из сплава титана подвергали дополнительной технологической обработке. Основной задачей при этом было получение на поверхности титанового образца равномерного покрытия, не содержащего токсичных компонентов (патент РФ на изобретение №2630578 от 11.09.2017; патент РФ №153902 от 10.07.2015).

На подготовительном этапе экспериментальные образцы из сплава титана подвергали механической обработке для получения ювенильной поверхности. Далее выдерживали в 5М растворе ортофосфорной кислоты, приводящей к глубокой пассивации поверхности, что существенно замедляет скорость оксидирования титана (60 мин. при комнатной температуре). Образцы тщательно промывали в дистиллированной воде до исчезновения кислой реакции среды и обрабатывали этиловым спиртом, сушили и прокаливали до 800<sup>0</sup>С для формирования слоя рутила на поверхности штифтов. Все манипуляции проводили с использованием чистого пинцета, избегая контакта с руками, или не прошедшими предварительную очистку поверхностями. Полученный слой отличается высокой плотностью и равномерным распределением по поверхности металла. Равномерность полученного слоя легко идентифицировали по характерной для тонких слоев рутила на поверхности титана синей окраске.

Охлажденные после термической обработки экспериментальные образцы помещали в золь, полученный гидролизом тетрахлорида титана, и выдерживали в течение 60 мин. при постоянном перемешивании. Образцы с нанесенным слоем сушили в эксикаторе до постоянного веса и нагревали в муфельной печи до 500-550<sup>0</sup>С в воздушной атмосфере для перехода продуктов гидролиза тетрахлорида титана в наиболее активную низкотемпературную форму наноструктурированного диоксида титана - анатаз. При этом получали прочно связанный с поверхностью рутила слой анатаза. Способ легко осуществим и не требует применения дорогостоящего оборудования. Блок-схема этапов нанесения наноструктурированного диоксида титана на титановый носитель представлена на рисунке 7. Полученное покрытие исследовали методами спектроскопии комбинационного рассеяния света, атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии.



Рисунок 7 - Блок-схема этапов нанесения наноструктурированного диоксида титана на экспериментальные образцы

### 2.1.5 Способ армирования полиамидного базисного конструкционного материала Vertex ThermoSens

Изготовление съёмных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов требует использования базисных материалов с повышенными прочностными характеристиками. При этом, на сегодняшний день основным конструкционным материалом остаются акриловые пластмассы, имеющие ряд общеизвестных недостатков, описанных в главе «Обзор литературы». Дополнительно к сказанному, использование в качестве фиксирующих элементов металлических кламмеров не всегда устраивает пациентов с повышенными требованиями к эстетическим характеристикам конструкции.

Сложно-челюстные протезы и аппараты в большинстве случаев имеют объёмные размеры, а повышенные нагрузки, которые они испытывают при функционировании, отличаются от нормальных условий, что, в свою очередь, может приводить к поломкам протезов. Известно, что неорганические наноструктуры, введенные в полимерный материал,

повышают модуль Юнга и предел прочности при растяжении на 18 и 30%, соответственно [136].

В связи с этим, нами было предложено армирование базисного конструкционного материала Vertex ThermoSens (Vertex-Dental B.V., Нидерланды; ISO-Сертификат 9001:2008) наноразмерным диоксидом титана в количестве до 1мас. % (патент РФ на изобретение № 2631050 от 15.09.2017).

Термин АРМИРОВАНИЕ (от лат. armo - вооружаю, снабжаю), означает усиление материала или частей конструкции элементами (арматурой) из другого, более прочного, материала (Большой Энциклопедический словарь). В связи с этим, именно термин «армирование» подходит для объяснения сути модификации и относится к категории дисперсного армирования.

Полиамидный конструкционный материал Vertex ThermoSens (Vertex-Dental B.V., Нидерланды) используют в настоящее время для изготовления назубных шин, простых частичных и полных съёмных протезов. Данный базисный материал для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов ранее не использовался.

***Получение экспериментальных образцов.*** Термопрессование образцов для исследований осуществляли в автоматическом режиме на оборудовании Advanced technologies (Valplast) горизонтального расположения при рекомендуемых производителем термоинжекционных параметрах: температура 287°C, прогрев 11 мин., выдержка 3 мин., давление 8 Атм (рисунок 8а). В процессе изготовления экспериментальных образцов проводили предварительное моделирование их из базисного воска с последующей паковкой в специальные термолитьевые кюветы. При этом, половина образцов обеих групп в своей структуре содержала до 1 мас. % наноразмерного диоксида титана. Для этого гранулы полиамида, непосредственно перед этапом прессования, взвешивали и отмеряли на весах необходимое количество порошкообразного наноразмерного диоксида титана в виде порошка (рисунок 8б).

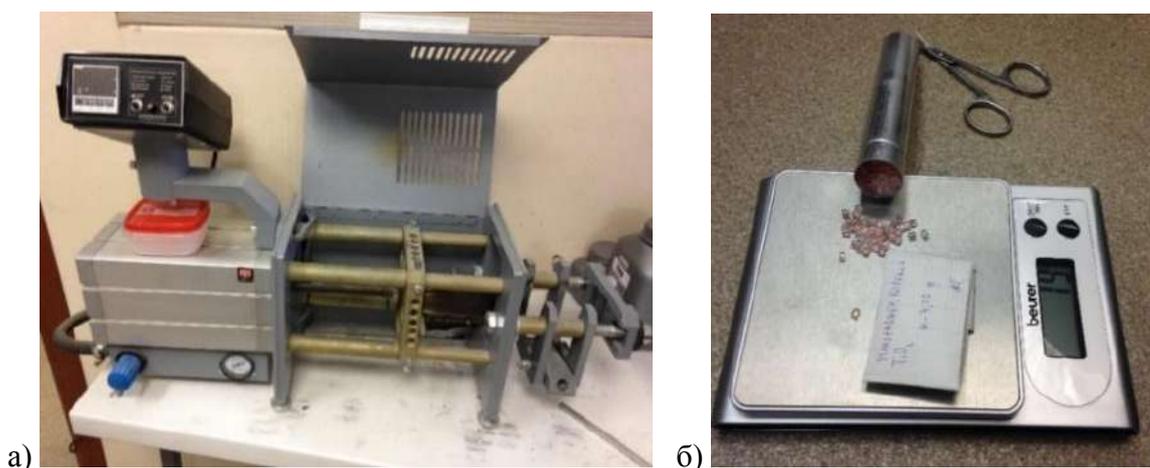


Рисунок 8 - а) аппарат для термолитьевого прессования; б) подготовка картриджа с термопластом, взвешивание компонентов

В несминаемом алюминиевом картридже перемешивали компоненты, путем встряхивания, и приступали к этапу термопрессования. После охлаждения кюветы образцы извлекали и подвергали технологической обработке, путем шлифования и полирования (рисунок 9).



Рисунок 9 - В кювете для термопрессования - готовые образцы для исследований

### 2.1.6 Низкомолекулярный поликатионный пептид варнерин

Целью данного раздела экспериментальной части работы явилось исследование возможности ингибирования формирования и/или расщепления уже сформированных биопленок бактерии *Staphylococcus epidermidis* 33 с использованием низкомолекулярного катионного пептида варнерина на поверхностях экспериментальных образцов, которые получали из титана и диоксида титана по разработанной технологии, в том числе, с наномодифицированной поверхностной обработкой. Лиофилизированный катионный пептид варнерин получали в лаборатории биохимии развития микроорганизмов (заведующий лабораторией, к.м.н., доц. В.П. Коробов) ФГБУ Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, г. Пермь.

**Общие сведения о катионном пептиде варнерине.** Варнерин синтезируется бактериями *Staphylococcus warneri* IEGM KL-1 (штамм бактерий депонирован в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А.Тарасевича, сейчас ФГБУ «НФЭМСМЭ» Минздрава России, г. Москва под номером 260), имеет молекулярную массу 2999 дальтон, относится к группе лантибиотиков, ингибирует рост широкого спектра грампозитивных бактерий различных родов и семейств (стафилококков, стрептококков, коринебактерий и бацилл) [патент РФ на изобретение №2200195 от 10.03.2003]. Пептид варнерин является бактериоцином, провоцируя антагонистические реакции между клетками родственных внутривидовых штаммов. Характерная особенность в строении пептида – наличие в составе пептидных цепей дегидрированных остатков аминокислот (серин, треонин), тиоэфирных аминокислот (лантионин, 3-метиллантионин), лизиноаланина, D-аланина, лантионин-сульфоксида, алло-изолейцина и других редких соединений. Аминокислотный анализ гидролизатов гомогенного препарата пептида был изучен ранее и представлен в таблице 2 [103].

Суммарный положительный заряд пептида варнерина приводит к его связыванию с анионными группами клеточных оболочек бактерий, чем объясняется *механизм антибактериального действия*. Внутренняя поверхность цитоплазматических мембран имеет избыточное количество анионных зон, что способствует дальнейшему продвижению пептидов и сорбции их на внешней поверхности мембран. Внедряясь в липидный матрикс мембран варнерин формирует нерегулируемые каналы и поры, что вызывает гибель атакованных клеток [217].

Таблица 2 - Аминокислотный состав низкомолекулярного пептидного антибактериального фактора, продуцируемого бактериями *S. warneri* IEGM KL-1

Аминокислота	Количество остатков	Аминокислота	Количество остатков
Аспарагин	0,8-0,11	Тирозин	0,2-0,02
Серин	1,6-0,13	Валин	1,8-0,15
Глицин	2,7-0,15	Метионин	0,1-0,03
Гистидин	0,3-0,05	Лантионин	2,4-0,04
Аргинин	0,3-0,28	Изолейцин	1,7-0,14
Треонин	4,4-0,46	Лейцин	2,1-0,01
Аланин	3,3-0,1	Фенилаланин	0,2-0,02
Пролин	0,3-0,04	Лизин	6,8-0,05

Кроме этого, проведенные ранее исследования объясняют *механизм потенцирования действия биологически активных агентов*, посредством пептида варнерина, благодаря облегчению поступления их в бактериальные клетки. В результате значительно повышается

эффективность влияния варнерина на патогенные бактерии, в том числе, на антибиотикорезистентные штаммы [104, 244].

Из лиофилизированного низкомолекулярного пептида варнерина предварительно готовили стерильные водные растворы с концентрацией пептида 120 мг/мл, 60 мг/мл, 30 мг/мл (рисунок 10а, б).



Рисунок 10 - а) лиофилизированный пептид варнерин;  
б) подготовленный для эксперимента водный раствор пептида варнерина

### **2.1.7 Биологические объекты, использованные в экспериментальной части работы**

Все исследования с использованием лабораторных животных осуществлялись на основании полученного разрешения Локального этического комитета ГОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 23.12.2015 г. В соответствии с положением ИСО 10993-2 все исследования на животных проводились в помещениях, разрешенных для этих целей. Животные получали типовой рацион вивария в соответствии с нормами, утвержденными приказом Минздрава СССР от 10 марта 1966 г. № 163 и Приказом Минздрава СССР от 10.10.83 №1179.

Эксперименты выполнены в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств Минздрава и социального развития РФ (М.: Гриф и К, 2012; 944), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г., и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.III.1986 (текст изменен в соответствии с положениями Протокола (ETS № 170), после его вступления в силу 2 декабря 2005 года), утвержденной решением этического комитета ГОУ ВПО «ПГМА им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава и с ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий», который соответствует ISO 10993-6:2007.; Лиссабонский договор о внесении изменений в Договор о Европейском союзе и Договор об учреждении Европейского сообщества вступили в силу 1 декабря 2009 года) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Государственного учреждения высшего

профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все биологические объекты, использованные в доклинических исследованиях, содержались в стандартных условиях, соответствующих нормам, указанным в руководстве «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (LAR publication, National Academy Press, 1996). А именно, каждые 3 самца, с учетом их поведенческих реакций, находились в отдельной поликарбонатной клетке, площадью не менее 1000 см<sup>3</sup>, с подстилкой из резаной бумаги, используемой в пищевой промышленности, с контролируруемыми внешними условиями. Температура окружающей среды поддерживалась в пределах 20 – 24 °С с относительной влажностью от 50 до 70% при автоматической смене 12- часового светового периода и 100%-м вентилировании помещения при отсутствии сквозняков. При этом грызуны получали сбалансированное по количеству и качеству питание и профильтрованную водопроводную воду.

С целью изучения в эксперименте общетоксического действия и местной реакции тканей на имплантацию вариантных образцов диоксида титана, в том числе обработанного пептидом варнерином, использовано 55 белых крыс (нелинейных самцов) 2-2,5 месячного возраста.

*Экспериментальные животные – белые крысы* были разделены на группы:

**1 группа** (контрольная). Внутримышечная имплантация стерильного медицинского стекла (n=9);

**2 группа** (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=8).

**3 группа** (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=8) с наноструктурированной поверхностью.

**4 группа** (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=11) с нанесенным наноструктурированным слоем и обработанных низкомолекулярным катионным пептидом варнерином с активностью 120 мг/мл.

**5 группа** (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=10) с нанесенным наноструктурированным слоем и обработанных низкомолекулярным катионным пептидом варнерином с активностью 60 мг/мл.

**6 группа** (экспериментальная). Внутримышечная имплантация стерильных образцов, выполненных из диоксида титана (n=9) с нанесенным наноструктурированным слоем и обработанных низкомолекулярным катионным пептидом варнерином с активностью 30 мг/мл.

**Экспериментальные животные – морские свинки.** Исследование было выполнено на 10 беспородных морских свинках – самцах, массой тела 600-700 гр., возрастом 8-10 месяцев. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-6 – 2009 (приложение D) и в целях гуманного отношения и минимизации количества экспериментальных животных для имплантации исследуемых и контрольных образцов использовали эквивалентные анатомические участки. Исследуемые имплантаты (10 образцов) располагали контралатерально по отношению к контрольным образцам (10 образцов). При этом данный регламент дает возможность оценивать тканевую реакцию костной ткани только для одного времени имплантации, так как для контрольных образцов был выбран материал, биостабильность которого в клиническом применении доказана (сплав титана ВТ 5Л).

## 2.2 Общая характеристика методов, использованных в экспериментально-лабораторных и клинических исследованиях

В настоящей работе были использованы методы, разделенные в процессе оформления и дизайна на пять групп: экспериментально-лабораторные; физико-механические; биомеханические; клинические и статистические методы исследований. При этом, основной при их выборе нам послужила необходимость полнообъемного охвата всех аспектов в исследовании. Дизайн методов исследования, использованных в работе, представлен на рисунке 11.



## Биомеханические методы исследования: конечно-элементное моделирование

### Методы клинических исследований

Рисунок	Оценка стоматологического статуса пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей	Рентгенологические методы исследования	Электромиографическое исследование собственно жевательных мышц	Метод оценки гемодинамики в тканях пародонта обследуемых пациентов	Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов	Оценка жевательной эффективности	Оценка общего состояния речи, звукопроизношения и артикуляционной моторики	Оценка качества жизни у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей

### Статистические методы оценки результатов исследований

t-критерий Стьюдента	Критерий Крускала-Уоллиса
Парный критерий Стьюдента	Критерий Мак-Нимара
Критерий $\chi^2$	Однофакторный дисперсионный анализ
Критерий Манна-Уитни	Расчет показателей динамического роста

11 - Общая характеристика методов исследований, использованных в работе

#### 2.2.1 Имплантация тестируемых образцов экспериментальным животным.

После тщательного отбора и распределения животных (белые крысы) на группы одновременно было произведено оперативное вмешательство по вживлению в мышечный слой задней поверхности бедра самцов образцов из медицинского стекла и диоксида титана с различными вариантами обработки его поверхности.

Внутримышечную имплантацию тестируемых образцов экспериментальным животным - **крысам** осуществляли на базе вивария ЦНИЛ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России».

Для уменьшения физических страданий крыс операцию выполняли опытные специалисты с использованием ингаляционного наркоза, дополнительной местной анестезии, анальгезии, высококачественных хирургических материалов, с последующим их содержанием в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники – вивария (рисунок 12). В соответствии с установленными правилами послеоперационного периода животные были обеспечены надлежащим уходом, включая обработку зоны имплантированного образца.

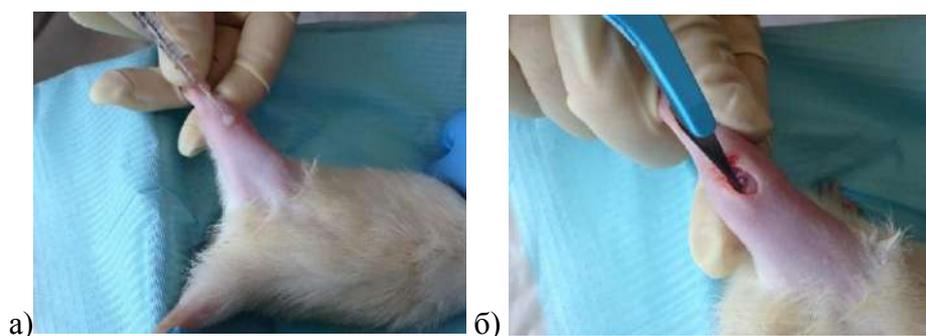


Рисунок 12 - а) проведение местной анестезии; б) разрез для внутримышечного введения экспериментального образца

Внутрикостную имплантацию тестируемых образцов (сплав титана, сплав титана с наноструктурированным покрытием  $TiO_2$ ) экспериментальным животным – *морским свинкам* осуществляли в ветеринарной клинике ООО «Белый клык» на основании соглашения о совместной деятельности между ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России» и ООО «Белый клык» от 11.11.2015 г.

Предварительно проводили рентгенологическое исследование (компьютерная томография), с помощью которого определяли проекцию имплантации экспериментальных образцов в тело нижней челюсти животного с учетом минимального риска смещения образцов и наличия губчатого вещества. Для этого использовали программное обеспечение для визуализации Planmeca Romexis® (рисунок 13).

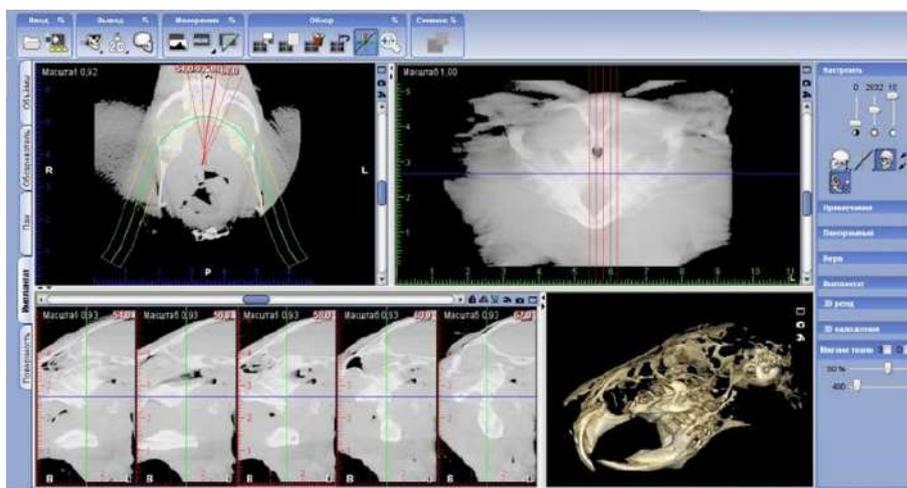


Рисунок 13 - Скриншот измерений нижней челюсти морской свинки

До выполнения операции имплантации проводили премедикацию животных димедролом 1% 0,1мг/кг; атропином 0,1% 1мг/кг. Волосной покров в области операции сбивали. Для анальгезии морских свинок использовали Римадил 1% 3мг/кг. Для вводного наркоза применяли Золетил 2мг/кг, поддерживающий наркоз – Изофлюран (рисунок 14).



Рисунок 14 - Подготовка экспериментального животного к операции

Интраоперационный мониторинг жизненно-важных параметров экспериментальных животных проводили на аппарате ИМ-10 (ЗАО «Ист Медикал») (рисунок 15а). По данным ветеринарного монитора контролировали физические параметры: электрокардиограмма, неинвазивное артериальное давление, насыщение кислородом, частоту дыхания, температуру тела.

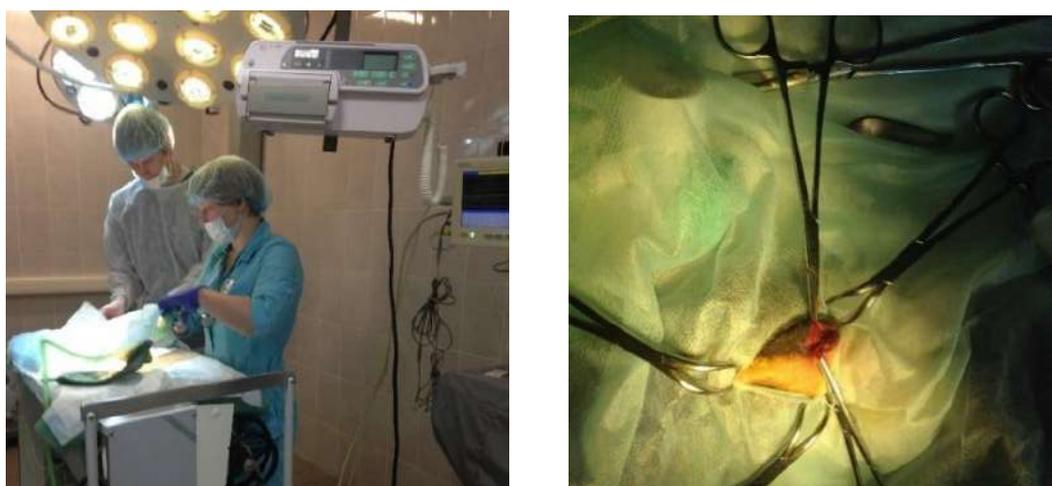


Рисунок 15 - а) операция имплантации опытных образцов животному: а) разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в проекции нижнего края тела нижней челюсти морской свинки

Область операции обрабатывали антисептическим раствором (йодный раствор). Производили разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной 15 мм в проекции нижнего края тела нижней челюсти. Края раны мобилизовали зажимами, продольно рассекали мышечный слой и надкостницу (рисунок 15б).

При помощи портативного микромотора «Strong» на низкой скорости сверления с дополнительным охлаждением физиологическим раствором проходили кортикальную пластинку фрезой диаметром 1 мм. Ложу в губчатом веществе нижней челюсти формировали вручную на длину имплантируемых образцов при помощи Largo, последний диаметр которого

был меньше, чем диаметр имплантируемого образца. Этим обеспечивалось в последующем достаточно плотное введение в костную ткань имплантируемых образцов (первичная стабилизация). В полученный дефект костной ткани с небольшим усилием при помощи стоматологического шпателя ввинчивали подготовленный стерильный имплантат (рисунок 16а).

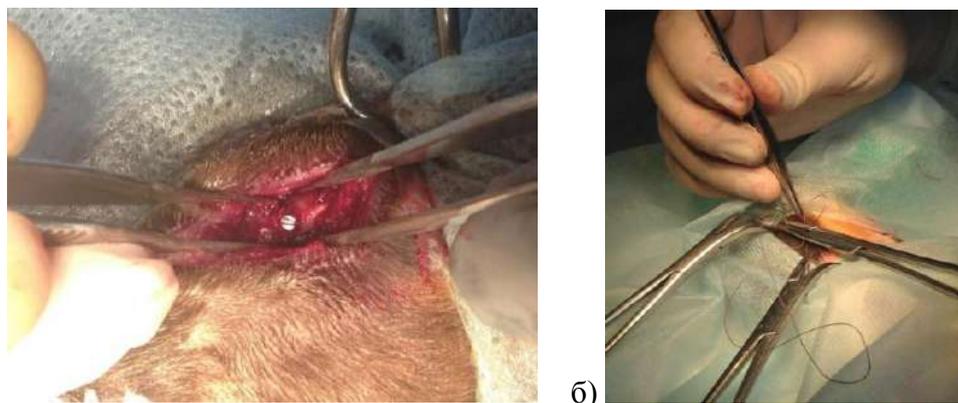


Рисунок 16 - Операция имплантации опытных образцов животному: а) имплантат установлен в сформированном ложе костной ткани экспериментального животного; б) послойное ушивание операционной раны

Рана послойно ушивалась узловыми швами с использованием ПГА 3/0, полностью закрывая имплантат (рисунок 16б). После имплантации для оценки расположения установленных имплантатов проводили контрольное рентгенологическое обследование (рисунок 17а, б).

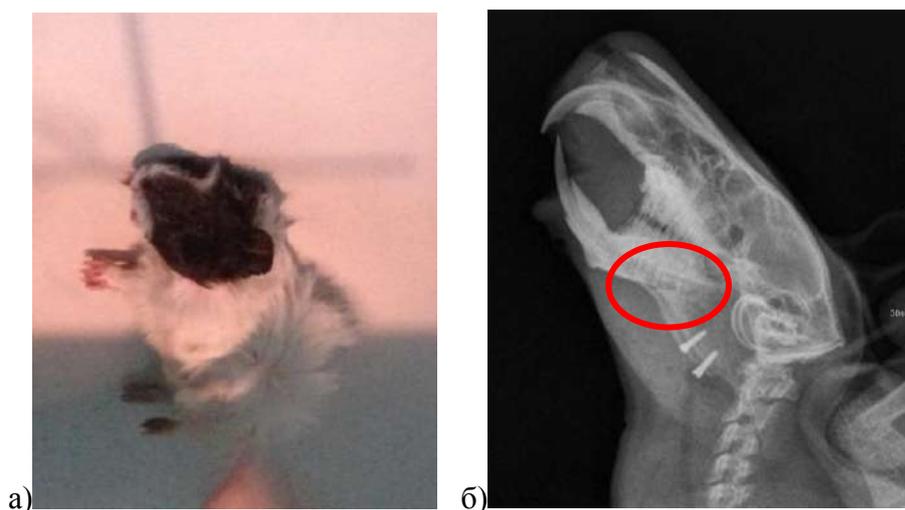


Рисунок 17 (а, б) - Контрольное рентгенологическое исследование экспериментального животного после имплантации образцов: а) подготовка к рентгенологическому исследованию; б) рентгенологический снимок головы морской свинки в боковой проекции



Рисунок 18 (а, б) - Наблюдение за экспериментальными животными в послеоперационном периоде

Морских свинок после операции наблюдали в течении 2-х часов в подогреваемом боксе под маской с подачей кислорода (рисунок 18).

Дополнительно каждому животному проводили превентивную антибиотикотерапию препаратом «Конвенция» (пролонгированное действие в течении 14 дней) в дозировке 8 мг/кг. Обработку швов осуществляли 0,05% раствором хлоргексидина в течении 10 дней. У всех животных в течение эксперимента швы были без признаков воспалительных явлений, состоятельны. Снятие их проводили на 10-й день после начала эксперимента (рисунок 19).



Рисунок 19 (а, б) - Снятие швов (10-й день эксперимента)

### 2.2.2 Лабораторные методы, использованные в экспериментальных исследованиях

До проведения эксперимента и по его окончании, спустя 28 дней, у каждого животного определяли антропометрический показатель – массу тела. В послеоперационном периоде во всех группах животных осуществляли динамическое наблюдение за общей и локальной температурой в 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-й день с применением электронного термометра.

По окончании исследований животных выводили из эксперимента путем перерезки спинного мозга под ингаляционным наркозом с соблюдением правил эвтаназии, руководствуясь

положением ISO 10993-2. Выведение из эксперимента всех групп экспериментальных животных (крыс) проводили на 28 день после операции, что соответствует международному стандарту ИСО/ДИС 10993 «Биологический контроль материалов и изделий медицинского назначения», в котором определена длительность имплантационного теста от 7 до 90 суток (Draft International Standard) и в соответствии с продолжительностью эксперимента ГОСТ Р ИСО 10993-6-2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий», который соответствует ISO 10993-6:2007. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-6 – 2009 продолжительность экспериментального исследования на морских свинках составила 14 недель.

Сразу после наступления биологической смерти у крыс забирали для проведения морфологических исследований образцы органов (околоушная и подъязычная железа; печень; селезенка; лимфатические узлы в области головы и шеи; агрегированные лимфоидные узелки – пейеровы бляшки) и мышцы из области имплантата. У морских свинок забирали фрагменты костной ткани нижней челюсти с проекцией имплантата и помещали их в фиксатор (10% забуференный по Лилли, рН=7,2, формалин).

#### **2.2.2.1 Исследование показателей периферической крови экспериментальных животных**

Забор крови у крыс проводили до операции имплантации (исходный уровень) и по окончании исследования (на 28 сутки), при этом кровь забирали из хвостовой вены на раствор гепарина (50 ЕД/мл). Определяли количество эритроцитов ( $10^6$  клеток в 1 л), лейкоцитов ( $10^3$  клеток в 1 л), концентрацию гемоглобина (г/дл), гематокрит (%), количество тромбоцитов ( $10^9$  клеток в 1 л), тромбокрит (%). Регистрировали показатели крови на гематологическом автоматическом анализаторе Medonic M20, производство Boule Medical A.B., Швеция.

Из нативной капли крови готовили мазок, фиксировали в растворе Майн-Грюнвальда и подвергали окрашиванию по Романовскому-Гимзе. Окрашенные мазки микроскопировали под иммерсией (Micros, Austria, x 1000), проводили исследование лейкоцитарной формулы, определяя относительное содержание клеток в мазке и абсолютные значения.

#### **2.2.2.2 Изучение биохимических показателей АЛТ и АСТ сыворотки крови экспериментальных животных при внутримышечном введении имплантатов из диоксида титана**

Показатели АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л) в плазме крови крыс после внутримышечной имплантации образцов диоксида титана, в том числе с наноструктурированной поверхностью и обработкой пептидом варнерином, определяли кинетическим УФ-методом при помощи автоматического биохимического анализатора BS-200 Chemistry Analyzer (Mindray, Китай) (рисунок 20), используя наборы реагентов "Вектор-Бест", Новосибирск, Россия.



Рисунок 20. Автоматический биохимический анализатор BS-200 Chemistry Analyzer (Mindray, Китай).

### 2.2.2.3 Методы гистологического исследования

Морфологические исследования выполнены на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (заведующий - д-р мед. наук, профессор В.А. Четвертных). Объектом морфологических исследований являлись фрагменты органов и тканей у 55 животных (крысы) - печень; селезенка; лимфатические узлы в области головы и шеи; агрегированные лимфоидные узелки тонкой кишки, мышцы в области имплантата и у 10 морских свинок - костная ткань в проекции имплантата.

Кусочки тканей внутренних органов животных (крыс) забирали во время аутопсии, помещали в фиксатор - 10% нейтральный формалин, далее их обезвоживали, проводили через серию спиртов в соответствии со стандартными гистологическими методиками, после чего проводили их заливку в парафин и готовили серийные (5-10 шт.) срезы толщиной 3-5 мкм на предметные стекла. В процессе исследований гистологические срезы депарафинировали по стандартным схемам. Для окрашивания препаратов применяли растворы красителей, приготовленные общепринятыми методами [130, 192].

Для гистологического исследования костной ткани у экспериментальных животных (морские свинки), проводили забор материала из области контакта с имплантируемым материалом - нижний край тела нижней челюсти (рисунок 21). Подготовку микропрепаратов проводили по общепринятой методике с предварительной фиксацией костного материала в 10% нейтральном формалине (48 час.).



Рисунок 21 - Костная ткань тела нижней челюсти экспериментального животного (морская свинка) с опытным образцом

В качестве метода декальцинации была выбрана методика с неорганической кислотой (азотная кислота 1,5% в течении 2-х суток), так как бескислотная декальцинация рекомендуется для проведения гистохимических исследований костных образцов [101], что нашей целью не являлось. Для уменьшения продолжительности декальцинации брали небольшие кусочки костной ткани (толщиной 0,5 см) и большое количество декальцинирующей жидкости (30-50мл), с её заменой каждые 24 час. После чего препараты промывали водой. Во избежание набухания соединительной ткани объекты на 24 час. помещали в 5 % раствор алюмокалиевых квасцов, затем тщательно промывали материал в проточной воде в течение 48 час. После промывания помещали в спирты восходящей концентрации на 1 сутки в каждый (от 70° до абсолютного спирта). Декальцинированные блоки заливали в парафин. Гистологические срезы, толщиной 15 мкм, подвергали окрашиванию гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Качество микропрепаратов оценивали по предложенным Коржевским Д.Э., Гилеровичем Е.Г., Кириком О.В. (2013) критериальным признакам: отсутствие нарушения клеточных элементов, отсутствие нарушения декальцинации и окрашивания срезов. При этом, все исследованные микропрепараты отвечали предъявляемым требованиям. Для визуализации и фотосъемки полученных препаратов использовали микроскоп Micros (Австрия) в программе Scope Photo при помощи фотокамеры для микроскопа CAM V200, Vision (Австрия) при увеличениях x 40, 150, 400, 600.

#### 2.2.2.4 Метод иммуногистохимического анализа

С целью изучения общетоксического влияния на организм опытных животных и местной реакции на экспериментальные образцы диоксида титана, в том числе с наномодифицированной поверхностью и обработкой низкомолекулярным пептидом варнерином, проведено иммуно-гистохимическое исследование образцов тканей с применением диагностических тестов.

Образцы органов для исследований забирали во время проведения аутопсии и помещали в фиксатор (10% забуференный по Лилли, pH=7,2, формалин). Фиксированные в формалине образцы обезжировали и обезвоживали в соответствии со стандартными гистологическими методиками, после чего осуществляли их заливку в парафин. С парафиновых блоков готовили серийные (5-10 шт.) срезы толщиной 3-5 мкм. Срезы депарафинировали по стандартным схемам. Иммуно-гистохимические исследования выполнены по протоколам с использованием позитивных контролей, рекомендованных фирмой-производителем.

Изучение иммуногистохимической экспрессии рецепторов IL-2R $\alpha$  и TNF $\alpha$ R1 в ткани агрегированных лимфоидных узелков тонкой кишки (пейеровы бляшки) и мышц (в области имплантации опытных образцов) экспериментальных животных проводили с использованием антител: Rabbit Anti-TNF Receptor I Polyclonal Antibody, Isotype IgG (Bioss, USA: <http://biossusa.com>); Rabbit Anti-IL-2 Receptor I Polyclonal Antibody, Isotype IgG (Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA: <https://www.scbt.com>). А также использовали полный диагностический набор Diagnostic Biosystems, USA: <http://dbiosys.com>. Все взятые антитела были видоспецифичны (к антигенам тканей крысы).

С целью восстановления антигенных детерминант после формалиновой фиксации депарафинированные срезы нагревали [168]. Для этого их помещали в 0,01 М цитратный буфер с pH 6,0 и кипятили в течение 20-30 минут. После остывания срезы помещали в трис-буфер (pH-7,5) на 5 минут и обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода (пероксидазный блок), после чего следовала инкубация с первичными антителами 10-30 минут во влажной камере. Перед использованием концентрированные антитела разводили растворителем антител (Primary Antibody Diluent, Diagnostic BioSystems, USA) в титре 1:50, согласно инструкции фирмы-производителя. При проведении иммуно-гистохимических исследований использовали позитивные и негативные контроли, рекомендованные фирмой-производителем. Далее срезы трехкратно промывали в трис-буфере и подвергали экспозиции с вторичными антителами (мышьиные и кроличьи биотинилированные антитела) (Diagnostic BioSystems, USA) в течение 10 минут, промывали в трис-буфере, обрабатывали конъюгированным с пероксидазой стрептавидином в течение 10 минут и окрашивали DAB+ (3,3'-диаминобензидин) (Diagnostic BioSystems, USA) в течение 1-2 минуты, не допуская появления фонового окрашивания,

промывали в 2-3 порциях дистиллированной воды 10-15 минут и докрашивали гематоксилином Майера. Срезы заключали в канадский бальзам и исследовали в проходящем свете микроскопа с увеличением  $\times 400$ . При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли с помощью микроскопа Micros 50 (Австрия) в программе Score Photo с использованием цифровой фотокамеры для микроскопа CAM V200, Vision (Австрия) при увеличениях  $\times 10$ , 40, 150.

### 2.2.2.5 Методы бактериологических исследований *in vitro*

**Исследование экспериментальных образцов диоксида титана с различными вариантами технологической обработки.** В экспериментальной части работы *in vitro* целью исследования явилась возможность ингибирования и/или расщепления уже сформировавшихся биопленок бактерии *Staphylococcus epidermidis* 33 с использованием низкомолекулярного катионного пептида варнерина на поверхностях экспериментальных образцов, полученных из диоксида титана по разработанной технологии, в том числе, с наноструктурированной поверхностью.

Исследование выполнено в Лаборатории биохимии развития микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (г. Пермь) на образцах керамики, представленных диоксидом титана в виде таблеток диаметром 3 мм и высотой 2 мм. Часть таблеток имела поверхностную обработку наномодифицированным диоксидом титана (рисунок 2а, б).

До начала экспериментов образцы диоксида титана с наноструктурированным поверхностным покрытием и без него помещали по одному в индивидуальные стеклянные флаконы и подвергали стерилизации автоклавированием при температуре  $121^{\circ}\text{C}$  и давлении 1 атм. в течение 60 мин. При планировании данной экспериментальной части работы был составлен дизайн эксперимента, представленный на рисунке-схеме 22.

<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ОБРАЗЦОВ</b>		
<b>I группа</b> <i>контроль n=6 (две подгруппы):</i> - диоксид титана (n= 3) - диоксид титана с наноструктурированной поверхностью (n= 3)	<b>II группа</b> <i>эксперимент n=6 (две подгруппы):</i> - диоксид титана (n= 3) - диоксид титана с наноструктурированной поверхностью (n= 3)	<b>III группа</b> <i>эксперимент n=6 (две подгруппы):</i> - диоксид титана+варнерин (n= 3) - диоксид титана с наноструктурированной поверхностью+варнерин (n= 3)
Стерилизация автоклавированием при температуре $121^{\circ}\text{C}$ , давлении 1 атм. в течение 60 мин.		

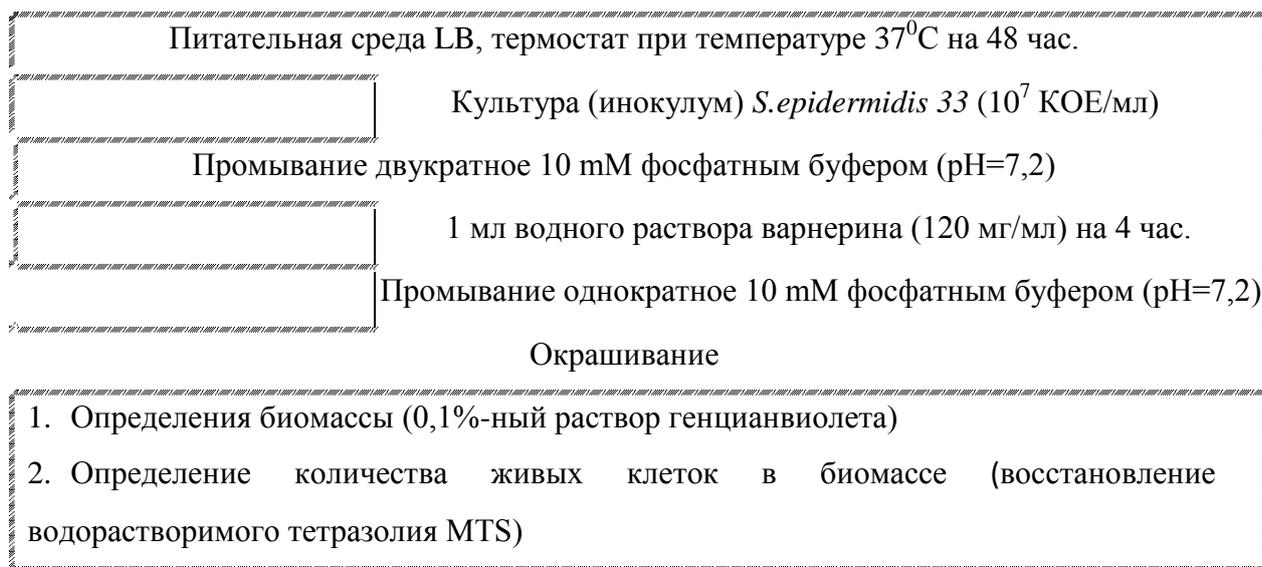


Рисунок-схема 22 - Дизайн исследования возможности ингибирования образования биопленки *S.epidermidis 33* на поверхности экспериментальных образцов из диоксида титана

В ходе эксперимента все таблетки образцов с наноструктурированной поверхностью и без поверхностной обработки были разделены на три группы:

**1 группа**  $n=6$  (контрольная) определяли сорбцию красителей поверхностью керамики. Исследовали образцы диоксида титана ( $n=3$ ) и образцы диоксида титана с наноструктурированной поверхностью ( $n=3$ ). В стерильные флаконы со стерильными таблетками вносили по 2 мл богатой питательной среды LB (рисунок 23 а). Флаконы помещали в термостат ( $37^{\circ}\text{C}$ , 48 час.), затем дважды промывали 10 mM фосфатным буфером ( $\text{pH}=7,2$ ) и окрашивали (рисунок 23 б).

**2 группа** экспериментальная ( $n=6$ ) - образцы из диоксида титана с наноструктурированным поверхностным слоем ( $n=3$ ) и без него ( $n=3$ ). Для изучения процессов пленкообразования *S.epidermidis 33* во флаконы со стерильными таблетками добавляли по 2 мл инокулума *S.epidermidis 33* в среде LB ( $10^7$  КОЕ/мл), помещали их в термостат ( $37^{\circ}\text{C}$ , 48 час.) без смены среды. После инкубации планктонную культуру удаляли, таблетки переносили в стерильные флаконы и дважды промывали 10mM фосфатным буфером, после чего помещали их в новые флаконы и окрашивали (рисунок 24).

**3 группа** экспериментальная ( $n=6$ ) - образцы из диоксида титана с наноструктурированным поверхностным слоем ( $n=3$ ) и без него ( $n=3$ ). Проводили изучение антибактериального эффекта поликатионного пептида варнерина после 48-часового выращивания биопленок *S. epidermidis 33* и их последующей двукратной промывки фосфатным буфером. Для этого таблетки по одной штуке помещали в стерильные флаконы, содержащие 1 мл водного раствора варнерина (120

мг/мл) на 4 час. с последующей однократной промывкой фосфатным буфером и окрашиванием (рисунок 25).



Рисунок 23 - Начало эксперимента: а) экспериментальный образец диоксида титана в питательной среде LB; б) контрольные и опытные образцы помещены в термостат

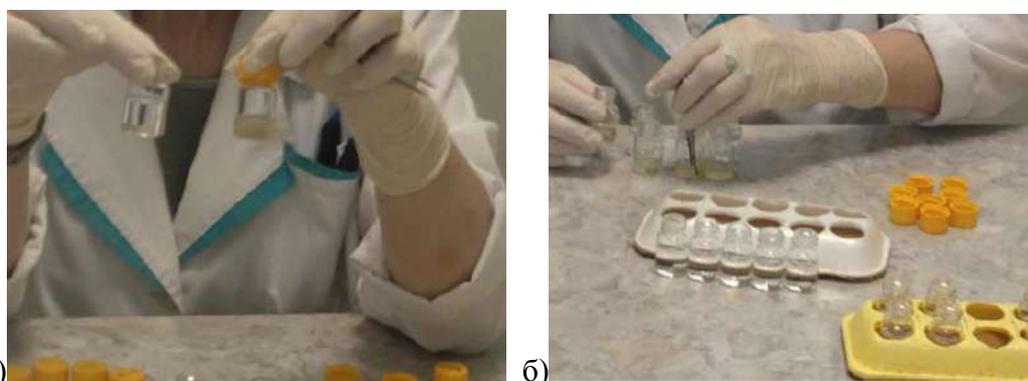


Рисунок 24 - Этап эксперимента: а) до промывания образовавшейся биопленки (справа) в сравнении с контролем (слева); а) промывание образовавшейся биопленки

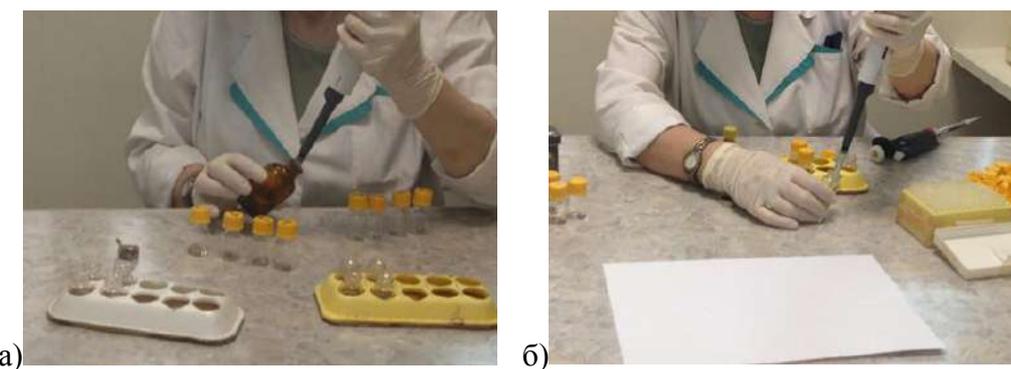


Рисунок 25 а, б - Обработка культивированных биопленок пептидом варнерином

Таблетки всех вышеперечисленных групп окрашивали двумя способами для определения биомассы и количества живых клеток в биопленке. Изучение биомассы пленок проводили путем измерения связывания клетками бактерий и матриksom биопленок красителя - 0,1%-ный раствор генцианвиолет (рисунок 26).



Рисунок 26 - Экспериментальные образцы залиты генцианвиолетом для определения общей биомассы микробной пленки

Несвязанный краситель удаляли путем двукратного промывания буфером (рисунок 27 а, б; 28 а) с последующей экстракцией связанного красителя 96% этанолом (рисунок 28 б) в течении 12 час. и детекцией оптической плотности (OD) спиртового экстракта на спектрофотометре PD-303 (APEL, Япония) при длине волны 570 нм в кюветах на 1 см.



Рисунок 27 - Промывание несвязанного красителя (генцианвиолета): а) однократное; б) повторное

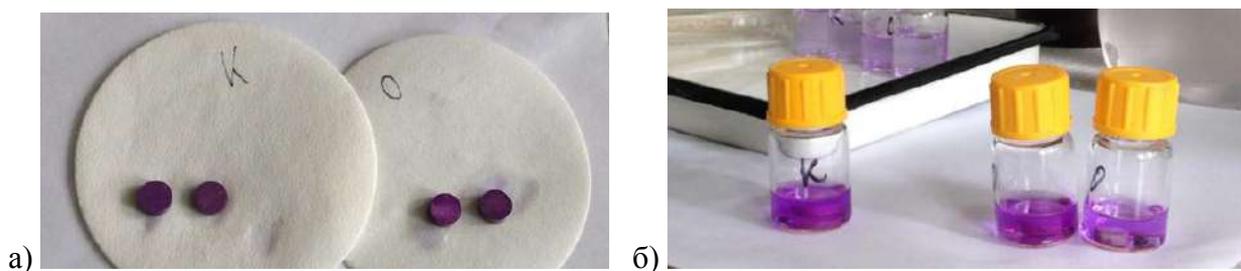


Рисунок 28 - а) Экспериментальные образцы диоксида титана после двукратного промывания; б) Экстракция экспериментальных образцов этиловым спиртом

Количество жизнеспособных клеток в биопленках выявляли по уровню восстановления водорастворимого тетразолия MTS в системе Cell Proliferation Assay («Promega», США) по прописи фирмы-производителя.

Количество образовавшегося формазана измеряли на спектрофотометре СФ РД-303 при длине волны 490 нм в кюветах на 1 см. Все эксперименты проведены трёхкратно. Для повышения корректности сравнения полученных экспериментальных данных их выражали в условных единицах (УЕ), отражавших отношение оптической плотности растворов восстановленного генцианвиолета или тетразолия на  $1 \text{ см}^2$  поверхности экспериментальных образцов.

**Исследование пленкообразующих свойств *Staphylococcus epidermidis* 33 на экспериментальных образцах из материала Vertex ThermoSens, в том числе с введенным наноразмерным диоксидом титана.** Исследование проводили на образцах пластинчатой формы размером  $10 \times 5 \times 2$  мм (рисунок 4). До начала экспериментов все образцы помещали по одному в индивидуальные стеклянные флаконы и подвергали стерилизации автоклавированием при температуре  $121^{\circ}\text{C}$  и давлении 1 атм. в течение 60 мин.

В предварительном эксперименте без формирования микробных пленок изучено связывание красителей с материалами контрольной и опытной пластинки.

В ходе эксперимента все образцы были разделены на две группы:

**1 группа** контрольная (n=20) для определения сорбции красителей поверхностью термопласта. Из них 10 составляли образцы из термопласта Vertex ThermoSens (n=10) и 10 - образцы из Vertex ThermoSens с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана (n=10). В стерильные флаконы со стерильными таблетками вносили по 2 мл богатой питательной среды LB. Флаконы помещали в термостат ( $37^{\circ}\text{C}$ , 48 час.), затем дважды промывали 10 mM фосфатным буфером (pH=7,2) и окрашивали.

**2 группа** экспериментальная (n=20) - образцы из термопласта Vertex ThermoSens (n=10) и образцы из Vertex ThermoSens с введенным в его состав наноструктурированным диоксидом титана (n=10). Для изучения процессов пленкообразования *S.epidermidis* 33 во флаконы со стерильными таблетками добавляли по 2 мл инокулума *S.epidermidis* 33 в среде LB ( $10^7$  КОЕ/мл) и помещали их в термостат ( $37^{\circ}\text{C}$ , 48 час.) без смены среды. После инкубации планктонную культуру удаляли, таблетки переносили в стерильные флаконы и дважды промывали 10mM фосфатным буфером, после чего помещали их в новые флаконы и окрашивали.

Данная часть эксперимента также проведена троекратно, экспериментальные данные выражали в условных единицах (УЕ). В обеих группах определяли биомассу и количество живых клеток в биопленке путем окрашивания, изучения и измерения по вышеописанным методикам в данной главе.

**Исследование влияния пептида варнерина на сформированные пленки *Staphylococcus epidermidis* 33 на экспериментальных образцах из материала Vertex ThermoSens, в том числе с введенным наноразмерным диоксидом титана.** Исследование проводили на образцах пластинчатой формы размером 10×5×2 мм (рисунок 6). До начала экспериментов все образцы подвергали стерилизации и изучали связывание красителей. В данной экспериментальной части работы все образцы были разделены на две группы:

**1 группа** контрольная (n=20) для определения сорбции красителей поверхностью термопласта. Из них образцы из термопласта Vertex ThermoSens (n=10) и образцы из Vertex ThermoSens с введенным в его состав наноразмерным диоксидом титана (n=10). В стерильные флаконы со стерильными таблетками вносили по 2 мл богатой питательной среды LB. Флаконы помещали в термостат (37<sup>0</sup>С, 48 час.), затем дважды промывали 10 mM фосфатным буфером (pH=7,2) и окрашивали.

**2 группа** экспериментальная (n=20) - образцы из термопласта Vertex ThermoSens (n=10) и образцы из Vertex ThermoSens с введенным в его состав наноструктурированным диоксидом титана (n=10). Для изучения процессов пленкообразования *S.epidermidis* 33 во флаконы со стерильными таблетками добавляли по 2 мл инокула *S.epidermidis* 33 в среде LB (10<sup>7</sup> КОЕ/мл), помещали их в термостат при температуре 37<sup>0</sup>С на 48 час. без смены среды. После инкубации планктонную культуру удаляли, таблетки переносили в стерильные флаконы и дважды промывали 10mM фосфатным буфером, после чего помещали их в новые флаконы и окрашивали.

Часть стерильных пластинок использовали для выращивания биопленок, для чего в каждый флакон вносили по 2 мл инокула *Staphylococcus epidermidis* 33 в среде LB, содержащей 10<sup>7</sup> КОЕ/мл и помещали их в термостат при 37<sup>0</sup>С на 48 час. По истечении времени инкубации образцы дважды промывали 10 mM фосфатным буфером (pH=7,2) и половину пластинок помещали в водный раствор пептида варнерина (60 мг/мл) на 4 час. с последующей однократной промывкой. Все пластинки окрашивали двумя способами для определения общей биомассы и жизнеспособных клеток по методикам, описанным выше.

Данная часть эксперимента также проведена трёхкратно. В обеих группах определяли биомассу и количество живых клеток в биопленке путем окрашивания, изучения и измерения

способами по вышеописанным методикам в данной главе, полученные результаты выражали в условных единицах (УЕ).

### **2.3 Общая характеристика методов физико-механических испытаний экспериментальных образцов.**

Всего лабораторно изучено 106 образцов, распределение которых представлено в таблице 3.

Исследовали физико-механические свойства опытных образцов изготовленных из разработанных и модифицированных материалов.

Таблица 3 - Распределение по количеству исследованных экспериментальных образцов с различными подходами при технологической обработке

Экспериментальные образцы	Количество исследованных образцов до экспериментов	Количество исследованных образцов после экспериментов
Диоксид титана	8	8
Диоксид титана с наномодифицированной поверхностной обработкой	38	38
Титановые образцы с наномодифицированной поверхностью	10	10
Полиамидные образцы из материала Vertex ThermoSens	25	25
Полиамидные образцы из материала Vertex ThermoSens, армированные наноструктурированным диоксидом титана	25	25

#### **2.3.1 Изучение наноструктурированной поверхности экспериментальных образцов методами электронной микроскопии**

Одним из информативных методов изучения наноструктуры материалов является высокоразрешающая электронная микроскопия, позволяющая определить особенности строения и границы зерен материала, дефекты в кристаллическом строении и характер разрушения при их наличии. При этом, наиболее высокой информативностью обладает сканирующая электронная микроскопия, имеющая возможность исследования материала с организованным микрорельефом без предварительной специальной его обработки, получая качественные, четкие трехмерные изображения.

Наноструктурированное покрытие диоксида титана на экспериментальных образцах и собственно наноструктурированный порошок диоксида титана исследовали методами спектроскопии комбинационного рассеяния света, атомно-силовой и сканирующей электронной

микроскопии. СЭМ-изображения получены на сканирующем электронном микроскопе Hitachi (Япония).

Фазовый состав поверхности образцов определяли методом спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) на Фурье-спектрометре *Senterra* (Bruker, Германия) при длине волны излучающего лазера 532 нм.

Для определения структуры диоксида титана, диоксида титана с наномодифицированной поверхностью, полиамидных образцов, в том числе с введенным наноразмерным диоксидом титана, произведен микроструктурный анализ методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) до проведения экспериментальных исследований пленкообразования на их поверхности и после. Физические характеристики поверхности экспериментальных образцов изучали в Институте механики сплошных сред УрО РАН (г. Пермь) на атомно-силовом сканирующем зондовом микроскопе Dimension Icon (Veeco, США) в полуконтактном режиме (tapping mode), радиус острия зонда – 10 нм.

### **2.3.2 Изучение рентгеноструктурного и фазового состава поверхности экспериментальных образцов диоксида титана**

Методом рентгеноструктурного анализа исследовали фазовый состав экспериментальных образцов из диоксида титана, в том числе с наноструктурированной поверхностью, полученные вышеописанным способом.

Рентгеноструктурный метод является основным способом исследования фазового состава и кристаллического состояния анализируемых образцов. Каждое кристаллическое вещество дает специфическую рентгенограмму с характерными значениями межплоскостных расстояний и интенсивностей линий. Рентгеновская картина является суммой рентгенограмм всех фаз, содержащихся в образце. По дифракционной картине устанавливали распределение электронной плотности образцов, а по ней – род атомов и их расположение. Рентгеноструктурный анализ полученных образцов проводили на рентгеновском дифрактометре *XRD-6000* (Shimadzu, Япония), представленный на рисунке 29а.

Фазовый состав поверхности экспериментальных образцов диоксида титана изучали по методу рамановского рассеяния, позволяющего осуществлять неразрушающий химический анализ. Выбор в качестве метода исследования раман-спектроскопии экспериментальных образцов обусловлен его высокой избирательностью, позволяющей идентифицировать и дифференцировать молекулы и химические образцы, сходные между собой.

С этой целью использовали многофункциональный спектрометр комбинационного рассеяния света «SENTERRA» (Bruker Optik GmbH", Германия) при длине волны излучающего лазера 532

нм и мощностью лазерного излучения 20 мВт. Спектрометр представляет собой стационарный автоматизированный прибор (рисунок 29б), принцип работы которого основан на методе эмиссионного оптического спектрального анализа.

Полученные спектры экспериментальных образцов диоксида титана приводили к нулевой базовой линии, далее разделяли сложные контуры полос поглощения на индивидуальные компоненты с использованием программного обеспечения OPUS™ версия 6.5. Для каждой полосы определяли волновое число, полуширину, пиковую и интегральную оптические плотности.

Изображения нанесенного покрытия и его профиля получены на сканирующем электронном микроскопе *Hitachi* (Япония).

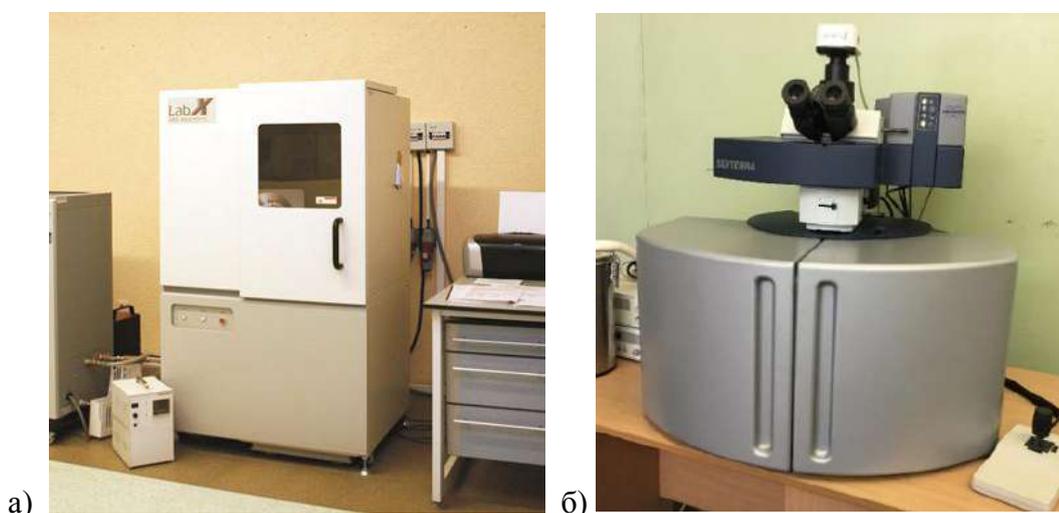


Рисунок 29 - а) дифрактометр XRD-6000 (Shimadzu, Япония); б) спектрометр комбинационного рассеяния света «SENTERRA» (Bruker Optik GmbH, Германия)

### 2.3.3 Физико-механические испытания на трехточечный изгиб полиамида Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана

В данной части работы была поставлена цель исследования прочностных свойств термопласта Vertex ThermoSens, с введенным в его состав наноразмерным диоксидом титана в количестве до 1 мас.%. Основой для методики испытания послужил стандарт ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисных зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний, модифицированные по отношению к международному стандарту ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов).

Базисный конструкционный материал Vertex ThermoSens по классификации представленного стандарта, относится к 3-му типу (термопластичная заготовка или гранулы). В связи с тем, что нами было предложено упрочнение данного полиамида путем введения наноразмерного

диоксида титана, определенный интерес в дальнейших исследованиях представляло изучение прочности на изгиб ( $\sigma_{\max}$ , МПа) и модуль упругости ( $E$ , МПа).

Рекомендованный вид испытания на трехточечный изгиб является наиболее информативным для оценки прочности стоматологического конструкционного материала, так как позволяет учитывать вертикальные и горизонтальные силы, аналогичные силам, влияющим на зубы и конструкционные материалы зубных протезов во время жевания [41].

Для проведения испытаний на трехточечный изгиб было изготовлено две группы образцов:

**1 группа** (контрольная) базисный материал Vertex ThermoSens,

**2 группа** (экспериментальная) базисный материал Vertex ThermoSens, с введенным наноразмерным диоксидом титана.

Каждая группа состояла из пяти образцов. Геометрические характеристики образцов представлены в таблице 4. Измерения проводились с точностью до 0,001 мм.

Таблица 4 - Геометрические характеристики образцов

Группа 1 (Vertex ThermoSens)			Группа 2 (Vertex ThermoSens+TiO <sub>2</sub> нано)		
№ образца	h <sub>ср</sub> (высота)	b <sub>ср</sub> (ширина)	№ образца	h <sub>ср</sub> (высота)	b <sub>ср</sub> (ширина)
1	3,270	10,845	1	3,309	10,880
2	3,234	10,309	2	3,341	10,483
3	3,236	10,537	3	3,224	11,079
4	3,253	10,677	4	3,198	10,914
5	3,245	10,756	5	3,267	10,782

Испытания проводились на базе Центра экспериментальной механики, кафедры механики композиционных материалов и конструкций ФГБОУ ВО ПНИПУ (зав. кафедрой, директор Центра экспериментальной механики, д.ф.-м.н., проф. В.Э. Вильдеман) с использованием электромеханической системы Instron 5965 с максимальным развиваемым усилием 5кН (рисунок 30).

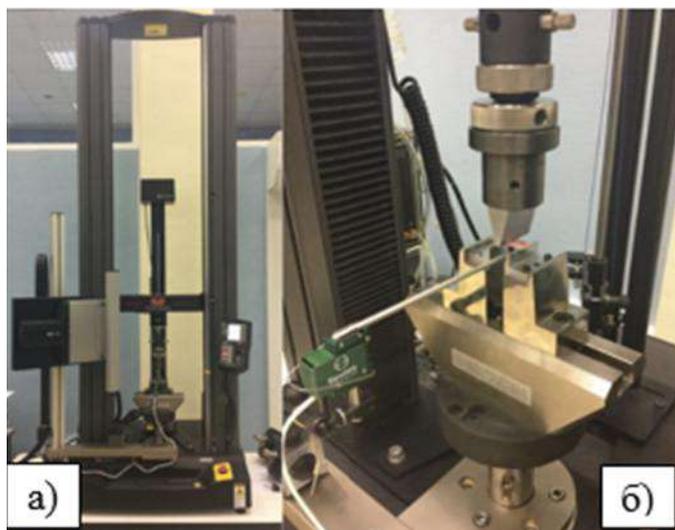


Рисунок 30 - Электромеханическая система Instron 5965: а) внешний вид; б) экспериментальный образец, установленный в испытательной оснастке

Нагружение образца осуществлялось через оснастку, предназначенную для испытаний материалов на трехточечный изгиб, включающую центральный плунжер и станину с установленными на ней цилиндрическими опорами. Для минимизации погрешности, вносимой нагружающей цепью системы, при определении прогиба был использован навесной дефлектометр Epsilon. Расстояние между опорами было принято 20 мм. Скорость нагружения составляла 5 мм/мин, температура 22°C. Нагружение осуществлялось при достижении перемещением значения 4 мм, после чего испытание останавливалось, образец разгружался и вынимался из приспособления.

В результате испытаний были получены зависимости сила-прогиб. В дальнейшем осуществляли переход к зависимостям напряжения-деформации.

Определяли модуль Юнга ( $E = \frac{\Delta F l^3}{4bh^3 \Delta w}$ ) и максимальные напряжения

$$(\sigma_{\max} = \frac{3F_{\max} l}{2bh^2}), \text{ где:}$$

$\Delta F$  - приращение нагрузки;

$\Delta w$  - приращение прогиба в середине образца, соответствующее изменению нагрузки;

$F_{\max}$  - максимальная нагрузка;

$b$  - ширина образца;

$h$  - высота образца;

$l$  - расстояние между опорами.

По определяемым величинам для двух групп материалов проведена статистическая обработка с выделением доверительного интервала с вероятностью 95%.

### **2.3.4 Исследование полируемости термопласта Vertex ThermoSens, модифицированного наноразмерным диоксидом титана**

В соответствии с действующим ГОСТом 31572-2012 исследовали поверхностные свойства образцов, а именно полируемость конструкционного материала Vertex ThermoSens, модифицированного введением наноразмерного диоксида титана. С этой целью подготавливали экспериментальные образцы в виде пластинок, размером 10×2×10 мм в количестве 10 штук. При этом, половина образцов содержала в своем составе наноразмерный диоксид титана в количестве до 1 мас.%. Пластины обрабатывали бумажной шлифовальной шкуркой с размером зерна 30 мкм, дальнейшую шлифовку и полировку поверхности пластин проводили фильцем с пемзой (размер зерна 10-20 мкм) и щеткой с использованием полировочной пасты ThermoGloss, рекомендованной производителем для полировки конструкционного материала Vertex ThermoSens с частотой вращения шлифмотора 1500 об./мин. После полировки и очистки визуально проверяли поверхность образцов в соответствии требованиям ГОСТа, по которому образцы должны иметь гладкую блестящую поверхность. Базисный материал считали выдержавшим испытания, если все пластины соответствовали требованиям.

### **2.4 Биомеханический анализ пострезекционного протеза-обтуратора на верхнюю челюсть, изготовленного из полиамида, армированного наноструктурированным диоксидом титана**

В стоматологии, для анализа прочности конструкции наиболее информативным является метод конечных элементов (МКЭ). Трехмерный конечно-элементный анализ используется для проверки смещений и деформации конструкции и определения положения концентраций напряжений, позволяя повторять эксперимент много раз на компьютере с необходимой визуализацией, не нагружая человеческий организм техническими средствами.

На основании конечно-элементного моделирования рассматривались напряженно-деформированные состояния в предложенной ортопедической конструкции – «Пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти» (патент РФ на полезную модель №172668 от 18.07.2017г.), замещающий послеоперационный дефект верхней челюсти при наличии или частичном отсутствии зубов на здоровой половине челюсти. Протез-обтуратор для верхней челюсти состоит из базиса, обращенного к протезному ложу с рельефом изъяна; обтурирующей части; искусственных зубов и опорно-удерживающих кламмеров (рисунок 31).

Согласно предложенному техническому решению, пострезекционный протез-обтуратор изготовлен из полиамидного конструкционного материала Vertex ThermoSens (Vertex-Dental B.V., Нидерланды; ISO-Сертификат 9001:2008), наполненного наноразмерным диоксидом

титана в количестве до 1 мас. %, при этом, обтурирующая часть выполнена в форме монолитной чаши.

Vertex ThermoSens (Vertex-Dental B.V., Нидерланды) для изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов ранее не использовался.

Наше внимание, по совокупности своих физико-механических характеристик, привлек именно данный материал, в связи с отсутствием остаточного мономера в своем составе, возможностью проведения лабораторной коррекции (перебазировки) протезов, минимальной усадкой до 1% в процессе термопрессования конструкций (для акриловых пластмасс усадка составляет до 8%). Кроме этого, высокая плотность термопластов в сочетании с малым удельным весом ( $1,04 \text{ г/см}^3$ ), в то время как у сплавов металла, удельный вес составляет от  $7 \text{ г/см}^3$  и более, а у акриловых пластмасс –  $1,20 \text{ г/см}^3$ , наряду с отсутствием металлических конструктивных элементов, предполагают ряд преимуществ в случае изготовления сложно-челюстных протезов для пациентов с дефектами челюстных костей. При этом, представляется возможным снизить нагрузку на зубы здоровой половины челюсти за счет применения денто-альвеолярных кламмеров, облегчить вес сложно-челюстного протеза с возможностью изготовления точных, эстетичных, комфортных в использовании конструкций, с минимальной пористостью, сводящей к минимуму возможность образования микробной пленки на конструкционном материале.

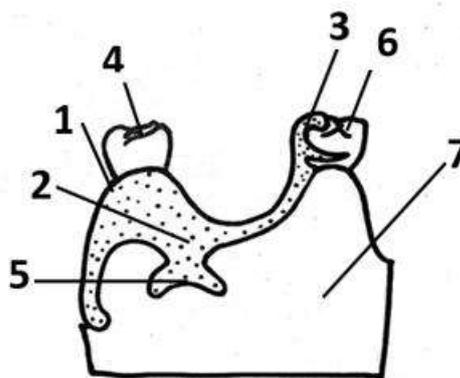


Рисунок 31 - Пострезекционный протез обтуратор для верхней челюсти: 1-базис; 2-обтурирующая часть; 3- опорно-удерживающий кламмер; 4-искусственные зубы; 5-чашеобразная выемка; 6-естественные зубы; 7-здоровая половина челюсти

Введение в состав полиамида наноразмерного диоксида титана (до 1 мас.%) в качестве армирующего компонента для улучшения прочностных характеристик сложно-челюстного протеза требовало доказательной базы, в связи с чем и выполнено биомеханическое моделирование на кафедре биомеханики ФГБОУ ВО ПНИПУ (зав. - к.т.н., доц. Лохов В.А.).

В рамках биомеханического исследования была рассчитана задача на прочность элементов предложенного и изготовленного протеза-обтуратора из модифицированного полиамидного конструкционного материала. В качестве исследуемой области берётся фрагмент протеза-обтуратора. На границах области задаются границы перемещений и нагрузок.

При изучении биомеханики протеза-обтуратора применялся метод математического моделирования. Построение расчетной конечно-элементной модели включало выполнение следующих этапов:

- 1) определение механических свойств материалов;
- 2) построение геометрической модели;
- 3) создание конечно-элементной сетки;
- 4) задание граничных условий: условий закрепления, силовых воздействий.

Целью данной работы является биомеханический анализ напряженно-деформированного состояния с помощью МКЭ в протезе–обтураторе на верхнюю челюсть, выполненного из полиамидного конструкционного материала, армированного наноразмерным диоксидом титана и сравнение с традиционно используемым материалом (акриловая пластмасса). Основная задача исследования - проверка прочности предложенного протеза под действием максимальной жевательной нагрузки. Биомеханическая модель построена при следующих допущениях:

- 1) материалы протеза однородны и изотропны;
- 2) среда сплошная, начальные напряжения отсутствуют;
- 3) небная часть жестко закреплена со стороны верхней челюсти;
- 4) к зубной части приложена распределенная нагрузка;

Использована классическая постановка задачи механики упругого изотропного тела, состоящая из уравнений равновесия, геометрических соотношений Коши, закона Гука, граничных условий:

$$\nabla \cdot \sigma = 0, r \in V; \quad (1)$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\nabla u + \Delta u^T), r \in \bar{V}; \quad (2)$$

$$\sigma = C \cdot \varepsilon, r \in \bar{V}; \quad (3)$$

где  $V$  – область пространства, занятая телом,  $\bar{V} = V \cup S$  ( $S$  – граница тела);  $\sigma$  – симметричный тензор напряжений;  $r$  – радиус-вектор точки;  $\varepsilon$  – тензор малых деформаций;  $u$  – вектор перемещений;  $C$  – тензор четвертого ранга упругих модулей.

Граничные условия схематично показаны на рисунке 32. Граница  $S_\sigma$  подвержена

равномерному жевательному давлению, действующему вдоль вертикальной оси, граница  $S_u$  жестко закреплена.

$$n \cdot \sigma = p, r \in S_\sigma; \quad (4)$$

$$u = 0, r \in S_u \quad (5)$$

Для создания трехмерной (3D) модели твердого тела, изготовлен аналог протеза и с помощью 3D-сканера Artec Eva получена серия снимков конструкции (рисунок 33а).

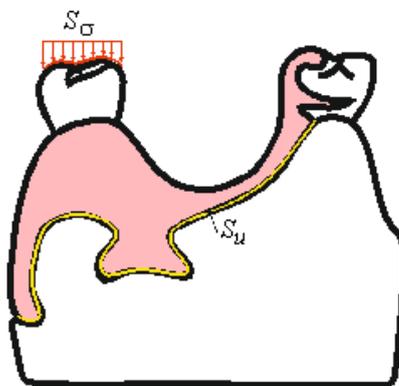


Рисунок 32 - Схема расчетной модели протеза-обтуратора на верхнюю челюсть

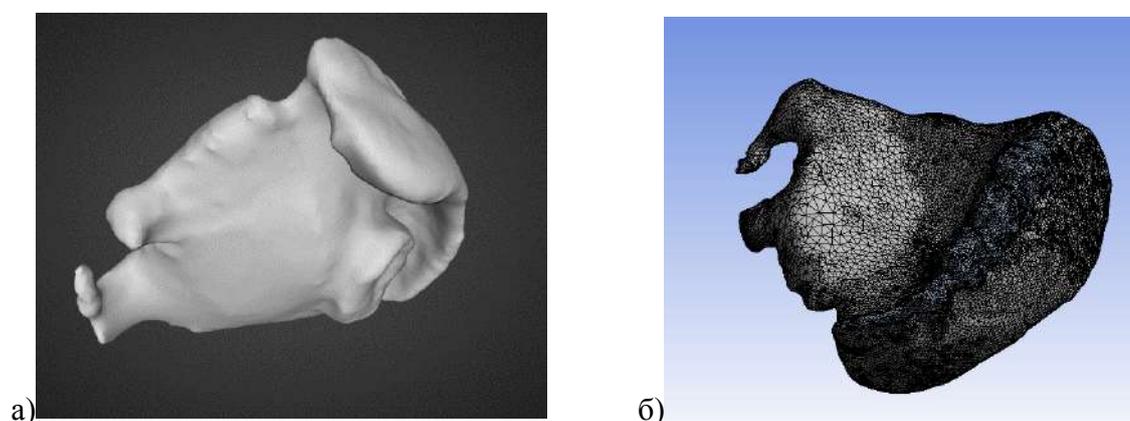


Рисунок 33 - Расчетные трехмерные модели: а) полученная со сканера; б) конечно-элементная модель

Обработанные снимки со сканера использованы для расчета. Построение конечно-элементной трехмерной модели на основе CAD-модели и ее анализ производились с помощью специализированного программного пакета ANSYS Workbench. На данном этапе каждый компонент модели разбивался в сетку меньших и более простых элементов, соединенных в своих узлах. В этом исследовании использовались 4-узловые тетраэдрические элементы (C3D4), как показано на рис. 33б.

С учетом граничных условий были определены местоположение, ориентация и величины сил, приложенных к протезу с использованием 2 различных направлений нагрузки (рисунок 34).

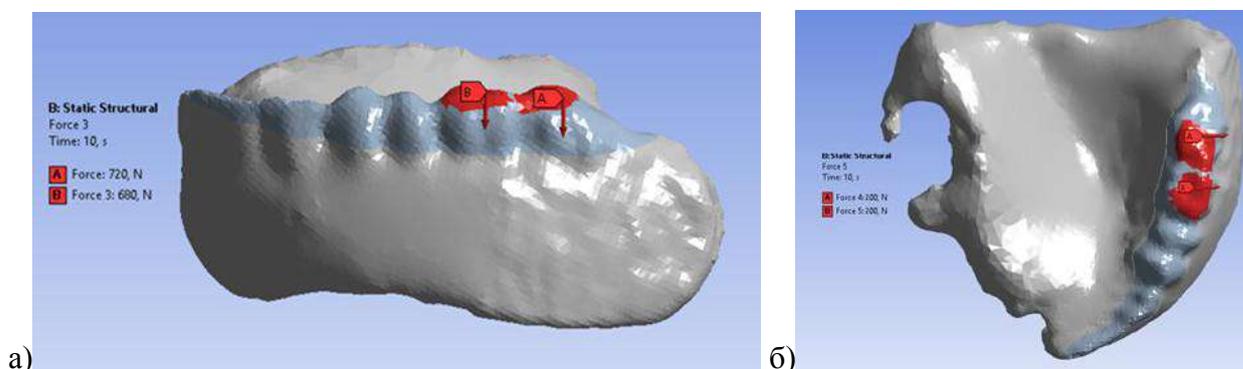


Рисунок 34 - Условия нагрузки: а) вертикальные силы, б) горизонтальные силы

В первом варианте считалось, что нагрузка включала применение симулированной силы прикуса в виде распределенной вертикальной нагрузки на окклюзионную поверхность искусственных боковых зубов (таблица 5).

Во втором варианте использовалась нагрузка, симулирующая жевательные действия, приложенная вдоль поверхности искусственных зубов в трансверсальном направлении. Значение усилия составило  $F_{транс} = 200H$ . Нижняя и дистальная стороны протеза фиксировались во всех направлениях.

Таблица 5 - Максимальная сила сжатия парами зубов антагонистов

Пол	Сила сжатия, Н			
	Первый премоляр	Второй премоляр	Первый моляр	Второй моляр
Мужчины	400	400	720	680
Женщины	260	260	460	450

Для расчетов использовали полученные нами значения механических свойств при испытаниях на трехточечный изгиб (подглава 2.3.3) материала Vertex ThermoSens, в том числе при его модификации (рисунок 35).

Сравнивали полученные результаты исследования полиамида Vertex ThermoSens с традиционно используемым конструкционным материалом - акриловой пластмассой, механические свойства которой были взяты из справочной литературы [31].

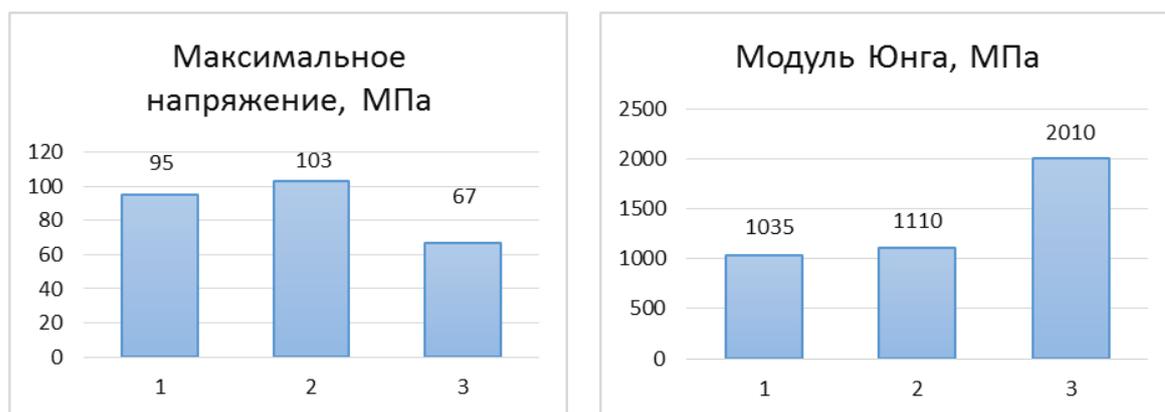


Рисунок 35 - Сравнение механических свойств используемых материалов в расчетах: данные для образцов без наноразмерного диоксида титана (1), с наноразмерным диоксидом титана (2), для акриловой пластмассы (3)

Чтобы получить общее напряженное состояние в точке, результат каждого из условий нагружения представляли в эквивалентных напряжениях фон Мизеса, что позволяло быстро определить наиболее опасную область в модели. Для оценки стабильности протеза находились максимальные перемещения протеза под действием нагрузок.

Также оценивали напряженно-деформированное состояние протеза после его наложения на протезное ложе при взаимодействии его с податливой слизистой оболочкой и костной тканью верхней челюсти (рисунок 36а). Механические свойства слизистой оболочки задавались из литературных данных -  $E = 30 \text{ МПа}$  и  $\nu = 0,45$  соответственно. В данном исследовании использовалась упрощенная модель анализа, без учета коэффициента трения.

Для расчетов количество элементов адаптированной сетки в области контакта между протезом и протезным ложем должно быть достаточно большим, чтобы получить точный результат. Сетку тестировали и уточняли, до тех пор, пока изменение размера сетки перестало влиять на результат (рис. 36б). Число элементов и узлов в каждом компоненте приведено в таблице 6. Основание небной части конструкции протеза фиксировалось во всех направлениях.

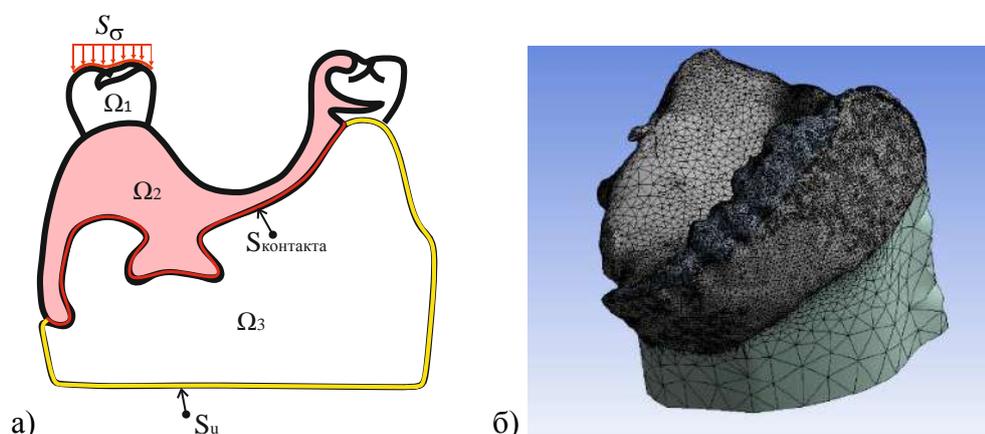


Рисунок 36 - Схема протеза-обтуратора, расчет распределения напряжений в области контакта между протезом и протезным ложем (объяснение в тексте)

Граница между сложно-челюстным протезом и небной частью моделировалась как идеальная интеграция с минимальным движением на границе. Такой же тип связи применялся на границе протез-обтуратор – искусственные зубы.

Таблица 6 - Количество узлов и элементов адаптированной сетки

Компонент	Количество элементов	Количество узлов
Искусственные зубы	28551	50169
Протезная часть	174342	292704
Протезное ложе с наличием костной опоры	86109	146080

Важным фактором при планировании сложно-челюстного протеза является выбор способа фиксации и стабилизации, что во многом зависит от наличия оставшихся зубов и опорных структур верхней челюсти. В предложенном протезе предлагается опорно-удерживающий кламмер из полимерного материала Vertex ThermoSens с добавлением наноразмерного диоксида титана  $TiO_2$  (рисунок 37).

Необходимо оценить влияние окклюзионной накладки кламмера из предложенного конструкционного материала на распределение напряжений зуба, под действием максимальных окклюзионных нагрузок. В сравнительном аспекте статическая окклюзионная нагрузка применялась к двум моделям: в одном случае с окклюзионной накладкой, в другом – без накладки.

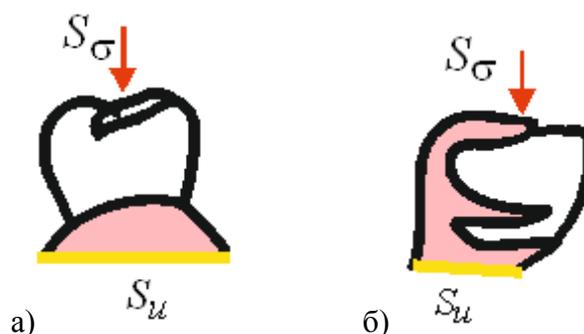


Рисунок 37 - Схема нагружения опорного зуба при биомеханических расчетах: а) без окклюзионной накладки; б) с окклюзионной накладкой (Vertex ThermoSens упрочненный наноразмерным диоксидом титана)

Основным факторам, влияющим на напряженно-деформированное состояние конструкции является вертикальная окклюзионная нагрузка. В модели с использованием окклюзионной накладки нагрузка прикладывалась на её поверхность, в другом случае - распределялась на определенную ограниченную область зуба. Значение нагрузки бралось из литературных данных и составило - 720Н. Модель для расчетов была разбита на конечные элементы и узлы (таблица 7).

Таблица 7 - Количество узлов, элементов и механических свойств расчетной модели

Компонент	Количество элементов	Количество узлов	Модуль Юнга E, МПа	Коэффициент Пуассона $\mu$
Зубы	10360	18366	47600	0,27
Базисная часть	18831	32730	1100	0,3

Материалы считали изотропными. Исследовались материалы с соответствующими величинами модуля Юнга E и коэффициента Пуассона  $\mu$ . Напряжения сжатия и растяжения, сдвиговые напряжения объединялись и анализировались как скалярное эквивалентное напряжение Мизеса или интенсивность напряжений.

Система уравнений краевой задачи включала следующие соотношения:

- уравнение равновесия

$$\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} = 0, \mathbf{r} \in V, \quad (6)$$

где  $\boldsymbol{\sigma}$  – симметричный тензор напряжений,  $\mathbf{r}$  – радиус-вектор точки

- кинематическое соотношение Коши для тензора малых деформаций

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u} + \Delta \mathbf{u}^T), \mathbf{r} \in \bar{V}, \quad (7)$$

где  $\boldsymbol{\varepsilon}$  – тензор малой деформации,  $\nabla$  – оператор Гамильтона;  $\mathbf{u}$  – вектор перемещения;

- закон Гука

$$\boldsymbol{\sigma} = \mathbf{C} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}, \mathbf{r} \in \bar{V}, \quad (8)$$

где  $\mathbf{C}$  – тензор четвертого ранга упругих модулей

Граничные условия схематично показаны на рисунке 39. Граница  $S_\sigma$  подвержена сосредоточенной нагрузке  $F$ , действующему вдоль вертикальной оси. Нижняя часть зуба и протеза  $S_u$  были закреплены во всех направлениях.

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} = F, \mathbf{r} \in S_\sigma, \quad (9)$$

$$\mathbf{u} = 0, \mathbf{r} \in S_u, \quad (10)$$

## 2.5 Пациенты с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей (объём наблюдений)

Клиническая часть работы выполнена на базе кафедры ортопедической стоматологии (зав. - заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Г.И. Рогожников) и стоматологической

больницы КММЦ (гл. врач - О.В. Поздеева) ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России».

За период с 2013 по 2016 год проведены консультации, комплексное стоматологическое обследование и ортопедический этап лечения 170 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, из них 108 мужчин (63,5%), 62 женщины (36,5%) с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей (ПДЧК), которым были изготовлены ортопедические конструкции, в том числе сложно-челюстные протезы и аппараты, как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде.

Распределение лиц в группы по возрасту осуществляли в соответствии с классификацией ВОЗ, в которой общество условно делится на возрастные группы: молодой возраст (до 44 лет), средний возраст (45-59 лет), пожилой возраст (60-73 лет), старческий возраст (74-89 лет).

В дизайне клинических исследований использовали *рандомизированные контролируемые исследования*.

В соответствии с принципами доказательной медицины всех пациентов разделили на две группы: *основная и группа сравнения*. При этом, чтобы сократить количество искажений результатов исследования от посторонних факторов до минимума, группы набирались с максимально близкой исходной клинической картиной и процентным соотношением по подгруппам. Учитывали пол, возраст, анамнез, длительность заболевания, осложнения, сопутствующие заболевания, топографию переломов, а также величину приобретенных дефектов челюстных костей, наличие и состояние зубов, протяженность дефектов зубных рядов.

*Критерием включения* в основную группу и группу сравнения являлось наличие подписанного информированного согласия мужчин и женщин, наличие перелома(ов) и дефекта(ов) челюстных костей, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения.

*Критерий не включения* соматические заболевания в стадии обострения.

*Критерий исключения*: нежелание пациента участвовать в исследовании.

Основную группу составили пациенты (n=40), которым был оказан комплекс диагностических мероприятий, проведены этапы стоматологического лечения с применением разработанных способов, методик, авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов, осуществлена оценка результатов лечения с использованием функциональных методов исследования в отдаленные сроки спустя 12 месяцев после проведенного лечения.

В группу сравнения вошли пациенты (n=130), которым оказывалась стоматологическая помощь, в том числе на ортопедическом этапе лечения по общепринятой схеме, с использованием традиционно используемых конструкционных материалов и методик в

практике челюстно-лицевой стоматологии. Проведена оценка результатов лечения в отдаленные сроки спустя 12 месяцев после проведенного лечения.

В зависимости от диагноза, предполагаемых объемов хирургических вмешательства и функциональных задач ортопедического этапа лечения, пациентов обеих групп, получивших ортопедические конструкции, условно разделили на четыре подгруппы:

**1 подгруппа:** пациенты с переломами челюстных костей;

**2 подгруппа** пациенты в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе;

**3 подгруппа:** пациенты после резекции части челюсти по поводу травм и новообразований;

**4 подгруппа:** пациенты с осложнениями после хирургического этапа лечения, лучевой терапии и применения бисфосфонатов;

**5 подгруппа:** пациенты, которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием ортоантрального сообщения.

При статистической обработке, полученных результатов проводили расчет показателей динамического ряда, который позволил оценить изменение совокупности однородных статистических величин за исследуемый нами промежуток времени (2013-2016 гг.). При этом, оценивали абсолютный прирост, показатель роста и темп прироста посредством онлайн калькулятора (<http://medstatistic.ru/index.php>).

## 2.6 Методы клинических исследований

При планировании диагностических мероприятий пациентам основной группы, исходили из необходимости их осуществления и с целью проведения этапной диагностики, а также отслеживания результата проведенного лечения.

При этом, задачей этапной диагностики являлся охват всех звеньев ЧЛЮ, вовлеченных в патологический процесс, для большей объективизации и точности постановки диагноза. Это, в свою очередь, влечет и выбор наиболее целесообразного варианта лечения пациента на ортопедическом этапе с использованием разработанных и модифицированных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов.

Диагностический процесс у пациентов с переломами, ПДЧК нами осуществлялся в две ступени:

- первая ступень, при которой проводили малый функциональный анализ (личная беседа, пальпация мышц головы и шеи, фотодокументация, окклюзиограмма, оценка жевательной эффективности, получение оттисков и изготовление диагностических гипсовых моделей (при необходимости), принятие решения о проведении последующих диагностических мероприятий и их объема);

- вторая ступень, во время которой проводили развернутый функциональный анализ, с использованием дополнительного специального оборудования, измерительной аппаратуры, вычислительной техники.

На второй ступени нами применялся разработанный *алгоритм индивидуализированного использования параклинических методов обследования на этапе ортопедического лечения*, который позволил назначать и проводить необходимые диагностические мероприятия в зависимости от поврежденного звена ЧЛЮ, оптимизировать тактику ведения данной категории пациентов, с выбором наиболее рациональных конструкций сложно-челюстных протезов, аппаратов, с учетом функционально-физиологического подхода.

Блок-схемы алгоритмов представлены на рисунке 38, 39.

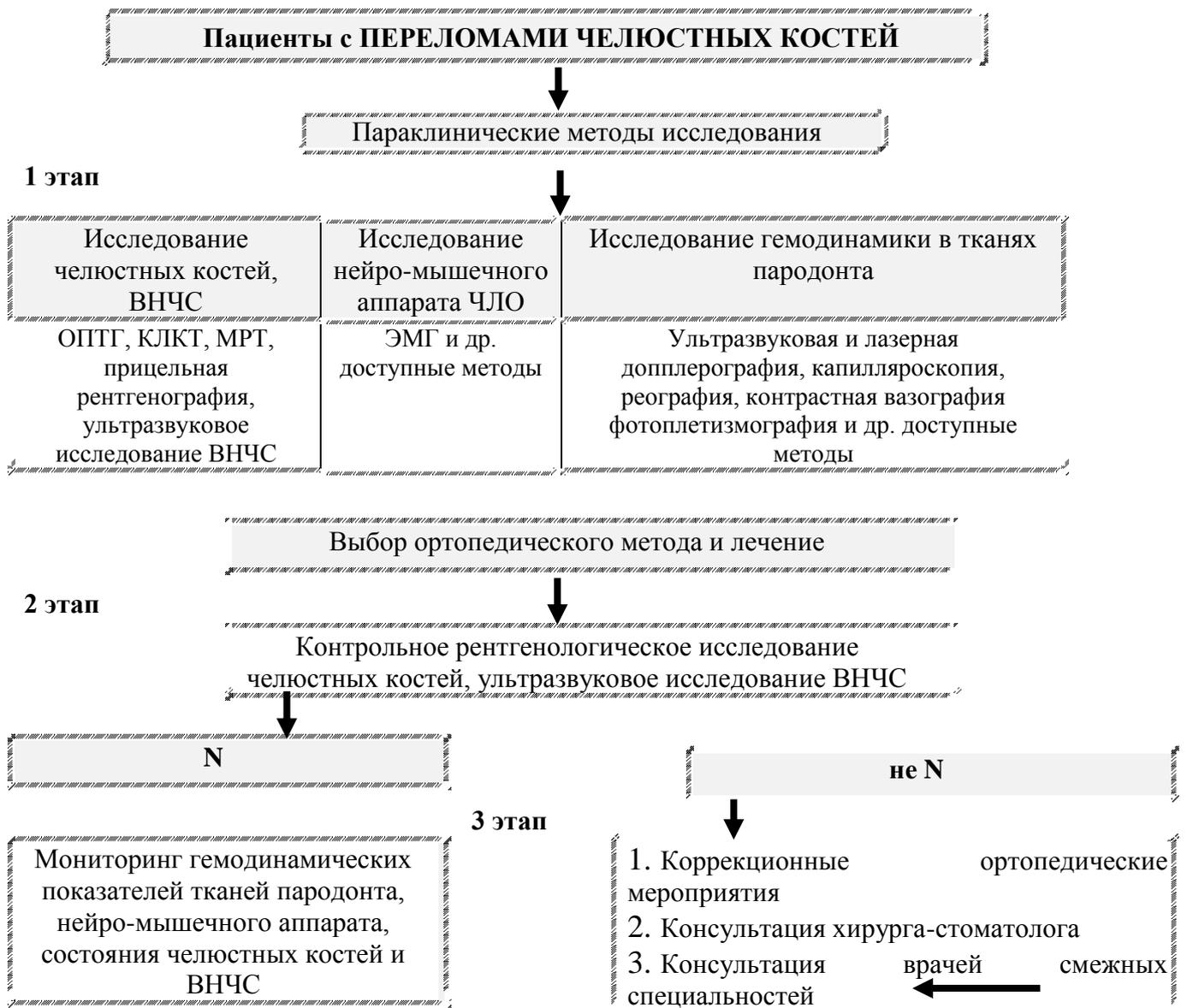


Рисунок 38 - Блок-схема этапности использования параклинических методов обследования у пациентов с переломами челюстных костей

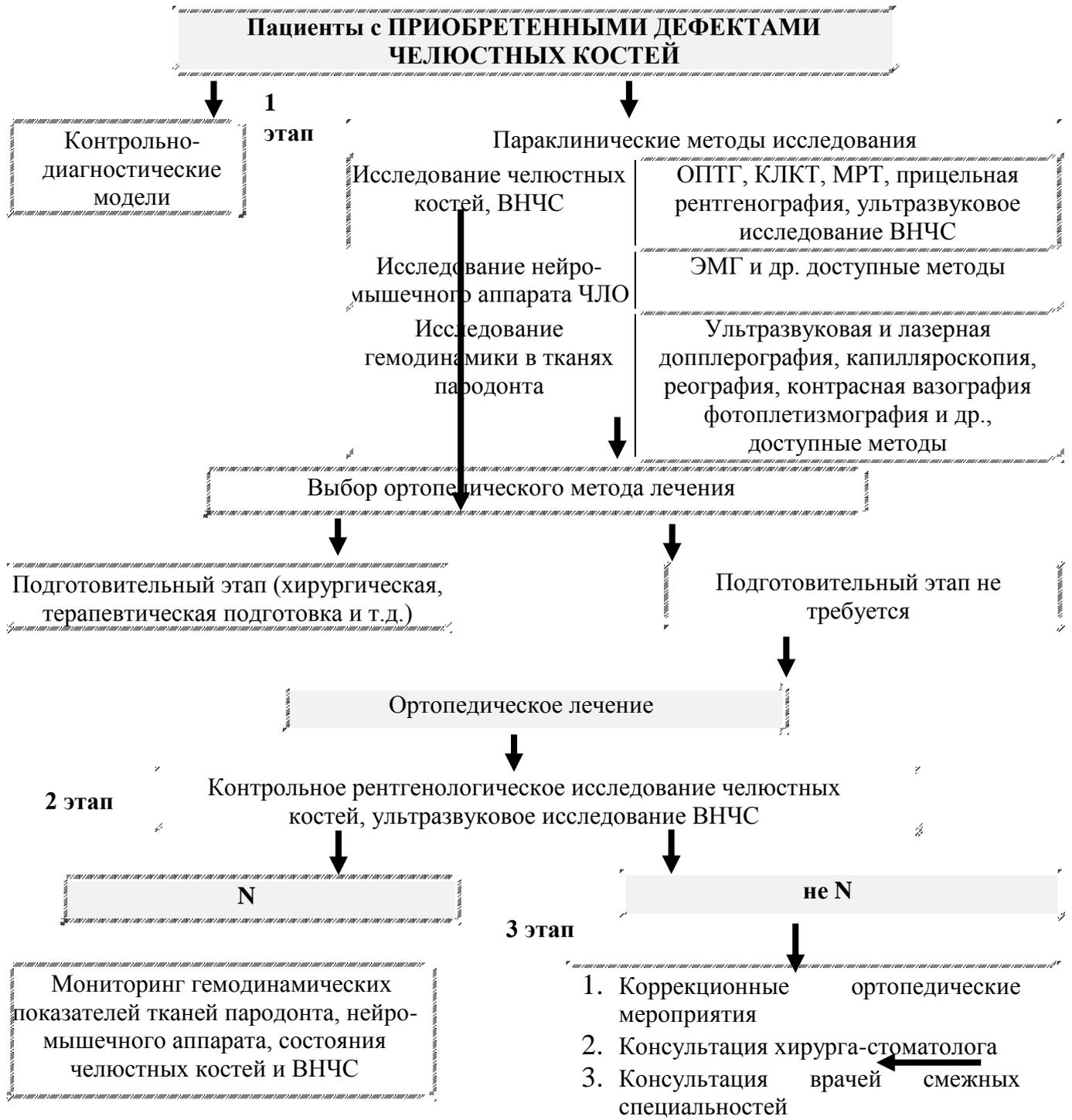


Рисунок 39 - Блок-схема этапности использования параклинических методов обследования у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей

### **2.6.1 Оценка стоматологического статуса пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей**

С целью выбора рационального и эффективного метода ортопедического этапа лечения пациентов с переломами и ПДЧК на этапе первичного осмотра оценивали клинический стоматологический статус пациентов (внешний осмотр, оценка состояния твердых тканей зубов и мягких тканей полости рта, наличие заболеваний ВНЧС), определяли необходимость в терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении. При этом, основными оценочными критериями стоматологического статуса явилось определение интенсивности кариеса, распространенности и интенсивности заболеваний пародонта, которые определяли при помощи индексов КПУ, СРІТN (в соответствии с рекомендациями карты ВОЗ, предложенной в 1997).

Определение интенсивности поражения зубов кариесом проводили при помощи общеизвестного индекса КПУ, в котором учитывали число кариозных и пломбированных зубов, обследуемых пациентов из основной группы и группы сравнения. Интенсивность кариеса определяли посредством индекса КПУ(з) - сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов у одного индивидуума по отношению к числу обследованных лиц, имеющих кариес. Оценка уровня интенсивности кариеса проводили по общепринятым показателям: низкий 1,6-6,2; средний 6,3-12,7; высокий 12,8-16,2; очень высокий - более 16,3. Распространенность кариеса выражали в процентах. Количество лиц, с проявлениями кариеса зубов, делили на общее количество обследованных в данной группе и умножали на 100%, далее сравнивали с общепринятыми значениями: 0-30% - низкий уровень распространенности; 31-80% - средний; 81-100% - высокий.

Комплексный периодонтальный индекс нуждаемости в лечении СРІТN (ВОЗ) – применяли для оценки состояния периодонта у исследуемой категории пациентов.

Определение показателей проводили по общепринятой методике с использованием периодонтального зонда с шариком на конце диаметром 0,5мм и черной полоской на расстоянии 3,5мм от кончика зонда. На нижней и верхней челюстях исследовали периодонт шести групп зубов (1.7/1.6, 1.1, 2.6/2.7, 3.7/3.6, 3.1, 4.6/4.7). Если в секстантах отсутствовали индексные зубы, то в этом секстанте осматривали все сохранившиеся зубы.

Регистрация результатов исследования проводится согласно следующим классическим кодам: 0 – здоровая десна, нет признаков патологии; 1 – после зондирования наблюдается кровоточивость десны; 2 – зондом определяется поддесневой зубной камень; черная полоска зонда не погружается в десневой карман; 3 – определяется карман 4-5 мм; черная полоска зонда частично погружается в зубо-десневой карман; 4 – определяется карман более 6мм; черная полоска зонда полностью погружена в десневой карман.

Оценку полученных результатов проводили на основании общепринятых критериев: КОД 0 (здоров) или X (исключен) - необходимости в лечении данного пациента нет; КОД 1 и выше (до 2) - необходимость улучшения гигиенического состояния полости рта пациента; КОД 2 и выше (до 3) - необходимо проведение профессиональной гигиены и устранения факторов, способствующих задержке зубного налета с дополнительным обучением гигиене полости рта; КОД 3 - необходимость гигиены полости рта и кюретажа, для уменьшения воспаления и уменьшения глубины карманов (до 3 мм); КОД 4 - требуется глубокий кюретаж и гигиена полости рта.

Статистическую обработку, полученных результатов проводили посредством онлайн калькулятора с использованием U-критерия Манна-Уитни (<http://medstatistic.ru/index.php>).

Дополнительно к перечисленным показателям определяли гигиенический индекс Силнес-Лоу (Silness, Loe, 1967), который учитывает наличие мягкого зубного налета в придесневой области на 4-х участках поверхности зуба: вестибулярная, язычная, дистальная и мезиальная. Выбор данного оценочного индекса связан с необходимостью оценки гигиенического состояния полости рта у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей в связи с возникающими трудностями проведения гигиенических мероприятий и, с целью дальнейшего определения целесообразности обучения гигиеническому уходу за полостью рта. Кроме этого, проведение данной методики не предполагает трудностей и дополнительного оборудования, следовательно, может быть осуществима любым врачом-стоматологом вне зависимости от материального обеспечения кабинета или клиники. Методика: эмаль зуба высушивали и кончиком затупленного зонда проводили по её поверхности в области десневой борозды. Индекс налета на участке зуба обозначали как – «0», если на зонде не обнаруживали мягкий налёт. Визуализация налёта после движения зонда по поверхности эмали соответствовала индексу – «1», но при этом не определяется видимый налёт без использования стоматологического зонда. Бляшка, видимая невооруженным глазом, толщиной с тонкий или умеренный слой, межзубные промежутки без налета оценивались как – «2». Значительное отложение зубного налета в области десневой борозды и межзубных пространствах обозначали – «3». Индекс каждого зуба вычисляется делением суммы баллов четырех поверхностей на 4. Общий индекс равен сумме показателей всех обследованных зубов, деленной на их количество.

Статистическую обработку полученных результатов проводили посредством онлайн калькулятора при помощи парного t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей (<http://medstatistic.ru/index.php>).

Состояние ВНЧС определялась по критериям рекомендованной карты ВОЗ (1997) оценки стоматологического статуса пациентов: наличие характерных симптомов и признаков щелканья

при открывании рта, ограничение подвижности нижней челюсти, болезненность (при пальпации), самостоятельные боли в области ВНЧС или вследствие произвольных движений нижней челюсти. Оценивали выше перечисленные симптомы в процентном соотношении к общему количеству обследованных пациентов группы.

У всех обследованных пациентов определяли потребность в стоматологическом, терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении в процентном соотношении, относительно общего количества пациентов обследуемой группы.

Учитывая разнообразие переломов нижней челюсти, и необходимость выбора иммобилизирующей конструкции в зависимости от его локализации и наличия зубов на отломках нижней челюсти и зубов-антагонистов, нами использовались классификация Энтина Д.А., которая делит неогнестрельные переломы нижней челюсти по их локализации на срединные, ментальные (боковые), ангулярные (угловые) и цервикальные (шеечные). При постановке диагноза пациентам с переломами верхней челюсти использовали общепринятую классификацию Ле-Фор.

При постановке диагноза в случае необходимости применяли классификацию Бынина Б. Н., в которой автор переломы на обеих челюстях делит на переломы с дефектами и без дефектов костной ткани; переломы в пределах зубного ряда и за пределами зубного ряда; переломы челюстей с зубами, сохранившимися на обоих отломках, с сохранившимися зубами на одном отломке и с беззубыми отломками, комбинированные переломы нижней и верхней челюстей.

У пациентов с ПДЧК, в связи с индивидуальностью локализации, протяженности и глубины поражения, отмечали этиологический фактор, локализацию (в том числе мягкие ткани и/или челюстные кости) и характер функциональных нарушений.

### **2.6.2 Методы диагностики мониторинга и оценки качества ортопедического этапа лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей**

Все лечебные мероприятия осуществлялись на основании полученного информированного согласия пациентов в соответствии с решением Локального этического комитета ГОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Проведение отдельных позиций (электромиографическое исследование жевательных и височных мышц, ультразвуковое исследование ВНЧС) диагностического процесса и контроля качества ортопедического лечения осуществлялись на основании соглашения о совместной деятельности между ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России» и ЗАО «МЦ «Философия красоты и здоровья» от 15.09.2015 г. (гл. врач Гневашева И.Ю.) на современном, высокотехнологичном, информативном оборудовании. Назначение проведения того или иного функционального

метода исследования проводили в соответствии с нарушенным звеном ЧЛЮ по разработанному алгоритму параклинических методов обследования.

### **2.6.2.1 Рентгенологические методы исследования**

Рентгенологические методы исследования в диагностическом процессе у пациентов с переломами и ПДЧК имеют одно из первостепенных значений, позволяющих определиться врачу-стоматологу с дальнейшей тактикой ведения пациента, контролировать процесс и результаты лечения.

Всем пациентам на этапе диагностического процесса до лечения проводилась ортопантомография (ОПТГ) на аппарате «ProMax 3DMax» Planmeca (Финляндия), как первичное рентгенологическое обследование, по результатам которого выстраивалась тактика дальнейшей, углубленной диагностики и лечения. При этом, оценивали изменение состояние зубов, пародонта, рисунка костной ткани в горизонтальной плоскости, наличие разрежений, переломов, дефектов, изменений ВНЧС, патологических очагов в области челюстных костей. Всего получено и исследовано до этапа лечения 272 снимка у 170 пациентов, из них 74 снимка у пациентов основной группы и 198 у пациентов группы сравнения. После проведенных этапов лечения в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения изучено 46 снимков у пациентов основной группы и 83 у пациентов группы сравнения.

С целью расширения диагностического обследования, по показаниям проводилась компьютерная 3D томография (конусно-лучевая компьютерная томография) челюстей, ВНЧС, гайморовых пазух, которая позволяла значительно объективизировать рентгенологическую картину и получить наиболее полную информацию о месторасположении патологически измененных очагов, дефектов, повреждений зубов и челюстных костей. Исследование проводилось на рентгеновском коническом компьютерном томографе «ProMax 3DMax» Planmeca (Финляндия). Всего получено и исследовано до этапа лечения 56 снимков у 48 пациентов, из них 12 снимков у пациентов основной группы и 44 - у пациентов группы сравнения. После проведенных этапов лечения в отдаленные сроки наблюдения изучено 8 снимков у пациентов основной группы и 21 - у пациентов группы сравнения.

### **2.6.2.2 Электромиографическое исследование жевательных мышц у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей**

Выбор необходимой тактики ведения пациентов с ПДЧК и оценки динамики проведенных мероприятий сложного специализированного лечения, определяется по результатам совокупности проведенных диагностических методов. Особый интерес представляет исследование функционального состояния мышц ЧЛЮ, которые неизбежно подвергаются патологическим изменениям, вследствие нарушения иннервации и дискоординации их работы

после грубых травм или оперативных вмешательств. В связи с этим, проводилось интерферентное электромиографическое исследование собственно жевательных мышц (ЭМГ) в состоянии покоя и максимального напряжения (спонтанная электромиография). При этом, сравнивали скоординированность работы правой и левой собственно жевательных мышц до этапа ортопедического лечения и после, спустя период адаптации пациентов к сложно-челюстным протезам и аппаратам (12 месяцев).

Нарушение целостности челюстных костей влечет уменьшение биоэлектрической активности жевательных мышц, появление тонической активности в состоянии покоя. Таким образом, ЭМГ позволяет объективизировать степень нарушения функции жевательной мускулатуры и проконтролировать реабилитацию больных.

ЭМГ исследование осуществляли с использованием четырехканального электронейромиографа и электродов Viking Quest, (Nicolet Biomedical, США) (рисунок 40).

До этапа исследования пациент находился в состоянии покоя не менее 15 минут, температура помещения составляла 20-22°C, все измерения проводили в сидячем положении на медицинской кушетке. Участок кожи в проекции исследуемых мышц обрабатывали спиртом, на серебряные электроды наносили электропроводный гель «АМС-Гель» (АМС МЕД) и крепили их с помощью лейкопластыря и медицинского клея вдоль хода мышечных волокон, соблюдая прочный и плотный контакт с кожными покровами. При этом, с каждой стороны исследования один из электродов крепили на моторной точке собственно жевательной мышцы, которая соответствовала наиболее выпуклой её части при максимальном напряжении. Вторым электродом с каждой стороны укрепляли на расстоянии 20-25 мм от первого и проверяли межэлектродное сопротивление, которое не должно было превышать 15 кОм. Пассивный электрод фиксировали на области предплечья пациента. Запись производили по четырем стандартным отведениям с обработкой в автоматическом режиме на персональном компьютере.



Рисунок 40 - Внешний вид электронейромиографа Viking Quest (Nicolet Biomedical, США)

Во время исследования регистрировали биоэлектрическую активность собственно жевательных мышц справа и слева в четырех позициях:

1. Относительный физиологический покой нижней челюсти без ортопедической конструкции справа и слева (до ортопедического этапа лечения);
2. Максимальное напряжение собственно жевательной мышцы в положении центральной окклюзии справа и слева (до этапа ортопедического лечения);
3. Относительный физиологический покой нижней челюсти с ортопедической конструкцией справа и слева (после этапа ортопедического лечения);
4. Максимальное напряжение собственно жевательной мышцы в положении центральной окклюзии с конструкцией справа и слева (после этапа ортопедического лечения).

После записи биоэлектрической активности двигательных единиц жевательных мышц проводили оценку качественных и количественных особенностей мышечного электрогенеза, сравнивая с нормальными показателями. Для этого определяли:

- среднюю амплитуду биопотенциалов в фазе биоэлектрического покоя (мкВ);
- среднюю амплитуду биопотенциалов в фазе биоэлектрической активности (мкВ).

При оценке качественных показателей описывали характер электромиограммы (насыщенная, ненасыщенная).

Анализируя в источниках литературы показатели нормальных значений амплитуды для здоровых людей с ортогнатическим прикусом, мы столкнулись с некоторыми различиями. Так, за норму относительного физиологического покоя нижней челюсти принимали отсутствие биоэлектрической активности собственно жевательных мышц, которое характеризовали на электромиограмме отсутствием импульсов [13, 19]. Другие авторы [220] представляют данные, характеризующие нормальные значения ЭМГ собственно жевательной мышцы, при которых:

средняя амплитуда биоэлектрических потенциалов жевательной мышцы в состоянии относительного физиологического покоя составляет 25 мкВ, тот же показатель в состоянии максимального напряжения –  $387,0 \pm 10,0$  мкВ. Показатели биоэлектрической активности собственно жевательных мышц по данным ЭМГ, полученные другим коллективом авторов у здоровых людей (с ортогнатическим прикусом) в результате многоэтапного исследования с использованием современного электромиографического комплекса, имеют несколько отличные значения от вышеприведенных. Так, в состоянии покоя амплитудные значения для собственно жевательной мышцы справа составляют  $42,3 \pm 5,7$  мкВ и слева  $41,8 \pm 5,3$  мкВ. Этот же показатель в состоянии максимального напряжения жевательной мышцы справа составляет  $541,3 \pm 58,1$  мкВ и слева –  $543,1 \pm 57,2$  мкВ [Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., 2011-2013]. В связи с этим, при сравнении показателей ЭМГ собственных исследований, нами принимались во внимание нормы, приведенные Тлустенко В.П., Садыковым М.И., Нестеровым А.М. (2011), как наиболее свежие, полученные на современном высокоточном оборудовании, аналогичном оборудованию настоящего исследования.

Статистическую обработку, полученных результатов проводили посредством онлайн калькулятора методом вариационной статистики при помощи парного t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей (<http://medstatistic.ru/index.php>).

Всего исследование прошли 54 человека до лечения, из них 32 чел. – группа сравнения (3, 4 п/гр.), 22 чел. – основная группа (3, 4 п/гр.), у которых исследование проведено в режиме мониторинга по предложенному алгоритму с учетом поврежденного звена ЧЛЮ. В отдаленные сроки (12 месяцев) ЭМГ собственно жевательных мышц проведена у 20 человек основной группы и 23 человек - группы сравнения.

### **2.6.2.3 Метод оценки гемодинамики в тканях пародонта обследуемых пациентов**

Микроциркуляция крови в тканях пародонта играет немаловажное значение для адекватного прохождения репаративных процессов после оперативных вмешательств на органах ЧЛЮ и после сложно-челюстного протезирования.

С целью объективизации трофических процессов ЧЛЮ нами проводилась ультразвуковая доплерография в обследуемых группах пациентов. Ультразвуковая доплерография позволяет определить перфузию кровотока в тканях и основана на физическом эффекте Доплера, представляя собой отражение сигнала от движущегося объекта, которым является исследуемая среда – кровь. Другими словами, при отсутствии сигнала можно судить о том, что отсутствует движение исследуемой среды, а сигнал поглощён тканями тела без отражения.

Для реализации исследования гемодинамики в тканях пародонта у пациентов использовали ультразвуковой доплерограф «Минимакс-Доплер-К» с датчиком 25 Мгц (ООО СП-Минимакс

Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение МЗ РФ №29103061297/0052-00 от 06.03.2000 г.), который представлен на рисунке 41а.



Рисунок 41 - а) ультразвуковой доплерограф «Минимакс-Доплер-К»;  
б) момент проведения лазерной доплерографии

Исследование проводили на кафедре стоматологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (зав. кафедрой Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Леонова Л.Е.). Оценивали линейную и объёмную скорость кровотока в основной группе пациентов и группе сравнения до этапа ортопедического лечения и после (отдаленные сроки).

Исследование проводили в стоматологическом кресле, температура помещения составляла 20-22°C. Необходимым условием перед измерениями было состояние покоя пациента не менее 10 мин для стабилизации гемодинамики. Датчик прибора устанавливали под углом 60° к исследуемому участку слизистой оболочки десны, обеспечивая плотный контакт без давления (рисунок 41б). Точки приложения датчика соответствовали уровню переходной складки слизистой оболочки полости рта в области фронтальных и жевательных групп зубов обеих челюстей (1.6, 2.1, 2.5, 3.6, 4.1, 4.5), а при их отсутствии в проекции расположения последних.

До регистрации показателей проводили визуальный и акустический контроль правильности установки датчика по шумовым и графическим волнам. Далее осуществляли регистрацию записи показателей в течении не менее 2-х минут в каждой точке. По серии измерений расчеты усредняли. При анализе доплерограмм определяли статистические средние арифметическое значения величин ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока ( $\delta$ ), коэффициент вариации ( $Kv = \delta/M \times 100\%$ ). По данным доплерограммы определяли количественные показатели - линейные (см/с) и объёмные (мл/мин) скорости кровотока:

$V_{as}$  – максимальная систолическая линейная скорость по кривой средней скорости (см/с),

$V_{am}$  – средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости (см/с),

$V_{akd}$  – конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости (см/с),

$Q_{as}$  – максимальная систолическая объёмная скорость по кривой средней скорости (мл/мин),

$Q_{am}$  – средняя объёмная скорость по кривой средней скорости (мл/мин).

При получении данных объёмной скорости вводили диаметр среза ткани (микроциркуляторного), который в среднем составляет 0,2 мм.

Для количественного анализа доплеровских кривых рассчитывали индекс пульсации Гослинга ( $P_i$ ), отражающий упруго-эластичные свойства сосудов  $P_i=(V_{as}- V_{akd})/ V_{as}$  и индекс Пурсело ( $R_i$ ) - периферического сопротивления кровотоку дистальнее места измерения  $R_i=(V_{as}- V_{akd})/ V_{am}$ .

При оценке количественных и объёмных показателей пользовались нормами, полученными в проведенных ранее исследованиях рядом авторов [111]. При этом, значение линейной максимальной систолической скорости кровотока ( $V_{as}$ ) в интактном пародонте составляет  $0,724\pm 0,012$  см/с; средняя линейная скорость кровотока ( $V_{am}$ ) -  $0,435\pm 0,012$  см/с; конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости ( $V_{akd}$ ) -  $0,405\pm 0,025$  см/с; максимальная систолическая объёмная скорость по кривой средней скорости ( $Q_{as}$ ) -  $0,034\pm 0,001$  мл/с; средняя объёмная скорость кровотока ( $Q_{am}$ ) -  $0,020\pm 0,002$  мл/мин.; индекс пульсации (индекс Гослинга -  $P_i$ ) в норме составляет  $1,740\pm 0,090$ ; индекс периферического сопротивления кровотока (индекс Пурсело -  $R_i$ ) соответствует  $0,732\pm 0,050$ .

Всего оценка гемодинамики в тканях пародонта проведена у 93 человек до лечения, из них 67 чел. – группа сравнения (1, 3, 4 п/гр.), 26 чел. – основная группа (1, 3, 4 п/гр.), у которых исследование проведено в режиме мониторинга по предложенному алгоритму с учетом поврежденного звена ЧЛЮ. В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗ доплерография проведена у 21 человека основной группы и 46 группы сравнения.

Статистическую обработку, полученных результатов проводили в режиме онлайн калькулятора методом вариационной статистики при помощи парного t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей и U- критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок по уровню признака, измеренного количественно (<http://medstatistic.ru/index.php>).

#### **2.6.2.4 Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов**

Проведенные статистические исследования ВОЗ, свидетельствуют о том, что заболевания ВНЧС в среднем встречаются практически у каждого человека. Особую актуальность проблемы определяет наличие оперативных вмешательств и/или механической травмы ЧЛЮ, потеря зубов, нарушение прикуса, срыв синергизма при функционировании мышц ЧЛЮ, дегенеративные изменения и нарушение двигательной функции в области ВНЧС у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей. В связи с этим, в комплексное обследование ЧЛЮ у данной категории пациентов включало исследование ВНЧС. Ультразвуковое исследование было определено как метод выбора в диагностическом процессе

и как мониторинг на этапах лечения в качестве контроля, позволяющий оценить работу ВНЧС как в статике, так и в динамике с архивированием компьютерных данных и отсутствием лучевой нагрузки на пациента.

Ультразвуковое исследование ВНЧС осуществляли на сертифицированном медицинском оборудовании (ISO 9001 и ISO 13485) - ультразвуковом сканере Logiq S6 (General Electric), представляющим собой ультразвуковую систему экспертного класса, функционирование которого происходит путем кодирования ультразвукового сигнала (рисунок 42). В процессе исследования использовался линейный датчик M12L, выбирали категории Vascular (исследование сосудистой системы) и Smal Parts (исследование поверхностно расположенных органов). Ультразвуковой датчик размером 42 мм имел рабочую частоту 8-12 МГц с глубиной эхолокации до 25 мм.

Все исследования проводили при температуре помещения 18-22°C; пациент находился в положении лежа на медицинской кушетке, датчик ультразвукового сканирования располагали трансверсально в околоушно-жевательной области, непосредственно над суставом, под углом  $40\pm 5^\circ$ . Визуализировали положение суставного отростка ВНЧС при закрытом и открытом рте, с наличием и без сложно-челюстных протезов и аппаратов, в состоянии относительного физиологического покоя и максимального сжатия жевательных мышц.



Рисунок 42 - Ультразвуковой сканере Logiq S6 (General Electric)

В протоколе обследования оценке подвергались височно-нижнечелюстной сустав справа и слева (окружающие мягкие ткани, наружные связки, капсула, суставной диск, межсуставная щель, соотношение и толщина гиалинового слоя суставных поверхностей), жевательные

мышцы справа и слева (толщина), васкуляризация жевательных мышц справа и слева в сравнительном аспекте (ультразвуковая доплерография).

Обследование прошли до лечения 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти (2, 3, 4 подгруппы). Из них, 7 чел. – основная группа и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗИ ВНЧС проведена у 7 человека основной группы и 8 человек - группы сравнения.

#### **2.6.2.5 Метод оценки жевательной эффективности**

Потеря анатомической целостности челюстных костей неизбежно сопровождается нарушениями функционального характера. В тех случаях, когда требуется выбрать оптимальную конструкцию челюстного аппарата или протеза и проследить динамику проведенных лечебных мероприятий, функциональные методы исследования приобретают особую ценность. Несомненный интерес представляет оценка нарушенной функции жевания у данной категории пациентов, как наиболее частого и распространенного нарушения функционального характера. Существуют различные методики оценки жевательной эффективности, но наибольший интерес представляют те, которые являются динамическими (функциональные).

Оценка жевательной эффективности у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей проводилась по методике, разработанной Долгалевым А.А. и модифицированной Бейнаровичем С.В. как наиболее информативная, простая в использовании и, не требующая временных, материальных затрат и не обременительная для пациента [26, 147]. Жевательную эффективность оценивали до ортопедического этапа и после, в отдаленные сроки - спустя 12 месяцев после сложно-челюстного протезирования с целью функциональной оценки рациональных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов.

Методику проводили следующим образом: использовали дугообразную артикуляционную бумагу Bausch Articulation paper ® (рисунок 43) толщиной 200μ и кальку, вырезанную таким же размером, наложенные друг на друга и выложенные на окклюзионную поверхность зубного ряда, включая имеющиеся зубные протезы.

Во время смыкания зубных рядов в положении центральной окклюзии происходит окрашивание кальки копировальной бумагой в местах окклюзионных контактов. Затем поверхность окрашенной кальки сканировали для создания виртуальных копий бумажных носителей с использованием программного приложения с высокой степенью сканирования CamScanner. Сканы обрабатывали с использованием программного обеспечения Universal Desktop Ruler, которое обеспечивало подсчет площади окклюзионных контактов.



Рисунок 43 - Артикуляционная бумага Bausch Articulation paper®

По данным Бейнаровича С.В. (2010), среднее значение суммарной площади окклюзионных контактов человека с интактными зубными рядами составляет  $200 \text{ мм}^2$ . Полученные результаты исследования жевательной эффективности основной группы пациентов и группы сравнения до и после этапа сложно-челюстного протезирования сравнивались между собой и со средними значениями в соответствии с данными Бейнаровича С.В.

Всего жевательная эффективность до лечения оценена у 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.). Из них, 7 чел. – основная группа и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) жевательную эффективность оценили у 7 человек основной группы и 9 человек - группы сравнения.

#### **2.6.2.6 Оценка общего состояния речи, звукопроизношения и артикуляционной моторики у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей**

В результате нарушения целостности костно-мышечного аппарата ЧЛЮ, рубцовых изменений мягких тканей, вследствие травм или оперативных вмешательств, у больных могут возникать дефекты периферического речевого аппарата. Функциональное восстановление речи у данной категории пациентов имеет немаловажное значение в процессе их социальной адаптации. При этом, качество речи, звукопроизношения, артикуляционной моторики после ортопедического этапа лечения в комплексной специализированной помощи служит критерием оценки изготовленной конструкции сложно-челюстного протеза.

В связи с этим, пациенты с дефектами челюстных костей, имеющие функциональные нарушения речевого аппарата, проходили дополнительное логопедическое обследование речи в логопедическом центре «Доктор Слово» (г. Пермь). При этом, проводили оценку общего состояния речи, звукопроизношение (гласных, губных, губно-зубных, задне-язычных, верхних передне-язычных, сонорных, свистящих, шипящих), артикуляционную моторику и фонематический слух (рисунок 44). Логопедическое обследование проводили до этапа протезирования и после в ближайшие сроки (до 6 месяцев).



Рисунок 44 - Пациент К. Логопедическое обследование звукопроизношения

После изучения речи у данного контингента пациентов до этапа протезирования анализировали особенности нарушений их речевой деятельности и обосновывали дифференцированный подход к определению конструкционных особенностей сложно-челюстных протезов, в зависимости от характера патологических проявлений. После протезирования и адаптации к изготовленным сложно-челюстным протезам в ближайшие сроки проводили повторное обследование с целью уточнения необходимости коррекционных мероприятий ортопедических конструкций и назначения коррекции звукопроизношения у логопеда с обучением артикуляционной гимнастике.

Всего обследовано до ортопедического лечения 9 человек основной группы (4 человека с дефектами верхней челюсти (3 п/гр.), 5 человек с дефектом нижней челюсти (3, 4 п/гр.)) и 12 чел. - в группе сравнения (6 человек с дефектами верхней челюсти (3 п/гр.), 6 человек - с дефектом нижней челюсти (3, 4 п/гр.)). Спустя 6 месяцев повторное логопедическое обследование прошли 9 человек основной группы и 12 человек группы сравнения.

#### **2.6.2.7 Оценка качества жизни у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей**

Оценку качества жизни пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей до и после ортопедического (спустя 12 месяцев) проводили на основании применения комплексного опросника в краткой версии MOS 36-Item Short – Form Health Survey, состоящего из 11 вопросов и являющимся распространённым и доступным методом измерения КЖ, связанного со здоровьем. Данный опросник был выбран нами в силу своей простоты, не специфичности и возможности применения при сопоставлении различных популяций. MOS-36-Item Short – Form Health Survey является валидизированным, чувствительным, надежным с отражением физического и психологического компонента здоровья. Для подсчета параметров

КЖ по краткой версии SF-36 пользовались онлайн-калькулятором (режим доступа: <http://abdugaliyev.ru/proj/medcalc/sf36>), что значительно упрощало обработку данных.

Опросник включает следующие шкалы:

1. Physical Functioning (PF) – физическое функционирование.
2. Role-Physical (RP) - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, деятельность).
3. Bodily Pain (BP) - интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность.
4. General Health (GH) – общее состояние здоровья на момент обследования.
5. Vitality (VT) - жизнеспособность.
6. Social Functioning (SF) - социальное функционирование (общение).
7. Role-Emotional (RE) - влияние эмоционального состояния на функционирование.
8. Mental Health (MH) - самооценка психического здоровья (депрессия, тревога, эмоциональный компонент).

При этом, к физическому компоненту здоровья относятся показатели - PF, RP, BP, GH; к психологическому - VT, SF, RE, MH, а высокие значения шкал соответствуют высокому КЖ.

КЖ исследовано до и после лечения (12 месяцев) у 23 человек, имеющих дефекты верхней и нижней челюсти (2, 3, 4 п/гр.), из них 10 чел. – основная и 13 чел. – группа сравнения.

С целью оценки клинически важных специфических симптомов при наличии дефектов челюстных костей, нами был предложен опросник «Способ оценки качества жизни у пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (удостоверение на рац. предложение № 2683. – 29.10.2015, см. приложение 1), разработанный на основе валидизированной анкеты (патент РФ на изобретение №2406440).

Предложенный нами опросник даёт возможность оценить значимость ортопедического лечения данной категории пациентов с использованием разработанных конструкций и методик. Анкета, адаптирована именно для пациентов с дефектами ЧЛЮ и позволяет проводить мониторинг основных нарушенных функций и симптомов, учитывать ожидания пациента от предстоящего лечения и его результат (приложение 1). Анкета состоит из 6-ти блоков, в каждом блоке по 5 вопросов в баллах (всего - 30 вопросов). Все вопросы составлены с учетом наличия приобретенных дефектов ЧЛЮ. Полученные баллы суммировали и оценивали в сравнительном аспекте до и после лечения (отдаленные сроки) у 16 пациентов. Из них, 7 чел. – основная группа и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) оценка КЖ проведена у 7 человек основной группы и 8 человек - группы сравнения.

## **2.7 Методы статистической обработки результатов исследований**

Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета Biostat и приложения Microsoft® Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Office 2007. При проведении исследований, характеризуя выборки, определяли выборочные средние величины, ошибку среднего и выборочное стандартное отклонение, а также процент животных, обладающих изучаемым признаком, исходя из общего числа особей в группе. Сравнение выборочных средних между собой осуществляли при помощи критерия Стьюдента; результаты повторных измерений оценивали при помощи парного критерия Стьюдента. Для оценки различий между несколькими случайными выборками использовали метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), который проводили с помощью программного обеспечения «Prism 6» (GraphPad Software Inc., США). Для оценки существенности различий между распределением качественных признаков в изучаемых выборках использовали критерий  $\chi^2$ ; для оценки связи между признаками - построение таблиц сопряженности и расчет статистики хи-квадрат, которая была сопоставлена с теоретическими значениями. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным  $p < 0,05$ . Используемые в работе методы статистической обработки сведены в таблице 8.

Таблица 8 - Методы статистического анализа, использованные в работе

Метод статистического анализа	Назначение метода
t-критерий Стьюдента	Сравнение выборочных средних
Парный критерий Стьюдента	Сравнение результатов повторных измерений
Критерий $\chi^2$	Оценка различий между распределением качественных признаков
Критерий Манна-Уитни	Сравнение двух выборок
Однофакторный дисперсионный анализ	Оценка различий между несколькими случайными выборками
Критерий Краскела-Уолиса	
Критерий Мак-Нимара	Анализ результатов повторных измерений
Расчет показателей динамического роста	Оценка совокупности однородных статистических величин, показывающих изменение какого-либо явления на протяжении определенного промежутка времени
Критерий Шапиро-Уилка	Оценка нормальности распределения признака

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Результаты исследования наноструктуры экспериментальных образцов диоксида титана

На рисунке 45 представлены сканирующая электронная микроскопия (СЭМ-изображения) поверхности образцов диоксида титановых образцов до и после нанесения поверхностного наноструктурированного слоя диоксида титана. СЭМ-изображения получены на сканирующем электронном микроскопе *Hitachi* (Япония).

Поверхность экспериментальных образцов диоксида титана без наноструктурированной обработки имеет относительно ровную поверхность (рисунок 45а). Поверхность экспериментальных образцов с нанесенным наноструктурированным поверхностным слоем имеет толщину, соответствующую 50-70 мкм (50000-70000 нм) с высокоразвитой поверхностью и наличием нано- и микропор. Изучаемая поверхность образцов образована ламеллярными структурами, состоящими из отдельных дискообразных наноразмерных частиц (рисунок 45б). Расстояние между параллельными ламеллярными структурами соответствует величине двойного электрического слоя в золях (не более 100 нм (0,1 мкм)).

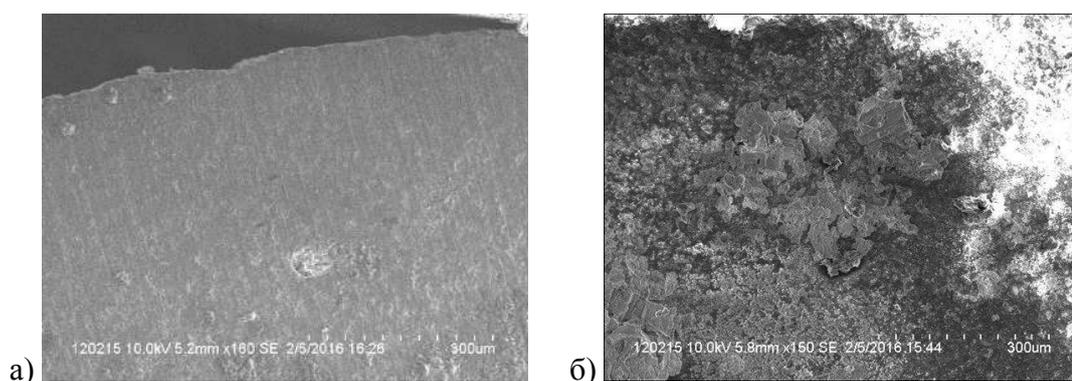


Рисунок 45 - СЭМ-изображения поверхности образцов диоксида титана. а) без наноструктурированного покрытия; б) с наноструктурированным покрытием

На рисунке 46а, б представлены СЭМ-изображения профиля полученного наноструктурированного покрытия из диоксида титана. Общий вид СЭМ-изображения наноструктурированного покрытия представлен на рисунке 47. Толщина покрытия на данных СЭМ-изображениях также соответствует пределу  $60 \pm 15 \mu\text{m}$ . Изображения поверхности подтверждают результаты КР-спектроскопии, представленные ниже в соответствующем разделе. Нанесенный наноструктурированный слой представлен пластинчатыми структурами, которые наслаиваются друг на друга, образуя, так называемые, «островки». Таким образом, нанесение анатаза на рутил из золя и рост покрытия происходит по островковому механизму Фольмера-Вебера или смешанному механизму Странски-Крастанова.

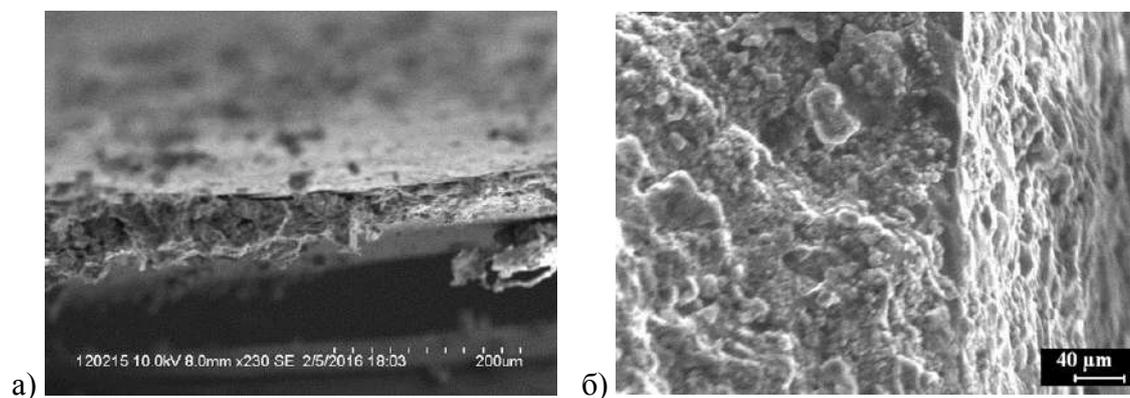


Рисунок 46 а, б - СЭМ-изображения профиля полученного наноструктурированного покрытия, из диоксида титана.  $\times 50000$

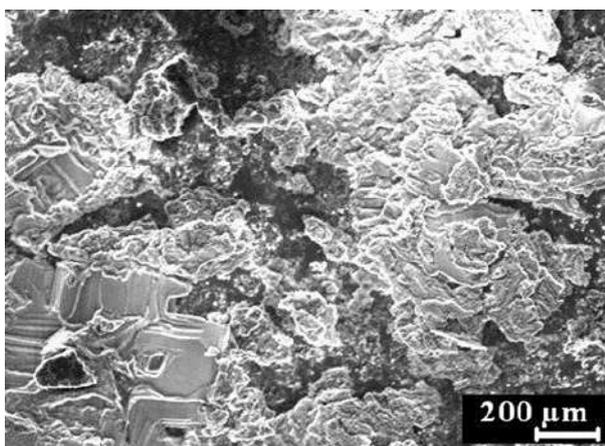


Рисунок 47 - СЭМ-изображение общего вида наноструктурированного покрытия диоксида титана.  $\times 50000$

Данные сканирующей электронной микроскопии исследованных образцов диоксида титана, в том числе с наномодифицированной поверхностью, подтверждаются атомно-силовой микроскопией (АСМ) и представлены на рисунке 48, где видно, что поверхность образца, представленная на рисунке 48б, обладает большей структуризацией и равномерностью распределения наноструктур диоксида титана, в сравнении с образцом, представленным на рисунке 48а, где нет четкого распределения структурных элементов, что и приводит к повышенной адгезии компонентов микробной пленки на поверхности конструкционного материала и доказано нами в экспериментальном исследовании *in vitro*, описанном ниже.

Покрытие титановых образцов наноструктурированным диоксидом титана исследовали методами спектроскопии комбинационного рассеяния света, атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии. СЭМ-изображение полученного покрытия представлено на рисунке 49. Рельеф покрытия сложный, хорошо развитый, что в перспективе может способствовать остеоинтеграционной активности. Средняя толщина покрытия, рассчитанная при статистической обработке серии АСМ-изображений, составила 50-80 мкм. Основная фаза в покрытии - анатаз. Содержание рутила по данным спектроскопии комбинационного рассеяния света менее 20 %.

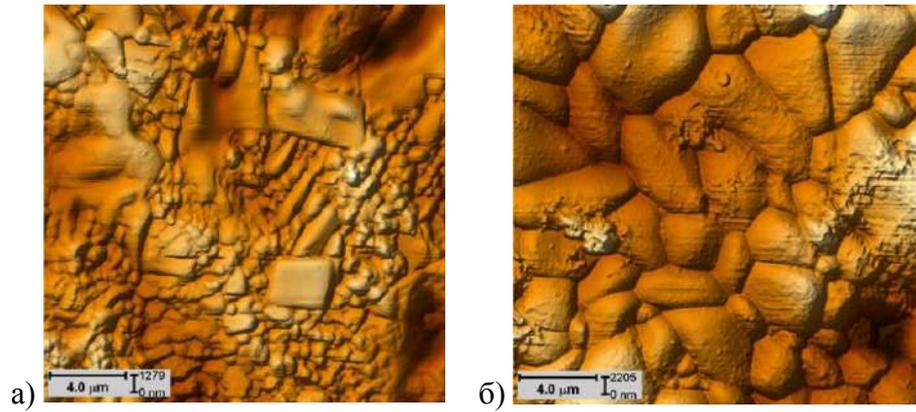


Рисунок 48 - АСМ-изображения поверхности образцов диоксида титана. а) без наноструктурированного покрытия; б) с наноструктурированным покрытием  $\times 50000$

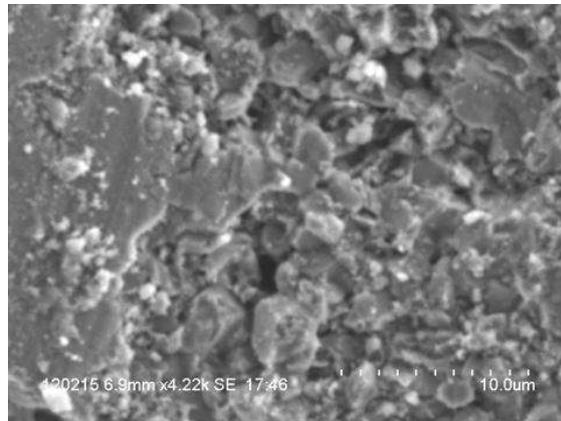


Рисунок 49 - СЭМ-изображение наноструктурированного поверхностного слоя диоксида титана (в форме анатаз) на титановом носителе.  $\times 50000$

Нами предложено введение в структуру полиамидного конструкционного материала в качестве армирующего компонента - наноразмерного диоксида титана, представляющего собой, по данным спектроскопии комбинационного рассеяния света (КР-спектроскопии), хорошо окристаллизованный анатаз; основной структурной единицей его является октаэдр, на каждый из которых приходится по четыре общих ребра, а один ион кислорода участвует в построении трех октаэдров. СЭМ-изображение осадков наноразмерного порошка диоксида титана, полученные на сканирующем электронном микроскопе ULTRA 55 (Carl Zeiss, Германия), представлены на рисунке 50.

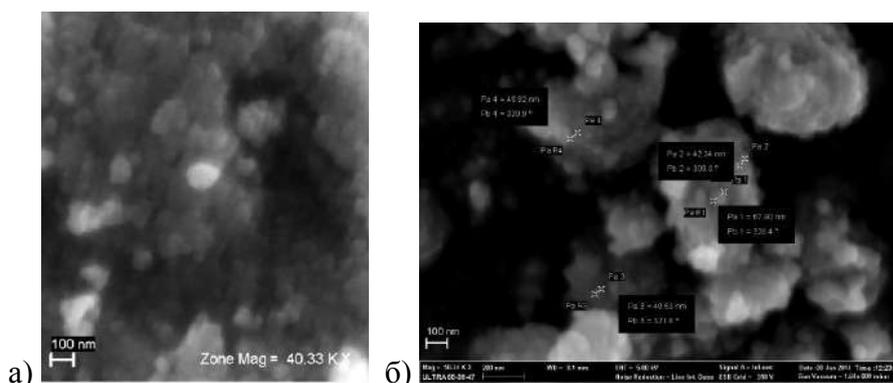


Рисунок 50 - СЭМ-изображения частиц наноразмерного порошка диоксида титана: а) общий вид порошка, ув.  $\times 40000$ ; б) общий вид формы агломератов и определение размеров частиц.  $\times 50000$

АСМ экспериментальных образцов полиамидного материала Vertex ThermoSens, в том числе с введенным наноразмерным диоксидом титана, представлена на рисунке 51. На рисунке 51а видно, что образец имеет неоднородную, шероховатую поверхность, в отличие от рисунка 51б. Данный факт несомненно способен провоцировать повышенную адгезию микробных агентов (рисунок 52а), приводя к формированию очагов бактериальных пленок.

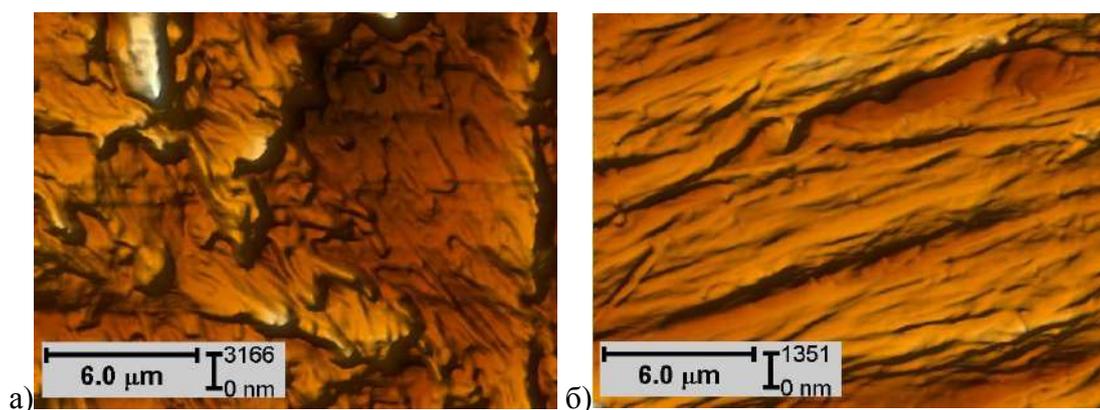


Рисунок 51 - АСМ-изображение поверхности экспериментальных образцов из полиамидного материала: а) Vertex ThermoSens; б) Vertex ThermoSens с введенным в состав порошком наноразмерного диоксида титана.  $\times 50000$

После проведения экспериментальных исследований по изучению биопленкообразования на полиамидном конструкционном материале, в том числе, с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана, повторно проводили атомно-силовую микроскопию, с целью оценки возможных изменений структуры поверхности экспериментальных образцов (рисунок 52). При этом, видно, что после биопленкообразования структурных изменений поверхности полиамида, в том числе, с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана не происходит. Тем не менее, выявлено большее количество бактериального компонента на поверхности полиамида без наноразмерного диоксида титана.

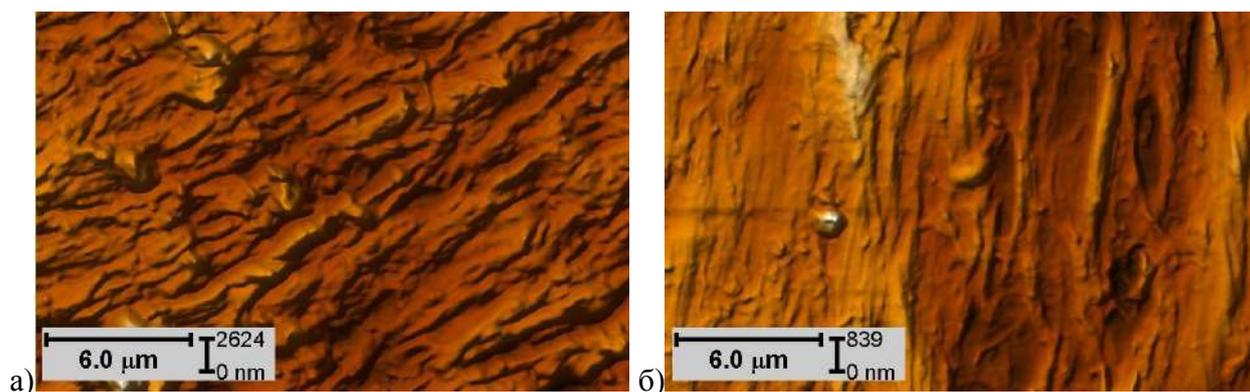


Рисунок 52 - АСМ-изображение поверхности экспериментальных образцов полиамидного материала после исследования биопленкообразования: а) Vertex ThermoSens; б) Vertex ThermoSens с введенным в состав порошком наноразмерного диоксида титана.  $\times 50000$

### 3.2 Результаты физико-механических исследований экспериментальных образцов конструкционного материала

#### 3.2.1 Фазовый состав поверхности образцов диоксида титана

Проведено изучение образцов диоксида титана без наноструктурированного покрытия и с нанесенным диоксид титановым покрытием с помощью КР-спектроскопии. На рисунке 53 представлены КР-спектры анатаза и рутила. При исследовании нанесенного покрытия пик фазы анатаз при  $145 \text{ см}^{-1}$  детектируется по всей площади поверхности, однако в диапазоне  $250 - 750 \text{ см}^{-1}$  наблюдаются заметные изменения фазовых составов покрытия (рисунок 54).

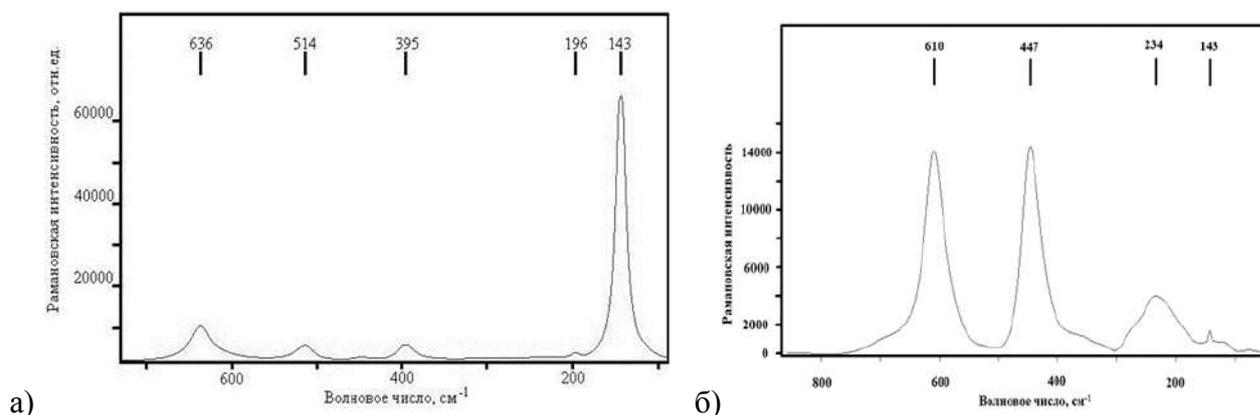


Рисунок 53 - КР-спектры диоксида титана в фазе: а) анатаз; б) рутил

На рисунке 55 представлена обработка фрагментов КР-спектров в диапазоне  $550-700 \text{ см}^{-1}$  методом Левенберга-Марквардта с использованием функции Гаусса. Обработанные спектры демонстрируют механизм роста покрытия из анатаза на поверхности рутила. Условно данный процесс можно разделить на несколько этапов. Пик при  $609 \text{ см}^{-1}$  демонстрирует

кристаллическую модификацию поверхности образца, представленную только фазой рутил (рисунок 55 а). Далее при  $639\text{ см}^{-1}$  возникает пик фазы анатаз (рисунок 55 б), образующий с более интенсивным пиком рутила один дуальный пик.

С увеличением толщины покрытия происходит заметное увеличение интенсивности пика анатаза ( $639\text{ см}^{-1}$ ) относительно пика рутила (рисунок 57 в). Завершающей стадией является полное перекрытие поверхности образца нанесенным покрытием, представленным только структурной модификацией анатаз (рисунок 55 г).

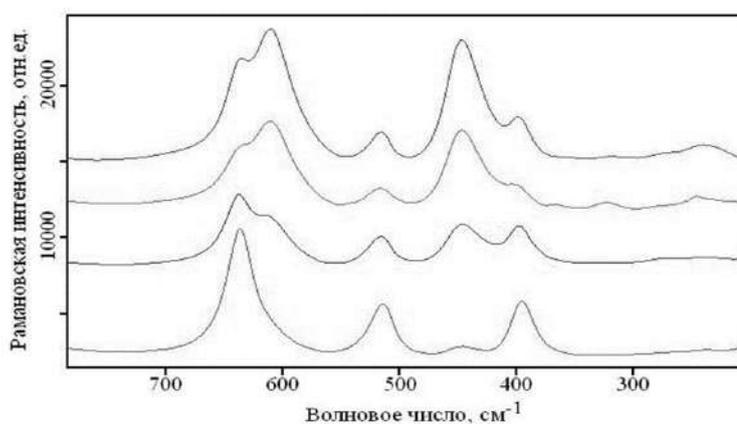
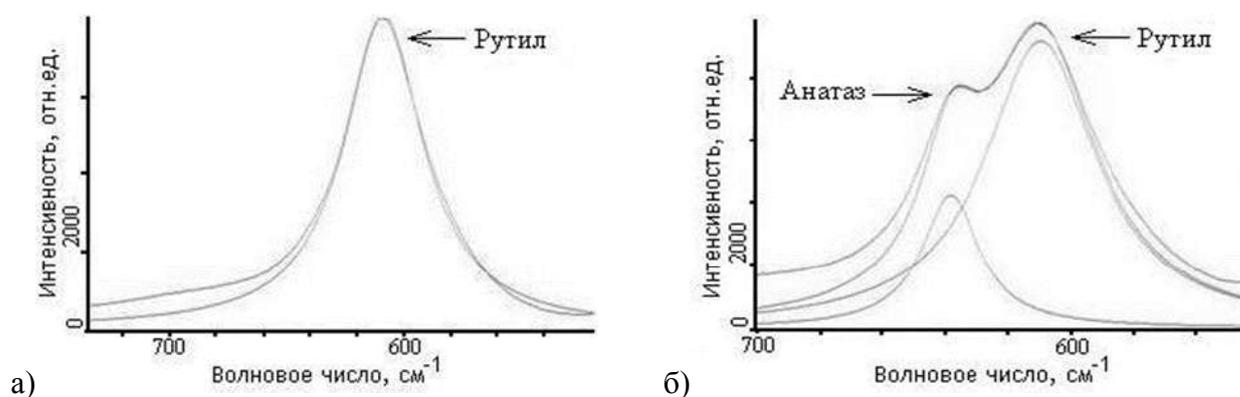


Рисунок 54 - КР-спектры диоксида титана в различных точках покрытия

Данные фазовые переходы связаны, по всей видимости, с различной толщиной полученного покрытия и результатами взаимодействия анатаза с материалом-основой. Стоит отметить, что характерный интенсивный пик модификации анатаз при  $145\text{ см}^{-1}$  присутствует на всех КР-спектрах.



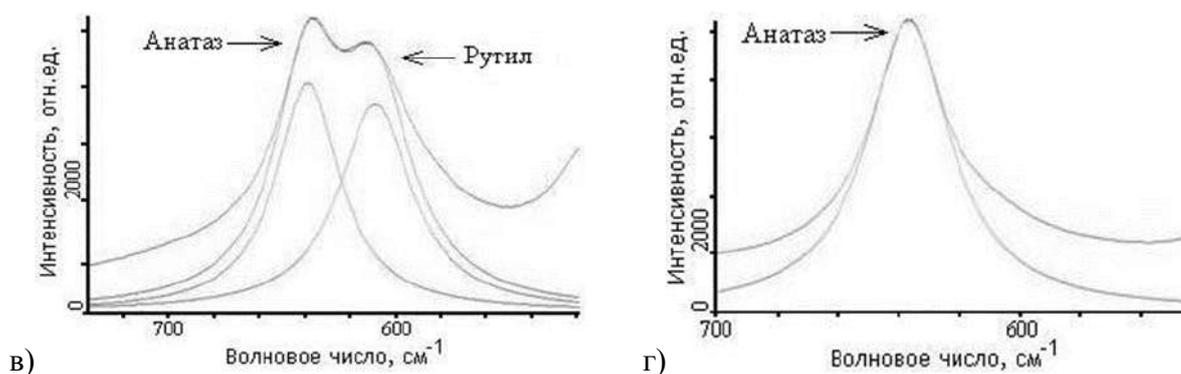


Рисунок 55 а, б, в, г - Механизм роста покрытия (фаза анатаз) на материале-основе (фаза рутил). Объяснение в тексте

### 3.2.2 Рентгеноструктурный анализ экспериментальных образцов диоксида титана

Рентгенограммы диоксид титановых образцов без наноструктурированного покрытия и с покрытием изображены на рисунке 56. Поверхность исходного материала монофазная и представлена только диоксидом титаном в фазе рутил (*PDF Number 73-1765*). В спектре образца с покрытием зафиксировано появление, наряду с рутилом, пиков анатаза. Пики, соответствующие межплоскостным расстояниям  $d_a=0,25$  и  $0,38$  нм (пики с обозначением А) относятся к фазе анатаз, пик при  $d_a=0,43$  нм (пик с обозначением Н) – нестехиометрическая фаза диоксида титана, пики при  $d_a=0,35$ ;  $0,52$ ;  $0,57$  нм – не идентифицируются.

Таким образом, перечисленные пики характеризуют покрытие из наноразмерного диоксида титана, которое представлено как фазой анатаз, так и нестехиометрическими сложными структурами диоксида титана. Может быть также отмечено искажение кристаллической решетки рутила, выраженное, в частности, в изменении соотношения интенсивностей некоторых близлежащих пиков. Так, например, соотношение интенсивностей пиков, соответствующих межплоскостному расстоянию  $d_a=0,62$  нм и  $d_a=0,64$  нм в исходном материале равно 1,4, после нанесения покрытия – 2,6, а пиков с  $d_a=0,690$  нм и  $d_a=0,697$  нм – 1,0 и 1,9, соответственно.

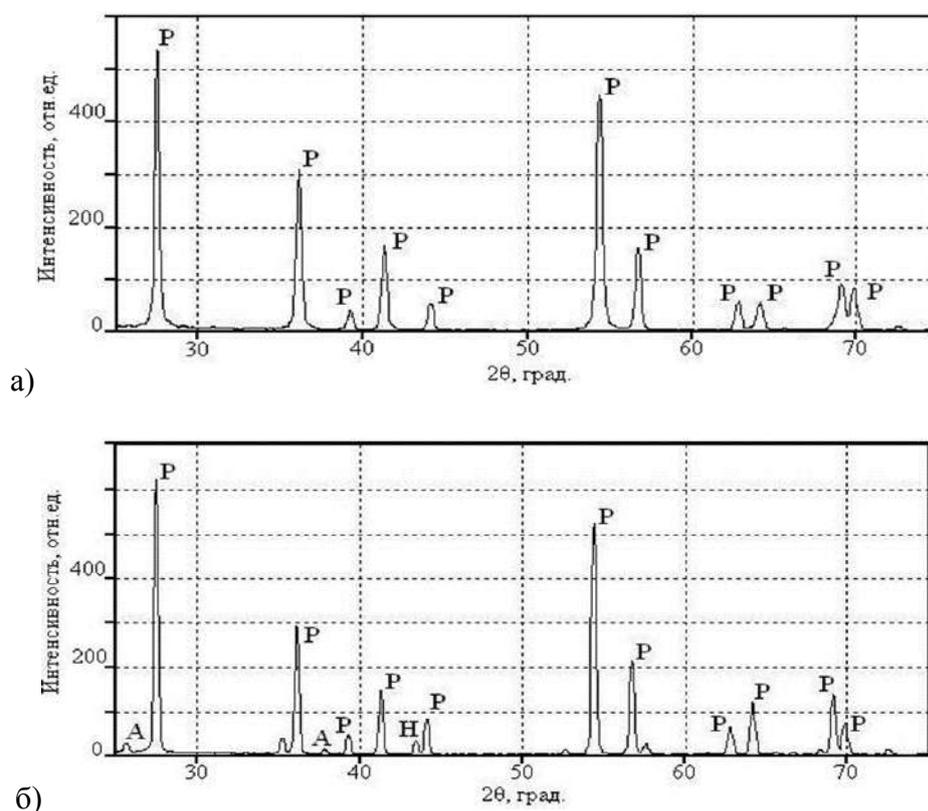


Рисунок 56 - а) фрагменты дифрактограмм образцов диоксида титана; б) фрагменты дифрактограмм образцов диоксида титана с наноструктурированным покрытием

В ходе проведенного эксперимента получены керамические образцы на основе наноразмерного порошка диоксида титана (модификация рутил) с нанесенным поверхностным слоем из диоксида титана (модификация анатаз).

Результаты КР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и СЭМ демонстрируют, что полученное покрытие имеет сложную слоистую структуру, которая почти полностью представлена диоксидом титана в фазе анатаз. Полученное покрытие полностью закрывает материал-основу, но при этом имеет широкий разброс по толщине. Толщина покрытия составляет  $60 \pm 15 \mu\text{m}$ . Нанесенный слой представлен пластинчатыми структурами. Продемонстрирован механизм роста покрытия (структурная модификация анатаз) на поверхности рутила.

### 3.2.3 Результаты испытания на трехточечный изгиб конструкционного материала Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана

Рекомендованную методику испытаний на трехточечный изгиб осуществляли в соответствии с ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисных зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний».

Ни один из 10-ти испытываемых образцов в процессе исследования не подвергся разрушению (рисунок 57). Анализируя полученные данные после испытаний, необходимо отметить бо́льшие величины максимальных напряжений и модуля Юнга полиамидного материала Vertex ThermoSens второй группы, с введённым в качестве упрочняющего компонента наноразмерного диоксида титана (таблица 9).

Диаграммы деформирования экспериментальных образцов в 1-й и 2-й группе представлены на рисунке 58.

Таблица 9 - Значения максимальных напряжений и модуля Юнга испытанных образцов

Группа 1 (Vertex ThermoSens)			Группа 2 (Vertex ThermoSens+TiO <sub>2</sub> нано)		
№ образца	Прочность на изгиб $\sigma_{\max}$ , МПа	Модуль упругости E, МПа	№ образца	Прочность на изгиб $\sigma_{\max}$ , МПа	Модуль упругости E, МПа
1	96	1055	1	101	1089
2	92	986	2	105	1122
3	95	1058	3	103	1092
4	94	1028	4	102	1114
5	95	1050	5	105	1131
$x_{\text{cp}} \pm \Delta x$	$95 \pm 2$	$1035 \pm 37$	$x_{\text{cp}} \pm \Delta x$	$103 \pm 2$	$1110 \pm 23$

По определяемым величинам для двух групп материалов проведена статистическая обработка с выделением доверительного интервала с вероятностью 95%.



Рисунок 57 - Группы экспериментальных образцов из материала Vertex ThermoSens после проведения испытания на трехточечный изгиб

Таким образом, все исследованные образцы из Vertex ThermoSens, в том числе с введенным в качестве армирующего компонента наноразмерным диоксидом титана, соответствовали

нормативам стандарта ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов), что свидетельствует об их соответствии современным требованиям.

При этом, экспериментальные образцы из полиамида Vertex ThermoSens, с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана в виде порошка до 1 мас.%, показывают увеличение максимального напряжения на 8,4%, а модуля Юнга на 7,2%, по сравнению с материалом первой группы без введения наноразмерного диоксида титана.

Сравнительная визуальная оценка качества механической обработки (шлифовки, полировки) опытных образцов показала равнозначно хорошие результаты всех пластинок в 1-й и во 2-й экспериментальных группах. Все образцы имели гладкую, блестящую поверхность.

Таким образом, в соответствии с предъявляемыми требованиями ГОСТ 31572-2012 тестируемый базисный материал Vertex ThermoSens, наполненный до 1 мас.% наноразмерным диоксидом титана, считается выдержавшим испытания.

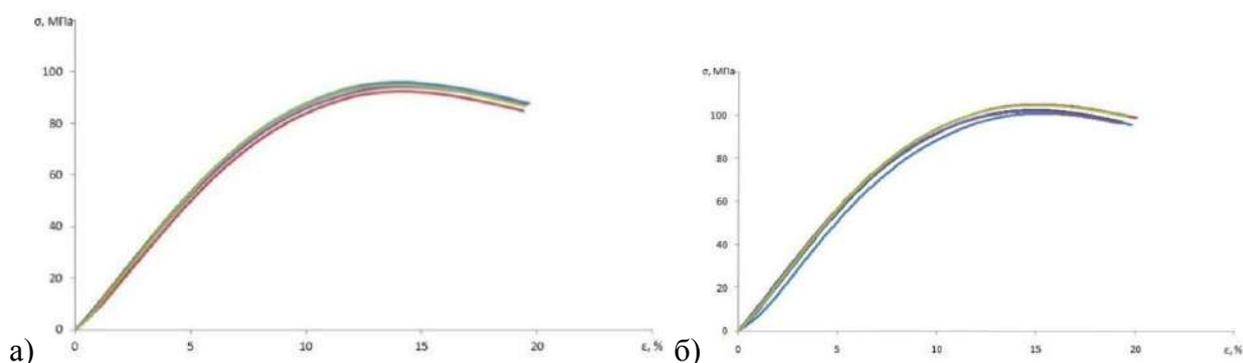


Рисунок 58. Диаграммы деформирования образцов: а) контрольной группы (Vertex ThermoSens) — образец 1, — образец 2, — образец 3, — образец 4, — образец 5; экспериментальной группы: — образец 1, — образец 2, — образец 3, — образец 4, — образец 5.

### 3.3 Результаты экспериментально-лабораторных методов исследований

#### 3.3.1 Исследование возможности ингибирования образования микробной пленки *Staphylococcus epidermidis* 33 на поверхности разработанных и модифицированных конструкционных материалов в условиях *in vitro*

Полученные и обработанные результаты исследования пленкообразующих свойств *Staphylococcus epidermidis* 33 на экспериментальных образцах **диоксида титана** с различными подходами при технологической обработке представлены в таблицах 10, 11.

Как видно из данных таблицы 10, наноструктурированное покрытие диоксида титана не оказывает влияния на связывание красителя (формаза) контрольными таблетками в среде LB,

но практически в три раза снижает количество живых клеток *Staphylococcus epidermidis* 33 в биопленках после их 48-ми час. выращивания.

Действие варнерина эффективно, как на таблетках с наномодифицированным покрытием, так и без него, причем оно более выражено на образцах диоксида титана без наноструктурированного покрытия, что, скорее всего, связано с большим числом живых клеток в исходной биопленке (рисунок 59).

Таблица 10 - Содержание **живых клеток** в 48-ми часовых пленках *Staphylococcus epidermidis* 33 на таблетках из диоксида титана до и после воздействия варнерином

Характеристика образцов	Сорбция красителя (формазан) образцами в среде LB (контроль)	Биопленки <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33 (OD) (48 час.)	Биопленки <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33 (48 час.), обработанные варнерином
Диоксид титана	0,04±0,001	5,57±0,009	0,06±0,042
Диоксид титана с наноструктурированной поверхностью	0,042±0,001 p>0,05	1,79±0,043 p<0,05	0,05±0,043 p>0,05



Рисунок 59 - Определение содержания живых клеток в биопленках *Staphylococcus epidermidis* 33 (48 час.) на таблетках из диоксида титана (до и после воздействия варнерином)

Приведенные данные показывают, что наноструктурирование поверхности диоксида титана приводит к значительному увеличению, практически в 2,5 раза, связывания красителя генционвиолета (таблица 11). Вместе с тем, такая модификация поверхности вызывает, более чем трехкратное снижение биомассы пленок *Staphylococcus epidermidis* 33, при культивировании в течение 48 часов.

Действие варнерина также эффективно на диоксидтитановых таблетках с наноструктурированным покрытием и без него. При этом отмечено, что эффективность

варнерина в 2 раза более выражена на образцах диоксида титана без наноструктурированного покрытия, что связано с большим числом живых бактериальных клеток в исходной биопленке, в отличие от наноструктурированного диоксида титана, на котором изначально образовывалось меньшее количество бактериальной пленки (рисунок 60). Для большей информативности полученные данные эксперимента представлены в сравнительном аспекте на диаграмме рисунка 61.

Таблица 11 - **Биомасса** пленок *Staphylococcus epidermidis* 33 через 48 часов роста на образцах из диоксида титана до и после воздействия варнерином

Характеристика образцов	Сорбция генционвиолета образцами в среде LB	Биопленки <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33 (48 час.)	Биопленки <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33 (48 час.), обработанные варнерином
Диоксид титана	0,10±0,002	1,64±0,104	0,55±0,09
Диоксид титана с наноструктурированной поверхностью	0,25±0,031 p<0,005	0,70±0,124 p<0,05	0,27±0,05 p<0,05

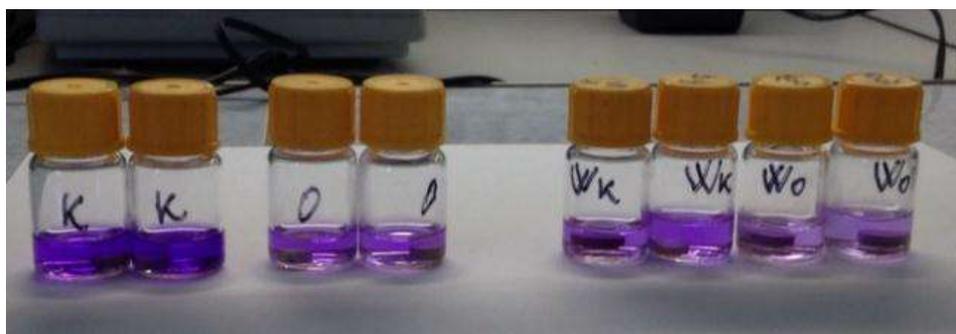


Рисунок 60 - Биомасса пленок *Staphylococcus epidermidis* 33 через 48 часов роста на образцах из диоксида титана (связывание красителя генционвиолет)

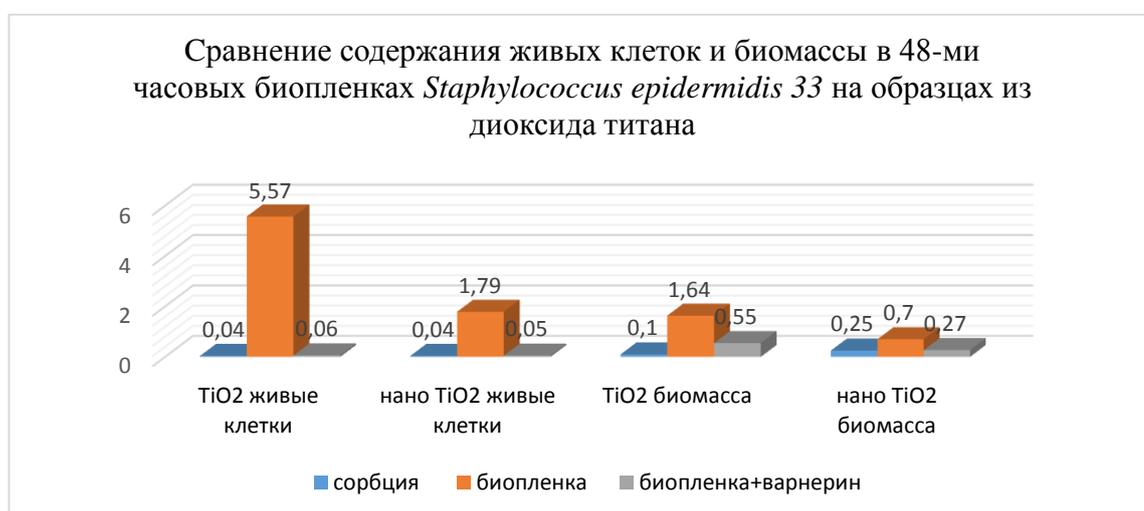


Рисунок 61 - Сравнение содержания живых клеток и биомассы в 48 часовых биопленках *Staphylococcus epidermidis* 33 на образцах из диоксида титана

Полученные и обработанные результаты исследования пленкообразующих свойств *Staphylococcus epidermidis* 33 после 48 час. инкубации и действие пептида варнерина на экспериментальных образцах базисного полиамидного конструкционного материала *Vertex ThermoSens*, в том числе, с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана, представлены в таблице 12.

В предварительном эксперименте было изучено связывание красителей с исследуемыми материалами контрольной и опытной пластинки без микробных пленок. При этом, связывание формазана (живые клетки) контрольной пластинкой (*Vertex ThermoSens*) составило 0,224 УЕ, опытной (*Vertex ThermoSens*+наноразмерный диоксид титана) – 0,227 УЕ; связывание генцианвиолета (общая биомасса) в контроле - 0,59 УЕ, в опыте – 0,56 УЕ.

Таблица 12 - Содержание живых клеток и общая биомасса пленок *Staphylococcus epidermidis* 33 через 48 часов роста и действие варнерина на экспериментальных образцах из *Vertex ThermoSens* с введенным наноразмерным диоксидом титана

Красители	Vertex ThermoSens (УЕ)	Vertex ThermoSens+наноразмерный диоксид титана (УЕ)
Биопленки (48 час.) <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33 (M±m)		
Сорбция формазана в среде LB (живые клетки)	0,235±0,04 p<0,005	0,144±0,010 p<0,05
Сорбция генцианвиолета в среде LB (общая биомасса)	0,36±0,05 p<0,005	0,16±0,020 p<0,005
Действие варнерина (60 мг/мл) на биопленки (48 час.) <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33 (M±m)		
Сорбция формазана в среде LB (живые клетки)	0,113±0,02 p<0,005	0,062±0,008 p<0,005
Сорбция генцианвиолета в среде LB (общая биомасса)	0,192±0,03 p<0,005	0,09±0,010 p<0,005

Достоверность, полученных результатов, оценивали при p<0,05.

Для большей наглядности результаты эксперимента сведены в сравнительном аспекте в диаграмму и представлены на рисунке 62. Из данного рисунка видно, что, экспериментальные образцы *Vertex ThermoSens*, с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана, показали большую резистентность в отношении общей биомассы и живых клеток после 48-часового

культивирования микробной пленки *Staphylococcus epidermidis* 33 и имеют достоверное статистически значимое снижение в два и более раза. Обработка экспериментальных образцов обеих групп пептидом варнерином в течение 4 часов (водный раствор 60 мг/мл) приводит к снижению содержания живых клеток и общей биомассы более, чем в два раза.

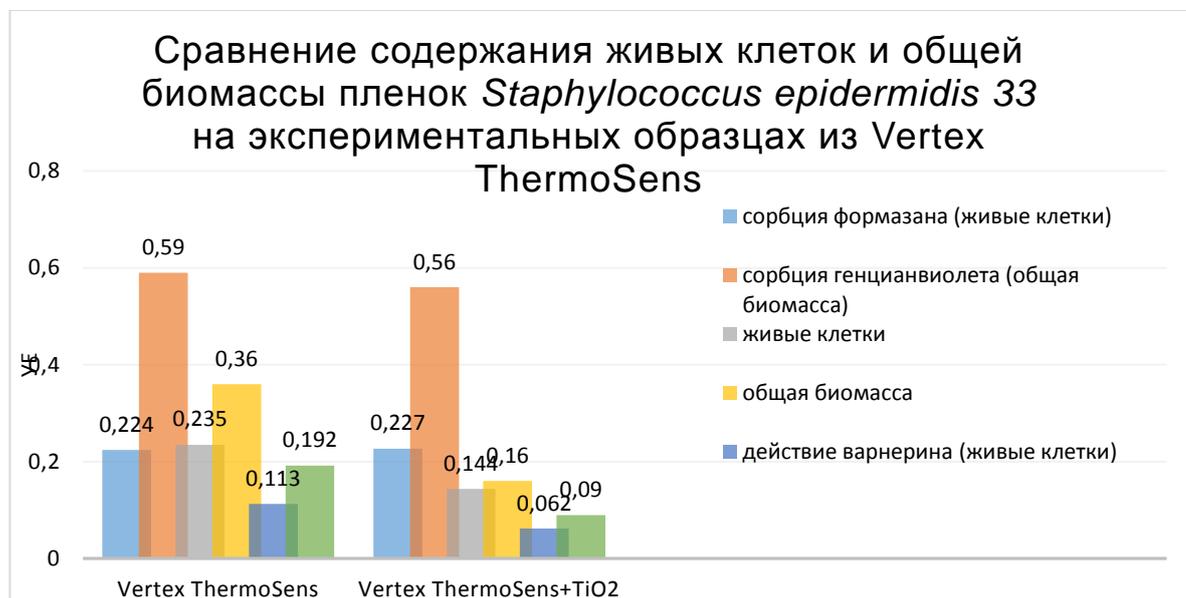


Рисунок 62 - Сравнение содержания живых клеток и общей биомассы пленок *Staphylococcus epidermidis* 33 через 48 час. роста на экспериментальных образцах из Vertex ThermoSens

Таким образом, на основании полученных результатов можно говорить о том, что действие низкомолекулярного катионного пептида варнерина эффективно в отношении биомассы и живых клеток микробных пленок, особенно, на диоксиде титана и Vertex ThermoSens с введенным в состав наноразмерным диоксидом титана.

Наномодификация поверхности приводит к более чем трехкратному снижению биомассы пленок *Staphylococcus epidermidis* 33 при культивировании в течении 48 часов.

Введение в состав базисного конструкционного материала Vertex ThermoSens наноразмерного диоксида титана в количестве до 1 мас.% достоверно приводит к угнетению пленкообразующей способности *Staphylococcus epidermidis* 33 при культивировании в течении 48 час. на поверхности экспериментальных образцов, как в отношении общей биомассы (более, чем в два раза), так и живых клеток. Та же самая картина наблюдается в отношении действия пептида варнерина на экспериментальных образцах, но снижение содержания живых клеток и общей биомассы происходит уже в три-четыре раза.

Резюмируя выше описанные рассуждения, можно констатировать, что поверхностное наноструктурированное покрытие диоксидом титана и введение в состав базисного материала наноразмерного диоксида титана значительно снижает процесс образования биопленок

*Staphylococcus epidermidis* 33 при двухсуточном культивировании и не препятствует проявлению эффективного антибактериального действия пептида варнерина.

По нашему мнению, данный факт имеет практическое значение для использования полученных результатов эксперимента в клинической стоматологии в качестве способа профилактики и лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки, в том числе послеоперационных осложнений у больных с приобретенными дефектами челюстных костей и после операции дентальной имплантации, путем ингибирования образования бактериальных пленок на органах полости рта и на поверхностях конструкционных материалов (патент на изобретение РФ № № 2582228. – 30.03.2016). Предварительно проведенные нами исследования *in vitro*, позволяют перейти к пилотным клиническим исследованиям при оформлении соответствующих документов.

### **3.3.2 Оценки показателей первичной реактивности крыс перед внутримышечной имплантацией образцов диоксида титана**

Приступая к экспериментальной части работы, мы понимали, что только **материальное моделирование** наиболее полно и адекватно:

1) раскрывает функциональные аспекты механизмов развития патологии в динамике взаимодействия животного с альтерирующим фактором;

2) определяет выбор методов функциональной и биохимической диагностики для выявления системных метаболических сдвигов;

3) объясняет взаимосвязь, взаимозависимость нарушений на клеточном, тканевом или органном уровне, знание которых является принципиально важным для предвидения вероятной динамики патологического процесса и прогнозирования его исходов;

4) обосновывает целесообразность усиления защитных и адаптивных реакций, противостоящих действию патогенных факторов и, наконец,

5) позволяет фундаментальные патофизиологические, патогистологические исследования, проводимые на разных уровнях морфологической иерархии организма и, полученные в ходе экспериментальных наблюдений результаты, интегрировать в теоретическое и прикладное направление медицины с целью формирования основ клинического мышления при решении профессиональных врачебных задач в области стоматологии.

Проблема выбора объектов для реализации поставленных задач и рационализации эксперимента всегда лежит в плоскости определения чувствительности «биомодели» к патогенам. Идеальными в этом случае считаются те животные, которые обладают высокой восприимчивостью к повреждению. Это позволяет их использовать в сравнительно-

физиологическом исследовании, а выявленные в ходе патофизиологического опыта структурно-функциональные изменения помогают устанавливать и объективно трактовать механизмы патологических процессов, происходящих в прототипе – человеке.

На этапе, предшествующем материальному моделированию, для определения показателей видовой реактивности был произведен тщательный отбор половозрелых нелинейных белых крыс в возрасте 2-х – 2,5 месяцев. Учитывая возможность сезонного влияния на биометрические параметры организма, все животные целенаправленно взяты из второго сентябрьского помета с характерным для него многочисленным сильным приплодом. Анатомио-физиологические особенности, зоосоциальное поведение отобранных 9-ти самцов были сопоставимы между собой и соответствовали **III репродуктивному периоду** [1].

Крысы беспородные белые (*Rat outbred albus*) отличались нормальным физическим развитием. Имели густой, гладкий, глянцевоый шерстный покров и четко дифференцированные вторичные половые признаки, определяющие их полопринадлежность. Зубы грызунов отличались белизной, не имели признаков стирания.

Известно, что антропометрические данные лабораторных животных во многом зависят от особенностей их содержания и кормления. Для сравнения показателей массы тела отобранных нелинейных *Rats outbreds albus*, возрастом 8 – 10 недель, мы использовали нормативную динамику веса у беспородных половозрелых крыс-самцов в необходимом временном срезе их онтогенеза, в соответствии с параметрами, установленными на территории Российской Федерации (таблица 13).

Таблица 13 - Нормы массы тела беспородных крыс-самцов, установленные на территории Российской Федерации, в сопоставлении с индивидуальными параметрами массы экспериментальных нелинейных животных, в возрасте 8 – 10 недель

Возраст, недели	Нормы массы тела беспородных крыс-самцов на территории РФ*, $M \pm m$ (г)	Индивидуальные параметры массы (г) экспериментальных нелинейных животных в возрасте 8 – 10 недель, (№ п/п крыс-самцов)
8 – 9 недель	<b>256±6</b>	322,0 (1)
		295,0 (2)
–		320,0 (3)
		320,0 (4)
9 – 10 недель	–	324,0 (5)
–	<b>292±4</b>	323,0 (6)
10 – 11 недель	– 326±7	319,0 (7)
		318,0 (8)
		315,0 (9)
		<b><math>M \pm m</math>, г: 317,33±3,11</b>

Примечание: \* – Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А. и др.2013.

Приведенные в таблице индивидуальные показатели массы тела, взятых нами 9-ти экспериментальных животных, коррелировали с нормальными референс-значениями этого признака у беспородных крыс, в соответствии с выбранным отрезком времени. Важно отметить, что разброс по исходным результатам у самцов, введенных в материальное моделирование, не должен превышать 10% [1]. Разрыв между минимальным (295,0 г) и максимальным (324,0 г) весом в проводимом опыте составил – **9,1%**.

Необходимо подчеркнуть, что все биологические объекты, использованные в доклинических исследованиях нашей работы, содержались в стандартных условиях, соответствующих нормам, указанным в руководстве «The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (LAR publication, National Academy Press, 1996). А именно, каждые 3 самца, с учетом их поведенческих реакций, находились в отдельной поликарбонатной клетке, площадью не менее 1000 см<sup>3</sup>, с подстилкой из резаной бумаги, используемой в пищевой промышленности, с контролируемыми внешними условиями. Температура окружающей среды поддерживалась в пределах 20 – 24 °С с относительной влажностью от 50 до 70% при автоматической смене 12-часового светового периода и 100%-м вентилировании помещения при отсутствии сквозняков. При этом грызуны получали сбалансированное по количеству и качеству питание и профильтрованную водопроводную воду.

В экспериментальных и биомедицинских исследованиях крысы служат одним из наиболее востребованных объектов доклинических испытаний. Токсикологический анализ можно проводить как на линейных, так и на нелинейных *Rats outbreeds albus* [1]. Вместе с тем, в соответствии с международными правилами, для достижения воспроизводимости результатов при физическом моделировании желательным является применение здоровых животных с определенным генетическим и микробиологическим статусом (OECD Principles of Good Laboratory Practice. ENV/MC/CHEM(98)17 // *Environment Directorate Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, 1998*). Это, безусловно, снижает вариабельность изучаемых показателей реактивности и резистентности организма, что увеличивает достоверность установленных фактов. При прочих равных условиях, в исследованиях по определению острой и хронической токсичности предпочтительнее использование аутбредных животных. Именно аутбредные линии *Sprague Dawley (SD)* в мировой, в том числе и российской практике, наиболее часто используются для выявления безопасности потенциальных биологически активных веществ, лекарственных препаратов, а также в испытании общей токсичности различных биохимических и химических соединений. Линия *Sprague Dawley* – категория грызунов свободных от патогенной флоры (СПФ). Другими словами, биоценотический уровень

крыс категории СПФ являет собой пример «эталонной» экологической пирамиды, в которой, чем выше этот уровень, тем ниже общая биомасса и количество микроорганизмов, заселяющих определенные биотопы, а, следовательно, тем совершеннее организация самой живой материи и вещественно-энергетические круговороты в ней.

В ситуации, когда в качестве «биомодели» выбираются нелинейные животные, только оптимизация симбиотических влияний внешних и внутренних факторов, дает возможность, не изменяя генотипа, повысить «статусность» его фенотипа. При этом условия могут усилить, ослабить или даже отменить повреждение, так как они неравноценны по своему воздействию на биологические объекты. Однако только их биологически целесообразный суммарный эффект вносит существенный вклад в обеспечение структурно-функциональной целостности организма и его реактивности в целом – реактивности, как совокупности видовых, половых, возрастных, конституциональных и индивидуальных особенностей, определяющих характер реагирования объекта на действие физиологических и патологических раздражителей. В этом случае, как нельзя лучше, подходит изречение великого естествоиспытателя – Леонардо да Винчи: *«Опыт не ошибается, ошибаются только суждения наши, которые ждут от него вещей, не находящихся в его власти».*

Исходя из сказанного, мы сопоставили антропометрические данные массы тела беспородных половозрелых крыс с аналогичными параметрами линейных животных СПФ, так как 9 самцов, отобранных для изучения «фоновых» показателей групповой реактивности, относились к категории грызунов с неустановленным микробиологическим статусом (таблица 14).

Таблица 14 - Динамика изменения массы линейных и беспородных крыс-самцов в возрасте 8 – 10 недель жизни

Возраст, недели	Линия Sprague Dawley (SD)* вес, $M \pm 2\%$ , г	Индивидуальные параметры массы (г) экспериментальных нелинейных животных в возрасте 8 – 10 недель, (№ п/п крыс-самцов)
8 (2 мес.) — 10 (2,5 мес.)	<b>250,7</b> — <b>313,6</b>	322,0 (1)
		295,0 (2)
		320,0 (3)
		320,0 (4)
		324,0 (5)
		323,0 (6)
		319,0 (7)
		318,0 (8)
		315,0 (9)

Примечание: \* – цитировано по <http://www.harlan.com>

Анализируя индивидуальные замеры массы опытных крыс с неконтролируемым генетическим статусом в возрасте 8 – 10 недель, нетрудно заметить, что они не только не противоречили нормативному интервалу оцениваемого признака категорийных самцов, но и в 8-ми из 9-ти экспериментальных случаев превосходили значение указываемого веса тела – 313,6 г. линии *Sprague Dawley* в возрасте 2-х – 2,5 месяцев. Однако при сопоставлении средних значений массы животных достоверных различий установлено не было (таблица 14). Приступая к материальному моделированию, мы не искали альтернативной замены грызунам аутбредной линии *SD*, а лишь допустили равенство в возможностях использования беспородных половозрелых крыс-самцов в планируемых доклинических исследованиях.

Таким образом, результаты, полученные при сравнении массы экспериментальных нелинейных животных, с нормами беспородных крыс-самцов, установленных на территории Российской Федерации и показателями веса крыс СПФ, свидетельствовали о доминировании анаболических процессов над процессами катаболического распада в организме, а, следовательно, косвенно об отсутствии у лабораторных грызунов *Rats outbreds albus* скрытых очагов инфекционных и паразитарных заболеваний.

Для нормальной жизнедеятельности, действительно, важны оптимальные условия окружающей среды. Вместе с тем, для поддержания индивидуального гомеостаза, обеспечения «свободной жизни» необходимы сохраненная морфологическая организация и соподчиненная ей комплементарная деятельность органов, а также дискретность функционирования клеток, объединенных в различные ткани. Все это в своей совокупности обеспечивает структурно-функциональное единство биосистемы, возможность регулярного самообновления отдельных ее элементов.

Кровь – одна из интегрирующих систем организма, тонко отражающая реакцию кроветворных органов на эндогенные и экзогенные воздействия. Эффективная работа этой биологической ткани зависит от количественных и качественных характеристик ее клеточного состава. Нарушения многочисленных функций крови связаны с изолированным или комбинаторным изменением активности ее компонентов.

Для подтверждения корректного отбора крыс-самцов с целью формирования контрольной группы для последующих доклинических исследований, возникла насущная необходимость проанализировать показатели периферической крови у конвенциональных грызунов, и сопоставить их, прежде всего, с линейными *Sprague Dawley*, свободных от патогенной флоры. На ночь перед забором крови животных лишали корма, без ограничения доступа к воде.

С позиций жесткого прагматизма, трудно не признать наличие парциальных сдвигов и достоверную разницу между содержанием форменных элементов в лейкоцитарной формуле *Rats outbreeds albus* и референс-значением гематологических показателей крыс категории СПФ (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели периферической крови половозрелых крыс-самцов линии *Sprague Dawley* и экспериментальных беспородных крыс в возрасте 2-х – 2,5 месяцев

Показатели периферической крови	*Референс-значения гематологических показателей крыс линии <i>Sprague Dawley</i>			гематологические показатели беспородных белых крыс в исходном фоне эксперимента		
	Min	Max	M±m	Min	Max	M±m
<b>Лейкоцитарная формула и абсолютные показатели лейкоцитов крови (<math>10^3</math>/мкл):</b>						
Кол-во лейкоцитов	5,20	19,00	12,10±0,50	7,20	14,70	10,40±0,94
базофилы, %	0,00	1,00	0,10±0,00	0,00	0,00	0,00
базофилы, абс.	0,00	0,20	0,00±0,00	0,00	0,00	0,00
эозинофилы, %	0,00	3,00	<b>0,40±0,10</b>	1,00	4,00	<b>2,89±0,37*</b>
эозинофилы, абс.	0,00	0,30	<b>0,00±0,00</b>	0,12	0,59	<b>0,30±0,05*</b>
п/я нейтрофилы, %	0,00	5,00	<b>1,60±0,20</b>	0,00	1,00	<b>0,22±0,16*</b>
п/я нейтрофилы, абс.	0,00	0,50	0,20±0,00	0,00	0,15	0,30±0,21
с/я нейтрофилы, %	1,00	23,00	<b>8,70±0,80</b>	18,00	33,00	<b>25,67±1,94*</b>
с/я нейтрофилы, абс.	0,10	2,50	<b>1,00±0,10</b>	1,37	3,70	<b>2,64±0,25*</b>
лимфоциты, %	67,00	97,00	<b>84,20±1,10</b>	60,00	74,00	<b>66,55±1,71*</b>
лимфоциты, абс.	4,40	16,90	<b>10,00±0,50</b>	4,39	10,29	<b>6,93±0,67*</b>
моноциты, %	1,00	9,00	4,10±0,30	3,00	7,00	4,67±0,47
моноциты, абс.	0,10	1,00	0,50±0,00	0,22	0,92	0,49±0,07
<b>Эритроцитарные показатели крови (<math>10^6</math>/мкл) и эритроцитарные индексы:</b>						
Количество RBC	6,17	9,10	7,85±0,10	6,17	8,24	7,31±0,25
Ретикулоциты, %	1,20	3,50	2,30±0,10	1,00	3,00	2,11±0,28
Содержание Hb, г/дл	13,20	17,60	16,10±0,10	13,10	16,30	14,50±3,83
Ht, %	39,30	52,20	<b>46,10±0,50</b>	38,40	46,30	<b>43,23±0,96*</b>
MCH, пг	16,80	24,30	20,60±0,20	18,50	24,30	19,93±0,66

МСНС, г/дл	30,20	39,90	34,90±0,30	28,60	40,00	33,65±1,20
MCV, фл	49,10	69,90	59,20±0,70	52,40	74,70	59,50±2,21

Примечание: \***Референс-значения** гематологических показателей крыс линии *Sprague Dawley* (Кравченко И.Н., Хохлова О.Н., Кравченко Н.Н., Пужалин А.Н., Дьяченко И.А., Мурашев А.Н., 2008).

Наибольшие количественные изменения регистрировали среди эозинофилов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов. Значимые различия выявлены не только в среднеарифметических данных, но и в диапазоне колебания минимальных – максимальных величин указанных видов клеток крови (таблица 15). При сопоставимом общем количестве лейкоцитов: **12,10±0,50** – у линейных крыс и **10,40±0,94** – у беспородных самцов, профиль лейкоцитарной формулы в первом случае определяли лимфоциты, во втором – полинуклеарные формы (эозинофилы и нейтрофилы). Полученные результаты косвенно свидетельствовали о несоответствии «экологического» статуса экспериментальных *Rats outbreds albus* стандарту, характерному для грызунов *Sprague Dawley*. Вместе с тем количество эритроцитов, лейкоцитов в циркуляции находится в прямой зависимости от действующих факторов, прежде всего, внешних влияний, способа взятия крови, пищевого режима, возраста животного и др. [89]. В ходе проводимого нами материального моделирования, была обеспечена максимально возможная стандартизация условий содержания лабораторных крыс при автоматической смене 12-часового светового периода. Учитывались также все особенности половой, возрастной, конституциональной реактивности, чтобы минимизировать возможность биоритмических изменений картины крови у лабораторных животных. Однако различным оказался метод забора биоматериала у линейных и нелинейных самцов, а в крови, полученной из различных регионов сосудистого русла, как известно, находится далеко не одинаковое количество форменных элементов, особенно лейкоцитов. В нашем эксперименте, взятие крови проводили из хвостовой вены, тогда как у аутбредной линии грызунов *Sprague Dawley* – из нижней полой вены, предварительно подвергая животных анестезии CO<sub>2</sub> в камере.

Оставляя за собой право выбора метода венепункции, мы исходили не столько от технической простоты забора крови, сколько от возможности столкнуться с риском диссоциации вентиляционно-перфузионного соотношения в условиях повышения парциального напряжения углекислоты во вдыхаемом воздухе ( $\uparrow p_a\text{CO}_2$ ), а, следовательно, опасностью развития дыхательной гипоксии. Вне зависимости от происхождения, главным звеном ее патогенеза служит артериальная гипоксемия, как правило, сочетающаяся с гиперкапнией и ацидозом.

При оценке эритроцитарных показателей крови, индексов и средних значений у обеих категорий животных была установлена их тождественность, за исключением данных гематокрита

(Ht). Ht является расчетным параметром, зависящим от количества эритроцитов (RBC) и суммы клеточных объемов (MCV). Учитывая, что сравниваемые средние величины RBC ( $7,85 \pm 0,10$  – у линейных крыс SD и  $7,31 \pm 0,25$  – у беспородных самцов), MCV ( $59,20 \pm 0,70$  против  $59,50 \pm 2,21$ , соответственно) оказались сопоставимыми, то выявленные достоверные различия Ht у животных ( $46,10 \pm 0,50$  и  $43,23 \pm 0,96$  – в эксперименте) можно отнести к гемореологическим особенностям лабораторных *Rats outbreds albus* (таблица 15). Принято считать, что чем выше объемная фракция эритроцитов в цельной крови – гематокрит, тем реальнее угроза возникновения гемоконцентрационных сдвигов. Показатель Ht в этих случаях является ориентиром в суждениях о характере изменения общего объема крови, диспропорциях в соотношении форменных элементов и ее жидкой части – плазмы.

На завершающем этапе патофизиологического исследования для презентирования полученных результатов групповой реактивности отобранных самцов в возрасте 2-х – 2,5 месяцев в качестве основных, т.е. кардинальных признаков у конвенциональных животных, мы сравнили гематологические показатели беспородных *Rats outbreds albus*, принятых на территории Российской Федерации (РФ), с данными исходного фона в эксперименте (таблица 16).

Таблица 16 - Гематологические показатели беспородных белых крыс-самцов, принятых на территории Российской Федерации, в сопоставлении с данными исходного фона в эксперименте

Показатели периферической крови	Гематологические показатели беспородных белых крыс-самцов:		Достоверность различий
	*на территории РФ	в исходном фоне эксперимента	
<b>Лейкоцитарная формула и абсолютные показатели лейкоцитов крови (<math>10^3</math>/мкл)</b>			
Количество лейкоцитов	<b><math>7,30 \pm 1,00</math></b>	<b><math>10,40 \pm 0,94^*</math></b>	<b>t=2,26 p=0,024608</b>
нейтрофильные гранулоциты, %	$33,00 \pm 1,00$	$28,89 \pm 1,88$	t=1,93 p=0,054523
нейтрофильные гранулоциты, абс.	$2,41 \pm 0,07$	$2,67 \pm 0,26$	t=0,97 p=0,335004
лимфоциты, %	$63,00 \pm 1,00$	$66,55 \pm 1,71$	t=1,79 p=0,074114
лимфоциты, абс.	$4,60 \pm 0,46$	<b><math>6,93 \pm 0,67^*</math></b>	<b>t=2,87 p=0,004434</b>
эозинофилы + моноциты, %	$4,50 \pm 0,20$	<b><math>7,56 \pm 0,40^*</math></b>	<b>t=6,84 p=0,000000</b>
эозинофилы + моноциты, абс.	$0,32 \pm 0,10$	<b><math>0,79 \pm 0,09^*</math></b>	<b>t=3,49 p=0,000548</b>
<b>Эритроцитарные показатели крови (<math>10^6</math>/мкл):</b>			

Количество RBC	7,30±0,10	7,31±0,25	t=0,04 p=0,970405
Содержание Hb, г/дл	11,70±1,00	14,50±3,83	t=0,71 p=0,480025
Ht, %	46,00±1,00	<b>43,23±0,96*</b>	<b>t=2,00</b> <b>p=0,046809</b>

Примечание: \* – Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А. и др.2013.

Выявленные достоверные различия в лейкоцитарной формуле, определили фактическое доминирование лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов у 9-ти исследуемых грызунов, относительно установленных норм для беспородных половозрелых крыс, используемых в доклинических испытаниях на территории РФ. Придавая большую значимость оценке абсолютного содержания указанных видов клеток, мы понимали, что именно их величины отражают истинное количество лейкоцитов в единице объема крови, а значит потенциал кооперативных специфических функций, включая селективные эффекты агранулоцитов и эозинофильных полинуклеаров. Работая синхронно, лимфоциты, моноциты, эозинофилы мобилизуют ресурсы иммуногенной реактивности, вносят существенный положительный вклад в биоценотический уровень животных с неопределенным генетическим и микробиологическим статусом.

Таким образом, установленный в первой фазе патофизиологического эксперимента **диапазон отклонений** отдельных параметров реактивности грызунов разных категорий, свидетельствовал о «пластичности» показателей жизнедеятельности изучаемых крыс-самцов, которые, на наш взгляд, носили приспособительный характер, что обеспечивало мобилизацию защитных факторов для достижения равновесия организма с внешней и внутренней средой в конкретный промежуток времени. При этом биологическая – первичная реактивность отобранных конвенциональных животных, представлялась нам оптимальной для дальнейшего изучения механизмов, действующих на организм повреждающих факторов и условий, способствующих возникновению различных сдвигов в гомеостазе изучаемых *Rats outbreeds albus*.

### **3.3.3 Изучение показателей первичной реактивности конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и образцов диоксида титана с различными вариантами технологической обработки**

Признавая важность использования животных для фундаментальных и прикладных исследований, соблюдение биоэтических норм эксперимента явилось для нас обязательным условием его проведения. Понимание необходимости рационализации опыта и ограничения

количества объектов для реализации поставленных задач, определило минимально необходимое количество *Rats outbreeds albus*, достаточного для воспроизводства и получения статистически достоверных результатов в нашей работе.

После оценки показателей первичной реактивности у 9-ти конвенциональных крыс, по аналогии с их фенотипом, дополнительно отобраны еще 46 самцов, которые, в зависимости от технологической обработки диоксида титана, были распределены на пять экспериментальных групп. В первую – контрольную вошли 9 грызунов с углубленным анализом показателей их жизнедеятельности в исходном фоне. Ранжирование *Rats outbreeds albus* со 2-ой по 6-ю группу проводилось с учетом имплантируемого керамического материала (таблица 17).

Таблица 17 - Распределение крыс-самцов по группам и характеристика контрольного и экспериментальных образцов, используемых в лабораторных исследованиях

№ группы	Кол-во крыс	Контрольный и экспериментальные образцы из:	Условные сокращения
<b>1</b>	<b>9</b>	медицинского стекла марки ВС-3, ГОСТ 19808-86 ( <b>контроль</b> )	Стекло
<b>2</b>	<b>8</b>	диоксида титана	<i>TiO<sub>2</sub></i>
<b>3</b>	<b>8</b>	диоксида титана с наноструктурированной поверхностью	<i>TiO<sub>2</sub> нано</i>
<b>4</b>	<b>11</b>	диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином с активностью <b>120</b> мг/мл	<i>TiO<sub>2</sub> нано/ варнерин 120</i>
<b>5</b>	<b>10</b>	диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином с активностью <b>60</b> мг/мл	<i>TiO<sub>2</sub> нано/ варнерин 60</i>
<b>6</b>	<b>9</b>	диоксида титана с наноструктурированным слоем, обработанных варнерином с активностью <b>30</b> мг/мл	<i>TiO<sub>2</sub> нано/ варнерин 30</i>

Распределив животных на группы, одновременно было произведено оперативное вмешательство по вживлению в мышечный слой задней поверхности бедра самцов образцов из медицинского стекла и диоксида титана с различными вариантами его обработки (таблица 17). Для уменьшения физических страданий крыс операцию выполняли опытные специалисты с использованием ингаляционного наркоза, дополнительной анестезии, анальгезии, высококачественных хирургических материалов, с последующим их содержанием в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники – вивария. В соответствии с установленными правилами послеоперационного периода животные были обеспечены

надлежащим уходом, включая обработку зоны имплантированного образца. Понятная причинно-следственная связь обусловила заживление раны первичным натяжением, что позволило произвести снятие швов у всех грызунов на 4 – 6-е сутки (рисунок 63).



Рисунок 63. Послеоперационный шов в проекции имплантированного образца (6-е сутки)

### **3.3.4 Анализ показателей массы конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и образцов диоксида титана с различными подходами к поверхностной обработке**

Определив порядок исследований для оценки структурно-функциональных сдвигов в организме крыс после внутримышечного введения им инородного материала, а также с целью снижения «болевого нагрудки» и уменьшения вреда, нанесенного животным в ходе инвазивного вмешательства, предпочтение было отдано простым, чувствительным, физиологичным, по сути своей, тестам, имеющим важное биологическое и информационное значение. Именно контроль массы тела половозрелых самцов, начиная с исходного фона, с последующей динамикой ее прироста к завершающему сроку экспериментального наблюдения – 28-м суткам, мы рассматривали в качестве одного из интегральных показателей общего состояния *Rats outbreds albus*.

Изменение веса напрямую отражает характер метаболических процессов – соотношение ассимиляции и диссимиляции веществ, а также может косвенно свидетельствовать об уровне повреждения, в случае нарушения индивидуального гомеостаза. При этом неважно, какие сдвиги возникнут: функциональные, структурные или биохимические. В любом случае будут включаться защитные механизмы для обеспечения адаптации организма к новым условиям существования.

Следуя ранее выбранному методу сравнения показателей видовой реактивности беспородных особей, мы сопоставили массу половозрелых самцов 1-ой группы на 28-й день

опыта с нормативными данными этого признака, установленными на территории Российской Федерации (таблица 18).

Таблица 18 - Нормативные показатели массы тела половозрелых крыс-самцов, в сопоставлении с индивидуальными значениями массы крыс 1-ой группы на 28-й день эксперимента

Возраст, недели	Нормы массы тела беспородных крыс-самцов на территории РФ*, $M \pm m$ (г)	Индивидуальные значения массы (г) крыс 1-ой группы на 28-й день эксперимента, (№ п/п самцов)
12 – 13 недель	391±5	400,0 (1)
		415,0 (2)
		398,0 (3)
		382,0 (4)
		395,0 (5)
14 – 15 недель	417±4	402,0 (6)
		397,0 (7)
		396,0 (8)
		399,0 (9)
		<b><math>M \pm m</math>, г: 398,22±3,01</b>

Примечание: \* – Абрашова Т.В., Гуцин Я.А., Ковалева М.А. и др., 2013.

Полученные результаты антропометрии у животных перед выведением их из экспериментального исследования свидетельствовали о полном соответствии частных замеров веса *Rats outbreeds albus* нормам, принятым в РФ. Известно, что у молодых нелинейных крыс репродуктивного периода в возрасте 2 – 5 мес. ежедневный прирост массы тела колеблется в пределах 0,15 – 1,5 % [1]. При оценке аналогичной возрастной динамики с момента имплантирования медицинского стекла половозрелым самцам было выявлено, что диапазон **ежесуточной прибавки** веса к 28-м суткам составил 0,7% – 1,4%. При расчете данного биометрического показателя учитывался результат разницы между массами конвенциональных грызунов на выходе из опыта и ее значения в исходном фоне, разделенное на количество дней экспериментального наблюдения (таблица 13, 18).

Следовательно, проведенное оперативное вмешательство не вызвало серьезных изменений в жизнедеятельности животных 1-ой группы, а значит в обмене веществ у них доминировал биологически целесообразный баланс анаболических и катаболических эффектов. Несложные математические расчеты, в подтверждение сказанному, наглядно демонстрируют, что показатель массы *Rats outbreeds albus* (**317,33±3,11 г**) до введения их в физическое моделирование и, добавленный к нему прирост за месяц (**80,89±5,63**), обеспечили достижение

среднегруппового результата веса у контрольных грызунов к завершающему сроку наблюдений – **398,22±3,01 г** (таблица 19).

Таблица 19 - Масса тела половозрелых крыс-самцов в исходном фоне с динамикой ее прироста к 28-м суткам экспериментального наблюдения

№ группы	Масса тела, г (M±m)		Масса тела, г (M±m)	
	в исходном фоне	прирост в день	прирост за 28 дней	на 28-й день
<b>1</b>	317,33±3,11	2,89±0,20	80,89±5,63	398,22±3,01
<b>2</b>	317,56±2,56	2,70±0,13	74,22±2,77	391,78±1,56
<b>3</b>	318,00±2,54	2,78±0,21	77,33±5,74	393,11±3,06
<b>4</b>	317,82±1,55	<b>1,67±0,20*</b> t=7,52 p=0,000001	<b>47,18±5,69*</b> t=7,29; p=0,000001	<b>365,09±5,86*</b> t=5,24 p=0,000067
<b>5</b>	318,00±2,51	<b>3,49±0,08*</b> t=2,22 p=0,040912	<b>97,20±0,88*</b> t=2,86 p=0,011292	<b>415,20±2,11*</b> t=7,52 p=0,000001
<b>6</b>	318,89±2,97	2,99±0,16	83,11±4,06	402,00±2,84

**Примечание:** M±m\* – достоверные различия с показателями крыс-самцов 1-ой (контрольной) группы,  $p < 0,05$ .

При сопоставлении изучаемого параметра у экспериментальных самцов в возрасте 3-х – 3,5 месяцев с референс-значениями у крыс в 12 – 13 (**391±5 г**) и 14 – 15 недель (**417±4 г**; таблица 18) достоверных различий выявлено не было ( $p=0,040912$ , при  $t=1,24$ ). Анализ данных антропометрии *Rats outbreds albus* 1-ой группы, по-нашему мнению, обоснованно легитимизировал полученные результаты и позволил использовать их в качестве неких «эталонов» при сравнении с подобными показателями изучаемого признака в других группах нелинейных животных.

Комплексная оценка **массы** половозрелых самцов с **вариантными образцами диоксида титана** и сравнение ее с установленным «эталонном», выявила две тенденции: одно- и разновекторную направленность изменений. В первом случае разница ежедневной прибавки веса была минимальной и не превысила 0,2 грамма у грызунов 2-й, 3-й и 6-й групп, относительно **2,89±0,20** – в контроле (таблица 19). Это обусловило одновекторную динамику прироста за 28 суток, а также итоговый результат относительно массы экспериментальных животных. На выходе из опыта среднегрупповые ее результаты отличались между собой не более чем на 6,5 граммов (**398,22±3,01** – в 1-й группе крыс, против 391,78±1,56 – во 2-ой; 393,11±3,06 – в 3-й и 402,00±2,84 – в 6-й группах, соответственно).

Однако мониторингирование исследуемого биометрического параметра у *Rats outbreeds albus* с имплантированными керамическими образцами, обработанными  $TiO_2$  нано/ варнерином **120** (4-я группа) и  $TiO_2$  нано/ варнерин **60** (5-я группа), выявило разновекторную направленность динамики веса этих животных (таблица 19), показатели которого в 4-й группе были достоверно ниже, а в 5-й оказались значимо выше «эталонных». Другими словами, введенный внутримышечно инородный материал с разными концентрациями низкомолекулярного пептида, изменял жизнедеятельность и адаптационные возможности лабораторных самцов. Очевидно, что использование цельнокерамических образцов с максимальной концентрацией пептида варнерина **120** мг/мл нарушило клеточно-молекулярную однотипность в структурном гомеостазе крыс **четвертой группы**, смещая их ответные компенсаторные механизмы в сторону патогенеза. Все это обоснованно повлияло на временные замеры антропометрии и определило достоверно самый низкий результат массы тела у этих самцов, равной **365,09±5,86 г** (таблица 19).

Противоположная тенденция была установлена при использовании образцов из  $TiO_2$  нано с концентрацией варнерина **60** мг/мл. Несмотря на инвазивное вмешательство по введению чужеродного материала, животные 5-й группы не только справились с ятрогенным повреждением, но и сформировали эффективную стратегию защиты, которая определила направленность их компенсаторных механизмов в сторону саногенеза. По совокупности перечисленного, на наш взгляд, именно эти *Rats outbreeds albus* имели самый высокий адаптивный, протективный потенциал, поэтому среднegrupповое значение веса – **415,20±2,11 г** превысило все ранее представленные данные оцениваемого признака (таблица 19).

Таким образом, **анализ массы тела**, связанной с другими интегральными показателями общего состояния организма, раскрыл двойственную природу реагирования нелинейных самцов на инородный материал. Опираясь на законы функционирования живой системы, известные как законы силы, конкуренции и суммации раздражителей, было установлено, что количественные, качественные свойства внутримышечно введенных «маркеров чужеродности» влияли не только на весовые показатели крыс, но и определяли характер индивидуального ответа конвенциональных грызунов на локальный раздражитель. Диалектика таких взаимодействий во многом детерминировала устойчивость крыс к повреждению и влияла на исход симбиотических отношений: реактивность особи – имплантированный образец.

### **3.3.5 Оценка показателей общей и локальной температуры конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана**

Несмотря на соблюдение всех правил асептики/антисептики при хирургических манипуляциях с животными, мы понимали, что инвазивные вмешательства в структурный

гомеостаз организма могут быть сопряжены с развитием асептического повреждения тканеспецифичных структур и разрушением межклеточных взаимодействий. В любом случае, стереотипно протекающие эквиваленты воспаления, воспринимались нами как временная, пространственная мозаика взаимозависимых его компонентов, включающая альтерацию, экссудацию, пролиферацию **лабильных** клеток и заместительную соединительнотканную регенерацию поврежденных **статических** морфологических структур.

Как известно, лабораторные теплокровные особи способны сохранять относительное постоянство температуры своей внутренней среды. Вместе с тем нарушение механизмов теплорегуляции с изменением баланса в процессах теплопродукции и теплоотдачи являются лишь частью общего ответа организма на развивающееся воспаление.

Учитывая сказанное, а также то, что термометрия относится к простым, весьма чувствительным тестам, мониторинг базальной (ректальная) и локальной (зона послеоперационного шва) температуры тела, мы расценивали ее как комплексный показатель теплового состояния организма животных в острейший и острый периоды асептического повреждения мышечной ткани в зоне имплантированного образца.

При сравнении биометрических замеров температуры тела ( $t^{\circ}$ ) контрольных крыс в 1-й день после оперативного вмешательства с нормами в Российской Федерации, выявленная разница в показателях термометрии была вполне ожидаема (таблица 20).

Реакция самцов оказалась однотипной. Индивидуальные значения  $t^{\circ}$ , независимо от мест определения превысили нормативные ее параметры и обусловили достоверное повышение среднegrupпового результата. Данный факт, безусловно, подтверждал возникновение неспецифической гипертермической реакции *Rats outbreeds albus* на зональную альтерацию тканей, а также косвенно свидетельствовал о вовлечении в формирующийся воспалительный процесс клеток с фагоцитарной активностью.

Нестимулированные микро- и макрофаги в преформированном виде не содержат пирогенов, однако после воздействия раздражителя, с переходом в активное состояние, превращаются в продуценты лейкоцитарных пирогенов. «Возбужденные» гранулоциты в обычных ситуациях способны экзоцитировать смесь цитокинов с пирогенными свойствами в течение 16 – 19 часов, мононуклеары – до полутора суток. Очевидно поэтому, в последующие временные замеры, начиная с 3-го дня, произошло перемещение установочной точки температуры тела центра терморегуляции в «зону» физиологической его работы, что обеспечивало возврат базальной ( **$37,32 \pm 0,02$** ) и локальной ( **$37,06 \pm 0,04$** )  $t^{\circ}$  грызунов первой группы к нормальным величинам:  **$37,3 \pm 0,1$**  и  **$36,9 \pm 0,1$** , соответственно (таблица 20). Кратковременность нарушений баланса теплопродукции и теплоотдачи с повышением температуры тела контрольных особей, а также тенденция нарастающего ежедневного прироста

их массы, свидетельствовали в пользу защитно-приспособительного характера гипертермической реакции – лихорадки.

Таблица 20 - Биометрические замеры температуры у беспородных крыс-самцов контрольной группы в 1 – 3-й дни после внутримышечно введения медицинского стекла в сопоставлении с нормами в Российской Федерации

Биометрические замеры температуры у беспородных крыс-самцов:			
базальной (общая t°)		спина/бедро (локальная t°)	
Нормы в РФ	1-й день эксперимента	Нормы в РФ	1-й день эксперимента
	диапазон колебаний, M±m		диапазон колебаний, M±m
37,3±0,1	<u>37,3° – 37,7°</u> 37,56±0,05* t=2,33; p=0,022044	36,9±0,1	<u>37,0° – 37,4°</u> 37,21±0,04* t=2,88; p=0,004881
	3-й день эксперимента		3-й день эксперимента
	диапазон колебаний, M±m		диапазон колебаний, M±m
	<u>37,3° – 37,4°</u> 37,32±0,02 t=0,20; p=0,844913		<u>36,9° – 37,2°</u> 37,06±0,04 t=1,49; p=0,140510

Примечание: **M±m\*** – достоверные различия относительно биологических норм, установленных в Российской Федерации.

Основываясь на понимании патогенеза изменений терморегуляции у животных 1-ой группы, были проанализированы аналогичные показатели t° у крыс с экспериментальными образцами. Результаты термометрии в группах с вариантным диоксидом титана – 3-й (*TiO<sub>2</sub> нано*), 5-й (*TiO<sub>2</sub> нано/ варнерин 60*), 6-й (*TiO<sub>2</sub> нано/ варнерин 30*) в разные временные срезы оказались тождественны контрольным замерам. Достоверных различий в температуре тела выявлено не было. При этом ответная температурная реакция крыс с имплантированными *TiO<sub>2</sub>* (2-я группа) и, особенно, *TiO<sub>2</sub> нано/ варнерином 120* мг/мл (4-я группа) не только в количественном выражении, но и по продолжительности, принципиально, отличалась от выше представленных вариантов реагирования. Базальная (общая) t° самцов 2-й группы держалась до 5-го дня. Достоверное увеличение температуры в зоне послеоперационного шва регистрировали до конца 1-й недели (таблица 21).

Наиболее выраженные сдвиги в терморегуляции обнаружены у *Rats outbreeds albus* 4-й группы. Общая t° тела удерживалась у них до 10-го дня. В зоне введенного образца – до конца

2-ой недели. Во все указанные сроки достоверные различия в термометрии были выявлены не только в отношении контрольных крыс, но и самцов второй группы (таблица 21).

Таблица 21 - Сопоставление биометрических показателей базальной и локальной температуры у контрольных особей и крыс-самцов из 2-й и 4-й групп в динамике экспериментального наблюдения

Дни замеров	№ группы, условные обозначения имплантируемых образцов; зоны термометрии					
	1 (стекло)		2 (TiO <sub>2</sub> )		4 (TiO <sub>2</sub> нано/ варнерин 120)	
	базальная	бедро (зона шва)	базальная	бедро (зона шва)	базальная	бедро (зона шва)
	M±m (t°)		M±m (t°)		M±m (t°)	
1-й	37,56±0,05	37,21±0,04	37,78±0,03*	37,66±0,04*	37,93±0,03 */**	37,80±0,05 */**
3-й	37,32±0,02	37,06±0,04	37,70±0,03*	37,43±0,06*	37,88±0,03 */**	37,67±0,06* */**
5-й	37,27±0,02	36,97±0,02	37,57±0,02*	37,29±0,04*	37,80±0,03 */**	37,39±0,05 */**
7-й	37,26±0,03	36,90±0,03	37,30±0,07	37,07±0,03*	37,74±0,05 */**	37,34±0,03 */**
10-й	37,22±0,03	36,87±0,03	37,20±0,02	36,91±0,02	37,71±0,02 */**	37,28±0,04 */**
14-й	37,24±0,03	36,86±0,02	37,26±0,02	36,84±0,03	37,30±0,02	37,14±0,03 */**
21-й	37,19±0,01	36,81±0,04	37,21±0,01	36,89±0,03	37,22±0,02	36,83±0,03
28-й	37,27±0,03	36,79±0,03	37,33±0,02	36,78±0,03	37,24±0,03	36,83±0,03

**Примечание:** M±m\* – достоверные различия с показателями крыс 1-ой (контрольной) группы; M±m\*\* – достоверные различия с показателями самцов 2-ой группы,  $p < 0,05$ .

Биологическую роль лихорадки трудно переоценить. Нормергический характер этого типового процесса обеспечивает температурный оптимум для обменных и восстановительных реакций, усиливает антитоксическую функцию клеток, активизирует специфические и неспецифические протективные механизмы организма и, как результат, ускоряет заживление дефектов в тканях. Исходя из сказанного, стабильная прибавка массы тела и динамическая перестройка системы терморегуляции у животных 1-й, 3-й, 5-й и 6-й групп, очевидно, являлись закономерным причинно-следственным звеном функциональной адаптации организма при нарушении структурного гомеостаза конвенциональных грызунов. Во всяком случае, на данном этапе экспериментальных исследований, изученные параметры жизнедеятельности особей с имплантированными образцами из стекла, TiO<sub>2</sub> нано, TiO<sub>2</sub> нано/ варнерин 60, 30 мг/мл косвенно

свидетельствовали о доминировании пластических процессов, именно, нормергическом характере локального воспаления и эффективном приспособлении этих крыс к меняющимся условиям существования в послеоперационном периоде. Что касается самцов 2-й группы, с введенным им  $TiO_2$ , то, на неделю растянутая у них гипертермическая реакция (таблица 21), при стабильном ежедневном приросте в весе ( $2,70 \pm 0,13$ ; таблица 19) в указанный срок, однозначной, даже предположительной, трактовки не имела. Безусловно, требовалось дальнейшее изучение механизмов, обеспечивающих структурно-функциональное приспособление *Rats outbreeds albus* 2-ой группы к имплантированным им образцам из диоксида титана.

Объективные критерии измененной жизнедеятельности при стандартных условиях содержания животных 4-ой группы свидетельствовали о чрезмерной мобилизации адаптогенных механизмов при выраженных сдвигах в индивидуальном гомеостазе. Длительно сохраняющиеся значительные превышения диапазона колебаний температуры тела у крыс с введенным  $TiO_2$  нано/варнерин **120** мг/мл (таблица 21) и достоверно низкие показатели динамики прироста их массы (таблица 19), относительно результатов особей других групп, нашли свое выражение в обратнопропорциональной зависимости двух признаков:  $t^\circ$  и веса тела. В первые две недели эта связь колебалась от умеренной ( $R - 0,677$ ; при  $p = 0,0452$ ) до выраженной ( $R - 0,824$ ; при  $p = 0,0063$ ), что указывало на тесную взаимосвязь оцениваемых сопряженных процессов терморегуляции и обмена веществ в организме. Данный вариант реагирования, на наш взгляд, протекал с максимальным включением и потреблением функциональных и структурных ресурсов организма. Высокие концентрации низкомолекулярного пептида – варнерина, очевидно, способствовали эффекту метаболической перегрузки клеток, обеспечивающих антитоксические функции в организме. В данной ситуации в митохондриях клеток может происходить разобщение биологического окисления и фосфорилирования со значительным возрастанием доли свободной энергии, выделяющейся в виде тепла. Нарушение процесса теплоотдачи способствовало перенапряжению и срыву системы терморегуляции. В этом случае длительно сохраняющаяся гипертермическая реакция более чем вероятна и, как результат – истощение клеточных ресурсов, прежде всего макроэргических фосфатов (АТФ) с развитием функциональной недостаточности органов или тканей, ответственных за формирование адаптации. Все это, на наш взгляд, способствовало достоверному снижению массы тела самцов 4-й группы к 28-м суткам наблюдения ( **$365,09 \pm 5,86$**  г) относительно других животных, введенных в эксперимент.

Таким образом, при анализе показателей общей и локальной температуры конвенциональных крыс при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана было установлено, что у большинства лабораторных животных

кратковременное повышение  $t^{\circ}$  носило защитный характер, в основе которого лежит сохранение динамического равновесия процессов теплопродукции и теплоотдачи. Это обеспечивало биологически целесообразное изменение интенсивности работы клеток и тканей для достижения оптимального функционирования организма в новых условиях существования, а также приспособление самцов к имплантированным образцам и повышение их устойчивости к инородному материалу.

Вместе с тем избыточные концентрации варнерина, с большой долей вероятности, способствовали цитотоксическому эффекту, провоцировали образование митохондриальных разобщителей – термогенинов и приводили к срыву процессов терморегуляции с нарушением динамического баланса теплопродукции и теплоотдачи у *Rats outbreeds albus* 4-й группы.

Длительная

гипертермия у них и низкая прибавка массы тела к завершающему сроку экспериментального наблюдения суммарно отображали степень напряжения защитных механизмов организма (для достижения структурно-функционального равновесия в новых условиях существования), повлиявшей на снижение устойчивости животных к повреждающему фактору – *TiO<sub>2</sub> нано/* варнерин **120** мг/мл.

### **3.3.6 Морфологические изменения скелетной мышечной ткани бедра конвенциональных крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана**

Установленные фенотипические особенности групповой реактивности и характер функциональных изменений у нелинейных крыс с введенными им вариантными образцами диоксида титана, послужили основой для дальнейшего изучения и интерпретации морфологических сдвигов после вывода животных из экспериментального наблюдения. Важность этих исследований обусловлена тем, что воздействие подобных «маркеров чужеродности» создают перспективы для понимания структурно-функциональных сдвигов и позволяют обнаружить такие стороны деятельности клеток, тканей, которые в обычных условиях скрыты и не могут проявляться в полном объеме.

Главным местом биологического «конфликта» при инвазивном вмешательстве является очаг воспаления, интенсивность которого во многом зависит от свойств имплантируемого материала. Закономерная динамика воспаления как типового патологического процесса представляет собой комплекс сменяющихся взаимозависимых сосудистых, клеточных реакций с эмиграцией лейкоцитов и других форменных элементов крови за пределы микроциркуляторного русла в интерстициальное пространство. Хронологическая упорядоченность эмиграции лейкоцитов и хемокинез других

клеток в воспалительный очаг обусловлена появлением факторов хемотаксиса, а также стадийностью образования и экспрессией на поверхности их мембран молекул адгезии.

Поперечнополосатые мышечные волокна являются достаточно сложной системой консервативных структур, взаимодействующих с высоколабильным компонентом, представленным рыхлой волокнистой соединительной тканью (эндомизий) и менее пластичной ее частью – плотной волокнистой тканью (перимизий), покрывающей мышцу. Поэтому важно понимать, что от внедрения в мышечную ткань различных по химическим характеристикам имплантируемых материалов будет зависеть течение воспалительного процесса. Более того, основываясь на учении М.Р. Могендовича о моторно-висцеральных рефlekсах, следует предполагать, что морфологические изменения в мышцах могут повлиять и на структурные сдвиги в тех или иных внутренних органах.

В классическом варианте при имплантировании медицинского стекла образование соединительнотканной капсулы, в которой фибробласты, фиброциты и волокнистые образования доминируют над всеми другими клеточными элементами (макрофагами, лимфоцитами, плазмоцитами, тучными клетками и др.) происходит к концу первого месяца. На границе биоматериал – ткань формируется узкая полоска, состоящая из макрофагов. Часть образовавшейся капсулы к указанному сроку обычно регрессирует, в силу образования фиброкластов.

Используя стеклянные образцы в качестве контрольных, мы проанализировали механизмы и характер структурной адаптации биотопа у крыс 1-й группы. Учитывая, что стекло было имплантировано в самую активную часть мышечной ткани (бедренная мышца), постоянно находящуюся в двигательных реакциях, образование соединительнотканной капсулы в этом случае происходило, очевидно, в несколько замедленном темпе, так как, к указанному сроку, близлежащая мышечная ткань все еще имела небольшие очаги с измененной структурой поперечнополосатых мышечных волокон (рисунок 64).

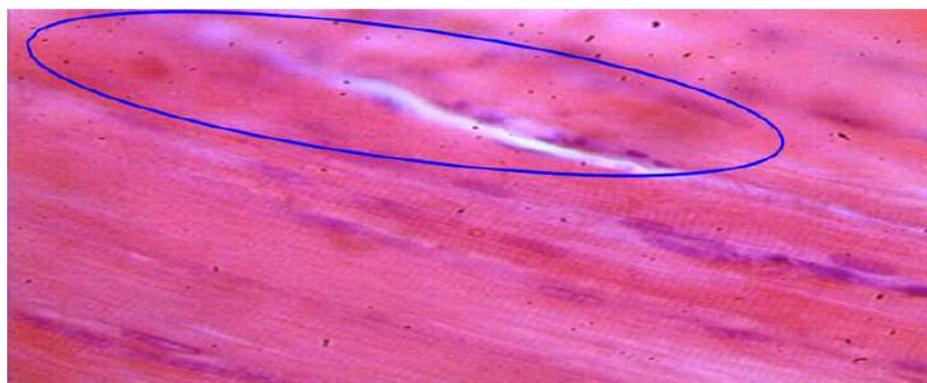


Рисунок 64 - Участок мышечной ткани с дистрофически измененными поперечнополосатыми волокнами у крыс 1-й группы.

Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 800$

Во **2-ой** группе крыс с введением в мышечную ткань  $TiO_2$ , процесс образования капсулы еще больше был растянут во времени. Об этом свидетельствуют широкие, хотя и не повсеместные, зоны мышечной ткани с дистрофическими процессами в миомах. В частности, теряется характерная исчерченность волокон в результате дезинтеграции в них миофибрилл. На сарколемме таких симпластов не выявляются миосателлиты, ответственные, как известно, за регенерацию мышечных волокон. Имеются данные, что эти клетки способны накапливать и выделять инсулиноподобный фактор роста, стимулирующий восстановительные процессы в мышечной ткани. Кроме того, вследствие отечности отмечается разрыв сарколеммы ряда волокон с дальнейшей их сегрегацией. Около некоторых мелких сосудов виден диапедез клеток крови и круглоклеточная инфильтрация тканей (рисунок 65).

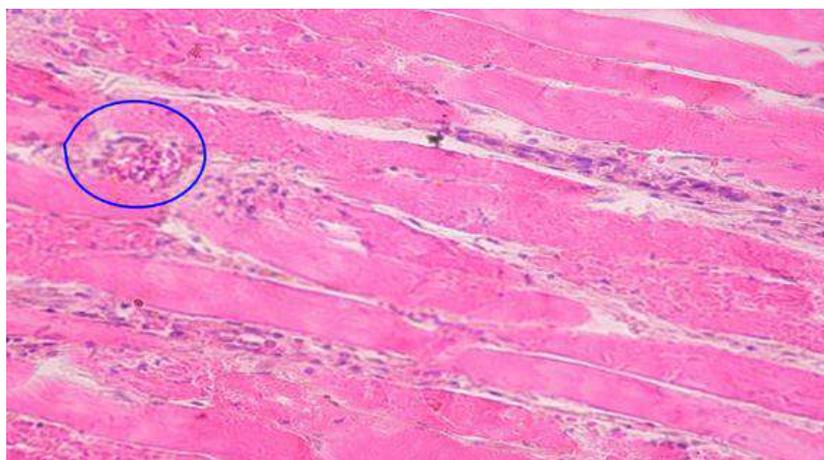


Рисунок 65 - Круглоклеточная инфильтрация мышечной ткани, диапедез клеток крови из мелких сосудов у животных 2-й группы (взято в окружность). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 600$

Сложно представить, в какой степени такие сегрегированные фрагменты выполняют сократительную функцию, хотя у них в ряде мест выявляются миосателлиты и имеется связь с эндомизием. Вполне возможно, что при использовании диоксида титана имеется как ранняя, так и отсроченная гибель поперечнополосатых мышечных волокон. Очевидно, по этой причине и более длительно держалась базальная (до 5-ти суток) и локальная температура – до 7-и суток.

При использовании в качестве имплантата  $TiO_2$  *нано* (**3-я** группа животных) изменения в мышечной ткани были менее выражены. Следует заметить, что при изготовлении подобных образцов общая площадь их увеличивается, в силу создания «шероховатости» поверхности. Тем не менее, это играет свою положительную роль, так как образование капсулы вокруг инородного материала, в данном случае, является не столько ускоренным, сколько более

прочным. Исследования, проведенные на нашей кафедре доцентом С.Г. Конюховой (2004) и, закончившиеся защитой докторской диссертации, показали, что микропористый титановый имплантат оказывается фиксированным в тканях сильнее из-за образования в порах соединительнотканых структур, включая тонкие коллагеновые волокна. При нормально протекающих воспалительно-регенеративных реакциях, формирующийся фибробластами экстрацеллюлярный матрикс, чаще всего представлен коллагенами 3-го, а затем 1-го типа [195]. Механическая прочность капсулы будет зависеть именно от них. Более того, коллаген и продукты его распада (что, несомненно, происходит при повреждении соединительной ткани) в дополнительной степени влияют как на хемотаксис макрофагов, так и фибробластов [287]. Макрофаги, в свою очередь, также усиливают фибрилlogenез, в силу активизации ими деятельности фибробластов [195], что, в свою очередь, должно обеспечивать образование более прочных соединительнотканых структур и тесное их прилегание к имплантату. Это, на наш взгляд, имеет принципиальное значение для скорейшего восстановления физиологической активности мышечной ткани бедра в целом. Вместе с тем, даже при использовании  $TiO_2$  *нано*, среди нормальных мышечных волокон к 28 дню все еще обнаруживались симпласты с частично просветленной саркоплазмой, отражающей определенную степень деградации отдельных миофибрилл в волокнах (рисунок 66).

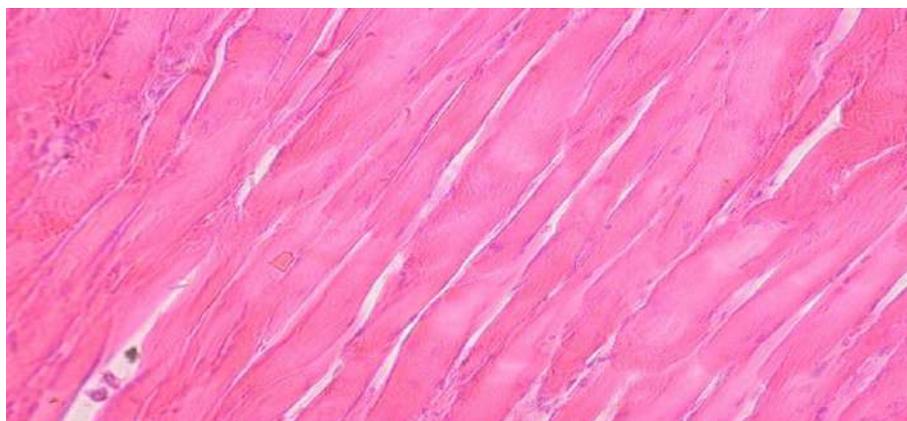


Рисунок 66 - Мышечные волокна с просветленной саркоплазмой в зоне инокуляции  $TiO_2$  *нано*. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 200$

В **4-й** группе эксперимента с использованием образцов  $TiO_2$  *нано*/варнерин **120** мг/мл мышечная ткань претерпевает наибольшие дистрофические изменения. Гистологические исследования показывают, что многие симпласты мышц, а также различные клетки эндомизия подвергаются некробиотическому повреждению, не стихающему даже на 28-е сутки после имплантации образца. Кроме того, отмечается выраженная лейкоцитарная инфильтрация мышечной ткани и частичное поражение тонкостенных кровеносных сосудов с диапедезом эритроцитов и мелкоочаговыми кровоизлияниями в тканях. Очевидно, что при высокой

концентрации варнерина, имеет место цитотоксический эффект с цитолизом клеток и разрушением сарколеммы мышечных волокон. Мышечная ткань во многих участках отечна, ее поперечнополосатые волокна теряют характерную исчерченность. Правильность расположения последних значительно нарушается, возникают криво идущие мионы. Формируются также отдельные пласты сегрегированных симпластов без какой-либо их структуризации (рисунок 67).

Капсула вокруг имплантата фактически представляет собой грануляционную ткань с большим содержанием различных клеточных элементов (лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и др.). Снаружи от нее в несколько слоев располагаются отечные и значительно измененные мышечные волокна без каких-либо признаков их заместительной регенерации (рисунок 68).

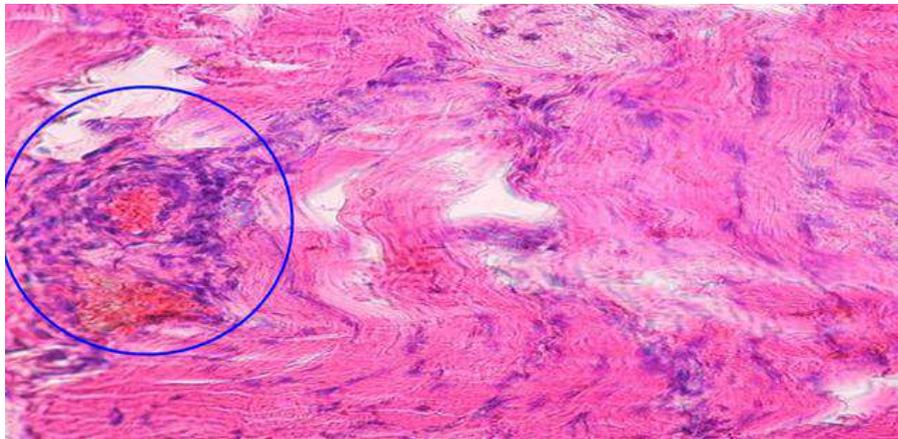


Рисунок 67 - Дистрофически измененные мышечные волокна, стаз крови в сосудах, лейкоцитарная инфильтрация тканей, мелкие кровоизлияния (взято в окружность). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 600$

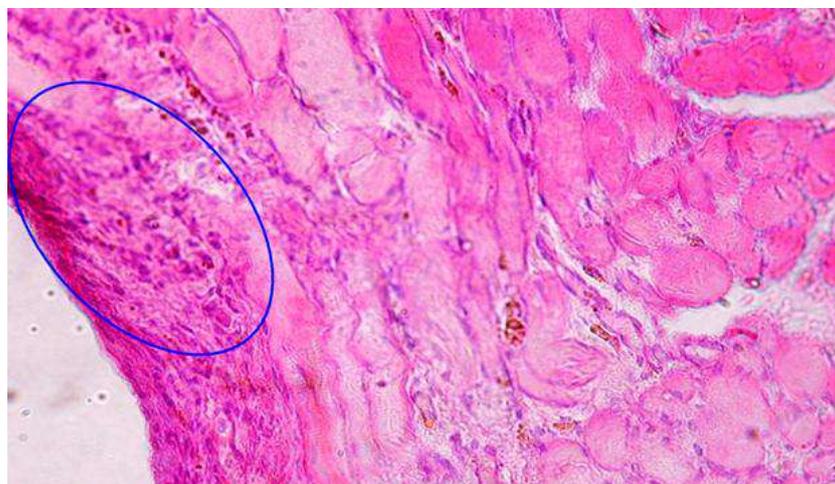


Рисунок 68 - Формирующаяся капсула у крыс 4-й группы вокруг имплантата  $TiO_2$  *нано*/варнерин **120** мг/мл с наличием лейкоцитарной инфильтрации ее и близлежащих к ней дистрофически измененных мышечных волокон (взято в окружность). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$

В работах Коробова В.П. и соавт. (2003 – 2011г.) показано, что варнерин обладает мощным антибактериальным эффектом. Подобный эффект, по мнению ряда авторов, занимающихся изучением механизмов действия на клеточную мембрану низкомолекулярных пептидов, связан с внедрением этих белков в липидный матрикс наружных клеточных мембран с формированием в них пор и нерегулируемых каналов, вызывающих гибель клеток [106]. В первую очередь, пептиды действуют именно на липидный слой клеточных мембран, являющихся доминирующим их компонентом. В настоящее время одновременно доказано, что низкомолекулярные пептиды могут разрушать и клеточные мембраны млекопитающих, в частности, эритроцитов и сперматозоидов ([http // www. tiensmed.ru/peptidesvoistva - 18d. html](http://www.tiensmed.ru/peptidesvoistva-18d.html)). Следовательно, выявленные функциональные и структурные нарушения при внутримышечном введении  $TiO_2$  *нано*/варнерин **120** мг/мл, объединяясь друг с другом в единую последовательность, свидетельствовали о дозозависимом токсическом эффекте данных образцов, нарушающим жизнедеятельность и адаптационные возможности особей 4-й группы.

Принципиально иные результаты были получены при уменьшении дозы варнерина до **60** мг/мл. На 28-е сутки вокруг имплантата была уже полностью сформирована соединительнотканная капсула, хотя и менее широкая, чем в 1-й и 3-й группах. Сразу за ней выявляется завершённый процесс дистрофических изменений мышечных волокон с образованием на их месте рыхлой соединительной ткани. Глубже располагается уже совершенно неизменная мышечная ткань с ориентированно расположенными поперечнополосатыми волокнами и узкими прослойками эндомизия. Все это свидетельствует о стимулирующем – адаптогенном влиянии варнерина 60 мг/мл на регенерацию структурных компонентов мышечной ткани. Очевидно, что низкомолекулярный пептид – варнерин в подобранной концентрации способствовал оптимизации защитно-приспособительных механизмов, определил нормергический характер воспаления с минимально выраженной альтерацией и обеспечил к концу 1-го месяца смещение локального воспалительного процесса в сторону саногенеза (рисунок 69).

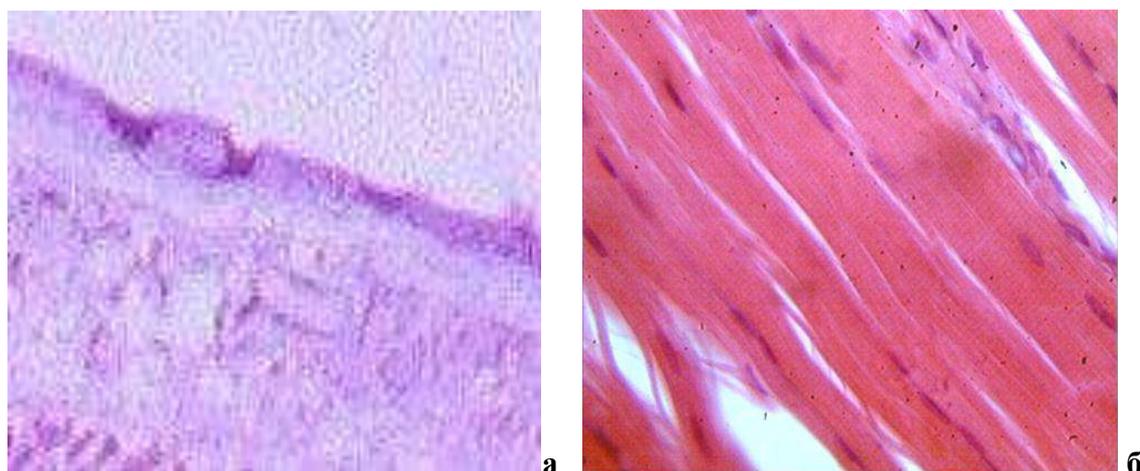


Рисунок 69 - 5-я группа крыс: а) сформированная соединительнотканная капсула вокруг имплантата; б) нормальное строение мышечной ткани. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$

Изучение изменений в мышечной ткани при использовании образцов  $TiO_2$  *нано*/варнерин 30 мг/мл (6-я группа грызунов) свидетельствует о более низком эффекте защиты тканей от повреждения по отношению к вышеописанному случаю. Реакция тканей была близка к гиперергическому типу – адекватному по качеству, но недостаточному по количеству. Бедренная мышца, в целом, к 28-м суткам оказывается восстановленной, хотя, в ее отдельных поперечнополосатых волокнах имеются еще небольшие участки просветления саркоплазмы, свидетельствующие о нарушении числа и расположения в ней миофибрилл (рисунок 70).

Однако целостность волокон не утрачена. Снижение концентрации варнерина до 30 мг/мл, на наш взгляд, больше повлияло на внутрисистемный процесс морфологической адаптации тканей, с ограничением значительного вовлечения провоспалительных факторов в биотоп с введенным имплантом. Это увеличивало потенциал защитных механизмов, но не обеспечивало их абсолютную эффективность.

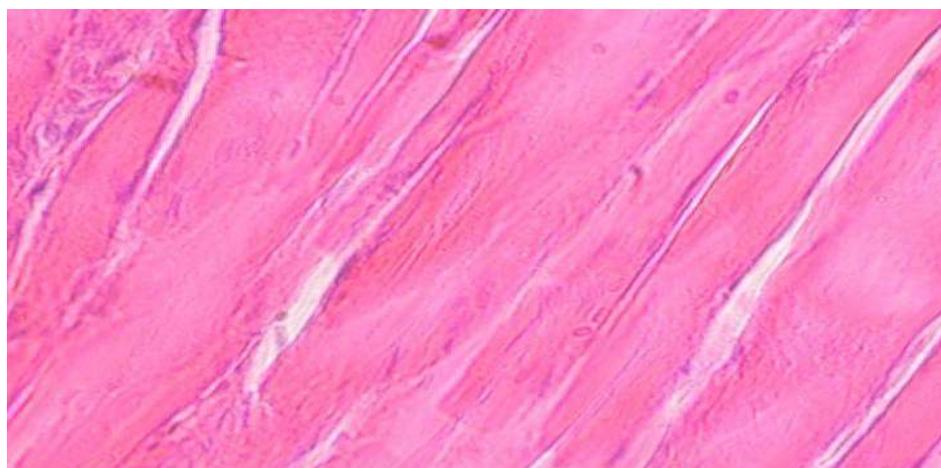


Рисунок 70 - 6-я группа крыс: поперечнополосатые волокна имеющие небольшие участки просветления саркоплазмы. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$

Таким образом, проведенные исследования показали, что реакция тканей на различные виды имплантатов не являлась однотипной. Дистрофические изменения мышечных волокон, хотя и установлены в 5-ти из 6-ти групп, но степень деструкции, как и площадь распространения дефекта тканей, везде была различной. Наиболее благоприятным оказалось покрытие имплантатов варнерином 60, оказывающим выраженный протективный эффект и, очевидно, обладающий стимулирующими регенеративными свойствами, которые так необходимы для обеспечения клеточно-молекулярной однотипности тканей и восстановления гомеостаза организма в целом.

### **3.3.7 Изменения лейкоцитарной формулы и абсолютных показателей лейкоцитов крови конвенциональных самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана с характеристикой морфологических нарушений в различных органах и тканях у крыс 4-й группы**

Принято считать, что кровь обладает исключительной особенностью –объединять работу многих физиологических систем и чутко реагировать на любые отклонения в гомеостазе организма. Появляющиеся изменения, как правило, рассматриваются в неразрывном единстве с реакцией крови, в целом. Вместе с тем, количественный, качественный ее состав, кинетика кровообразования, кроверазрушения являются важнейшими показателями качества работы самой системы крови. В контексте сказанного, естественно, возникают вопросы о стабильности сопряженных процессов, а также в каких диапазонах варьируют значения нормального, защитно-приспособительного и патологического кроветворения.

После анализа особенностей реагирования на имплантирование образцов половозрелых крыс различных групп и структурных изменений в их мышечной ткани, не оставалось сомнения в том, что, именно установленные функциональные и морфологические сдвиги, детерминировали гематологический ответ *Rats outbreds albus* на инвазивное вмешательство. Первоначально, оценивая данные **лейкограммы** контрольных животных, мы убедились, что ее результаты на момент выведения конвенциональных самцов из опыта (28-е сутки), стали, практически, формализованным отображением значений относительного и абсолютного содержания лейкоцитов в исходном фоне (таблица 22).

Таблица 22 - Показатели лейкоцитов периферической крови крыс в исходном фоне и на 28-й день эксперимента (1-я группа)

Показатели	Лейкоцитарная формула и абсолютные
------------	------------------------------------

периферической крови	показатели лейкоцитов крови ( $10^3/\text{мкл}$ ):	
	в исходном фоне, M±m	на <b>28-е</b> сутки опыта, M±m
Кол-во лейкоцитов	10,40±0,94	9,28±0,74
эозинофилы, %	2,89±0,37	3,33±0,61
эозинофилы, абс.	0,30±0,05	0,29±0,05
п/я нейтрофилы, %	0,22±0,16	0,00±0,00
п/я нейтрофилы, абс.	0,30±0,21	0,00±0,00
с/я нейтрофилы, %	25,67±1,94	25,00±2,82
с/я нейтрофилы, абс.	2,64±0,25	2,38±0,37
лимфоциты, %	66,55±1,71	65,56±2,35
лимфоциты, абс.	6,93±0,67	6,05±0,50
моноциты, %	4,67±0,47	5,78±0,52
моноциты, абс.	0,49±0,07	0,53±0,06

Следовательно, стабильность показателей жизнедеятельности особей 1-й группы с завершённой заместительной регенерацией мышц соединительной тканью в зоне введения медицинского стекла, при сохраняющихся здесь понятно, так как на перепрограммирование синтеза белков при разрушении высококонсервативных гистологических образований, ответственных за формирование структурного следа долговременной адаптации [142] в мышечном биотопе, требуется больше времени. Вместе с тем, возникла уверенность в том, что отбор контрольных животных был осуществлён корректно, а инвазивное вмешательство не повлияло на фенотипические проявления реактивности этих крыс, сохранив их биоценотический уровень в «неприкосновенности». Это позволило в полной мере использовать их в качестве группы сравнения при анализе гематологических показателей у грызунов опытных групп.

Существенные изменения лейкоцитарной формулы и абсолютных показателей лейкоцитов периферической крови были выявлены у всех *Rats outbreeds albus* с экспериментальными образцами диоксида титана (таблица 23). Со 2-й по 4-ю, а также в 6-й группах отмечалось достоверное увеличение общего числа лейкоцитов. В количественном эквиваленте лейкоцитоз характеризовался как **незначительный** – в 3-й ( $13,22 \pm 0,75 \times 10^3/\text{мкл}$ ) и 6-й ( $13,19 \pm 0,68 \times 10^3/\text{мкл}$ ) группах, **умеренный** – во 2-й ( $16,81 \pm 1,56 \times 10^3/\text{мкл}$ ), **выраженный** – в 4-й ( $20,61 \pm 1,27 \times 10^3/\text{мкл}$ ) группах. Следует отметить, что в первых трех случаях при имплантировании образцов из  $TiO_2$ ,  $TiO_2$  *нано*,  $TiO_2$  *нано*/варнерина **30**, клеточный состав крови был представлен **лимфоцитарным профилем**. Однако под влиянием  $TiO_2$  *нано*/варнерина **120** произошли качественные изменения в показателях лейкограммы с формированием парциального лейкоцитоза и достоверным увеличением относительного и абсолютного числа всех видов «белых» клеток крови (таблица 23).

Высокая частота вторичных сдвигов в периферической крови во многом обусловлена уровнем синтеза основных молекулярных продуктов в клетках этой жидкой среды, а также от специализированного функционального потенциала доминирующих в ней лейкоцитов.

При анализе клеточного состава крови крыс 1-й и 2-й групп, было установлено, что парциальный лейкоцитоз у самцов с внутримышечным введением образцов из  $TiO_2$  связан с двукратным увеличением абсолютного количества эозинофилов ( $0,59 \pm 0,11$ ) и лимфоцитов ( $12,23 \pm 1,46$ ), относительно контроля ( $0,29 \pm 0,05$  и  $12,23 \pm 1,46$ , соответственно). Однако, выявленная прямая, умеренная, достоверная корреляционная зависимость между показателями общего числа лейкоцитов и эозинофилов ( $r = 0,670$ ;  $p = 0,0378$ ) не только указывала на причинно-следственную связь между ними, но и косвенно свидетельствовала о значительном вкладе эозинофильных гранулоцитов в патогенез морфологических изменений у животных 2-й группы

Показатели периферической крови	Лейкоцитарная формула и абсолютные показатели лейкоцитов крови в $10^3/\text{мкл}$ на 28-й день эксперимента; $M \pm m$					
	№ группы экспериментальных животных:					
	1 (стекло)	2 ( $TiO_2$ )	3 ( $TiO_2$ нано)	4 ( $TiO_2$ нано/варн.1 20)	5 ( $TiO_2$ нано/варн.6 0)	6 ( $TiO_2$ нано/варн.3 0)
Кол-во лейкоцитов	$9,28 \pm 0,74$	$16,81 \pm 1,56$ *	$13,22 \pm 0,75$ *	$20,61 \pm 1,27$ *	$9,78 \pm 0,27^{**}$	$13,19 \pm 0,68^{**}$ **
базофилы, %	$0,33 \pm 0,18$	$0,38 \pm 0,40$	$0,25 \pm 0,17$	$0,64 \pm 0,26$	$0,00 \pm 0,00^{**}$	$0,00 \pm 0,00^{**}$
базофилы, абс.	$0,24 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,51$	$0,32 \pm 0,23$	$1,36 \pm 0,51^*$	$0,00 \pm 0,00^{**}$	$0,00 \pm 0,00^{**}$
эозинофилы, %	$3,33 \pm 0,61$	$3,50 \pm 0,61$	$3,00 \pm 0,49$	$7,09 \pm 0,92^*$	$2,60 \pm 0,32^{**}$	$2,89 \pm 0,65^{**}$
эозинофилы, абс.	$0,29 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,11^*$	$0,39 \pm 0,07$	$1,40 \pm 0,15^*$	$0,25 \pm 0,03^{**}$	$0,38 \pm 0,09^{**}$
юные нейтрофилы, %	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,82 \pm 0,34^*$	$0,00 \pm 0,00^{**}$	$0,00 \pm 0,00^{**}$
юные нейтрофилы, абс.	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,20 \pm 0,08^*$	$0,00 \pm 0,00^{**}$	$0,00 \pm 0,00^{**}$
п/я нейтрофилы, %	$0,00 \pm 0,00$	$0,25 \pm 0,17$	$0,25 \pm 0,17$	$2,45 \pm 0,17^*$	$0,20 \pm 0,14^{**}$	$0,33 \pm 0,18^{**}$

<b>п/я нейтрофилы, абс.</b>	0,00±0,00	0,04±0,03	0,04±0,03	0,51±0,05*	0,02±0,01**	0,04±0,02**
<b>с/я нейтрофилы, %</b>	25,00±2,82	20,13±2,41	17,63±2,08*	22,64±1,29	17,40±1,14**	18,44±2,88
<b>с/я нейтрофилы, абс.</b>	2,38±0,37	3,24±0,27	2,36±0,33	4,64±0,36*	1,70±0,11**	2,44±0,11**
<b>ИЯС:</b>	0,00±0,00	0,01±0,01	0,01±0,01	0,15±0,02*	0,01±0,01**	0,02±0,01**
<b>лимфоциты, %</b>	65,56±2,35	71,75±2,31	71,88±2,57	60,91±1,71	73,00±1,70**	71,56±2,68**
<b>лимфоциты, абс.</b>	6,05±0,50	12,23±1,46*	9,49±0,60*	12,57±0,88*	7,12±0,19**	9,42±0,59**
<b>моноциты, %</b>	5,78±0,52	4,00±0,73	7,00±0,81	5,45±0,59	6,80±1,15	6,78±0,91
<b>моноциты, абс.</b>	0,53±0,06	0,65±0,12	0,92±0,10*	1,14±0,16*	0,68±0,13**	0,89±0,13*

Таблица 23 - Показатели содержания лейкоцитов периферической крови у **кон**

**венциональных крыс-самцов** контрольной группы и животных экспериментальных групп в возрасте 3-х – 3,5 месяцев

**Примечание:** **M±m\*** – достоверные различия с показателями крыс 1-ой (контрольной) группы; **M±m\*\*** – достоверные различия с показателями самцов 4-ой группы,  $p < 0,05$

. Взаимодействие рецепторов эозинофилов с гуморальными провоспалительными факторами в зоне оперативного вмешательства, очевидно, приводило к возбуждению этих клеток с последующим экзоцитозом их катионных белковых молекул, обладающих высоким повреждающим потенциалом [96]. Эозинофильный лейкоцитоз способствовал накоплению этих клеток в тканях. Известно, что зрелые эозинофилы циркулируют в кровотоке от 4-х до 12 часов, а в тканях функционируют до 12-ти суток [154].

Местная эозинофильная инфильтрация – важный атрибут воспаления тканей, в процессе которого катионные пептиды могут наносить серьезный цитолитический «удар», способствуя расширению зоны вторичной воспалительной альтерации. Возможно поэтому, во 2-й группе самцов с имплантированным образцом из  $TiO_2$  к моменту вывода их из опыта (28-е сутки) обнаруживали дистрофические изменения **в ряде мионов** с дезинтеграцией в них миофибрилл (рисунок 65).

Вместе с тем, разнонаправленные эффекты эозинофилов не ограничиваются только цитотоксическим действием на клетки. Сорбируя, расщепляя гистамин, брадикинин и др. провоспалительные медиаторы, эозинофильные гранулоциты в то же время участвуют в антиоксидантных реакциях [97]. Это повышает резистентность тканей к повреждению. Одновременно с эозинофилией, регистрируемый на 28-е сутки эксперимента абсолютный

лимфоцитоз у особей 2-й группы, на наш взгляд, отражал защитную реакцию крови. При этом лимфоциты, мигрирующие в ткани, в перспективе могут рассматриваться в качестве «доноров» пластического ресурса. Известно, что в результате лизиса кортизолчувствительных лимфоцитов под действием глюкокортикоидов коры надпочечников, организм снабжается легкоусвояемыми нуклеиновыми кислотами и аминокислотами, которые при необходимости используются в процессах клеточной пролиферации и заместительной регенерации консервативных морфологических образований [283]. С другой стороны, клетки лимфоидного ряда ответственны и за формирование механизмов иммунологической толерантности, обеспечивая тем самым инертность – «терпимость», по отношению к инородным структурам при формировании состоятельной, в конечном итоге, соединительнотканной капсулы.

Наиболее масштабные изменения лейкоцитарной формулы были выявлены в 4-й группе. Выраженный комбинированный лейкоцитоз с абсолютной и относительной базофилией, эозинофилией, абсолютной нейтрофилией и абсолютным лимфо-, моноцитозом (таблица 23) у крыс с имплантированным  $TiO_2$  нано/варнерином **120** мг/мл, свидетельствовал об интенсивной мобилизации у них защитно-приспособительных механизмов, значительно превышающих структурные и функциональные мощности животных всех других групп, вовлеченных в процесс адаптации после оперативного вмешательства. Учитывая гетерогенность клеточного состава крови, достоверное нарастание числа созревающих клеток постмитотического периода: юных  $(0,20 \pm 0,08 \times 10^3/\text{мкл})$ , палочкоядерных  $(0,51 \pm 0,05 \times 10^3/\text{мкл})$  нейтрофильных гранулоцитов, наличие регенеративного сдвига влево с увеличением индекса ядерного сдвига (ИЯС –  $0,15 \pm 0,02$ ) от 7,5 до 15 раз, относительно грызунов, введенных в материальное моделирование, правомерно было утверждать доминирование продуктивного компонента в патогенезе обнаруженных гематологических сдвигов. Продуктивные – истинные (миело-лимфопродуктивные) лейкоцитозы всегда связаны с усилением продукции лейкоцитов в костном мозге при непосредственной стимуляции его продуктами распада тканей, лейкопоэтинами, гормонами стресса и др. На основе применения корреляционного анализа: оценки силы, направления, достоверности полученных его коэффициентов, удалось выявить факторные признаки, влияющие на результирующий признак (общий лейкоцитоз). Установленные прямые: сильная для сегментоядерных нейтрофилов ( $r = 0,766$ ;  $p = 0,0060$ ) и средняя для базофилов ( $r = 0,319$ ;  $p = 0,0497$ ), а также обратные средние – для лимфоцитов ( $r = -0,497$ ;  $p = 0,0297$ ) и моноцитов ( $r = -0,588$ ;  $p = 0,0470$ ) связи с общим количеством клеток «белой» крови в единице объема крови определили профиль эффекторных механизмов, связанных с функциями, прежде всего, гранулоцитов. Это не столько влияло на формирование выраженного лейкоцитоза, сколько, на наш взгляд, обусловило причины неэффективности адаптивных процессов при имплантировании образцов из  $TiO_2$  нано/варнерином **120** мг/мл,

нарушающих не только антигенный гомеостаз нелинейных крыс 4-й группы, но и клеточно-молекулярную однотипность их организма. В принципе было понятно, что в патогенез всех, ранее установленных у этих самцов структурных и функциональных нарушений, оказались вовлечены все этапы кроветворения, а именно: костномозговой, сосудистый и тканевой пулы лейкоцитов. Хронологически выстроенный метаболизм гемопоэтической ткани, и, последующую этапность преобразований в лейкоцитозе можно было бы представить в виде следующей схемы (рисунок 71).

После количественной оценки гематологических показателей периферической крови самцов с имплантированными образцами из  $TiO_2$  нано/варнерином 120 мг/мл, представлялось целесообразным объективно проанализировать особенности структурных изменений, сопровождающихся выраженным комбинированным лейкоцитозом (таблица 23). Анализ нарушений на тканевом, органном уровнях мог бы стать важным звеном в расшифровке системных функциональных и метаболических сдвигов. С этих позиций ранее описанная лейкоцитарная инфильтрация мышечной ткани у грызунов 4-й группы, наряду с частичным поражением тонкостенных кровеносных сосудов, развивающимся в них стазом крови, диапедезом эритроцитов и мелкоочаговыми кровоизлияниями (рисунок 72), не в полной мере раскрывали степень морфологических сдвигов и нуждались в дополнительном исследовательском компоненте. В частности, при изучении структурной организации тканей печени.

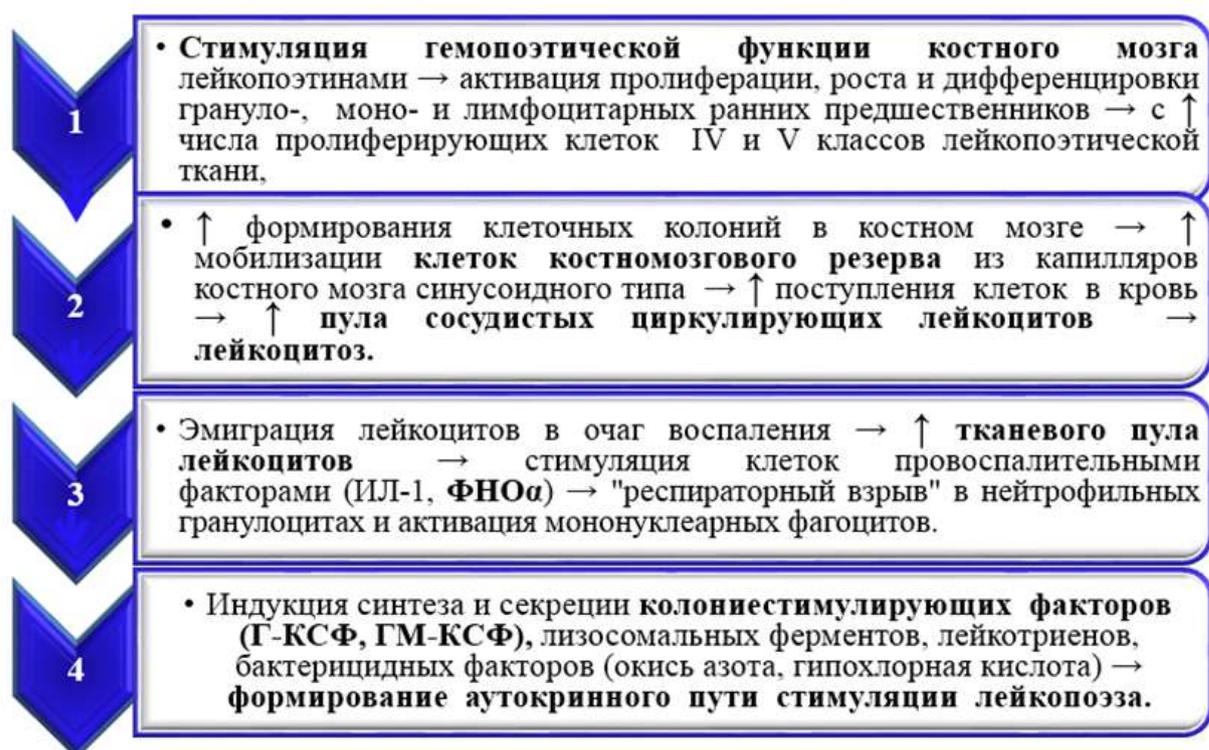


Рисунок 71 - Схема патогенеза аутокринной стимуляции лейкопоза у животных 4-й группы

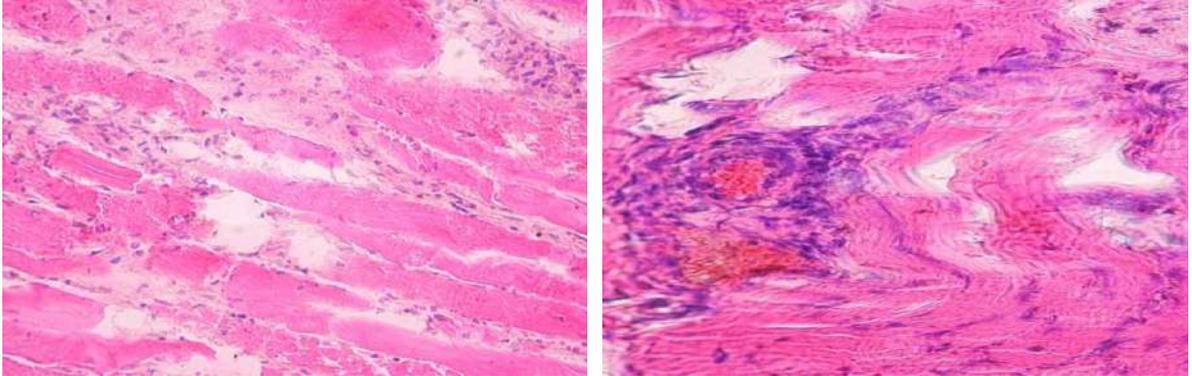


Рисунок 72 - Дистрофически измененные мышечные волокна, стаз крови в сосудах, лейкоцитарная инфильтрация тканей, мелкие кровоизлияния (крысы 4-й группы). Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 600$

Существенные изменения в паренхиме печени, нарушение органного кровотока и инфильтрация биотопа провоспалительными клетками стали закономерным отражением выраженных гематологических сдвигов у *Rats outbreds albus* 4-й группы.

Учитывая, что печень является центральным органом метаболических процессов, а также резервуаром крови, любые расстройства микроциркуляции в ней с поражением тонкостенных кровеносных сосудов, диapedезом эритроцитов, стазом крови и мелкоочаговыми кровоизлияниями в органе могут приводить к развитию тканевой гипоксии, способствовать дезинтеграции углеводного, белкового, жирового обменов в гепатоцитах, и, как результат, к сдвигам в биохимическом гомеостазе (рисунок 73а, б).

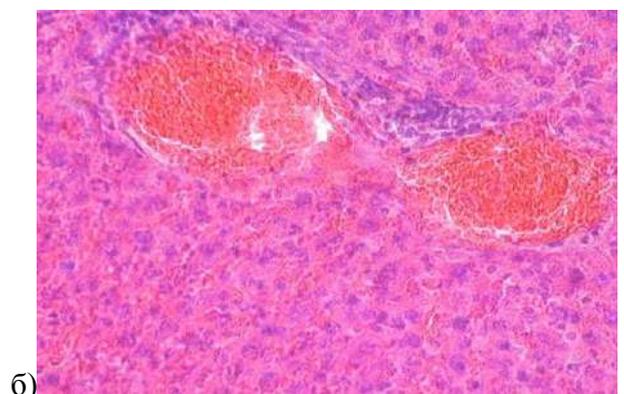
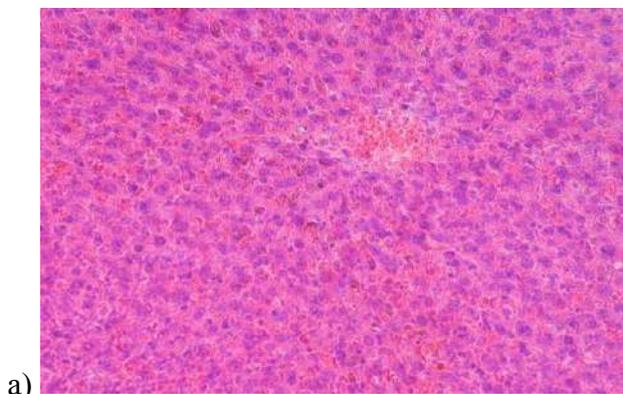


Рисунок 73 - а) диффузная лейкоцитарная инфильтрация паренхимы и переполнение сосудов печени кровью у животного 4-й группы; б) стаз крови в сосудах с периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией тканей. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ .

Явные морфологические изменения были обнаружены в **околоушных слюнных железах**. В просвете их кровеносных сосудов выявляли белый и красные тромбы, мелкие кровоизлияния, сопровождающиеся круглоклеточной инфильтрацией тканей. (рисунок 74а, б).

В **подчелюстных железах** (отдельных её зонах) обнаружены дистрофические нарушения конечных отделов, отечность и лейкоцитарная инфильтрация тканей, а также мелкие кровоизлияния с выпадением гемосидерина (рисунок 75а).

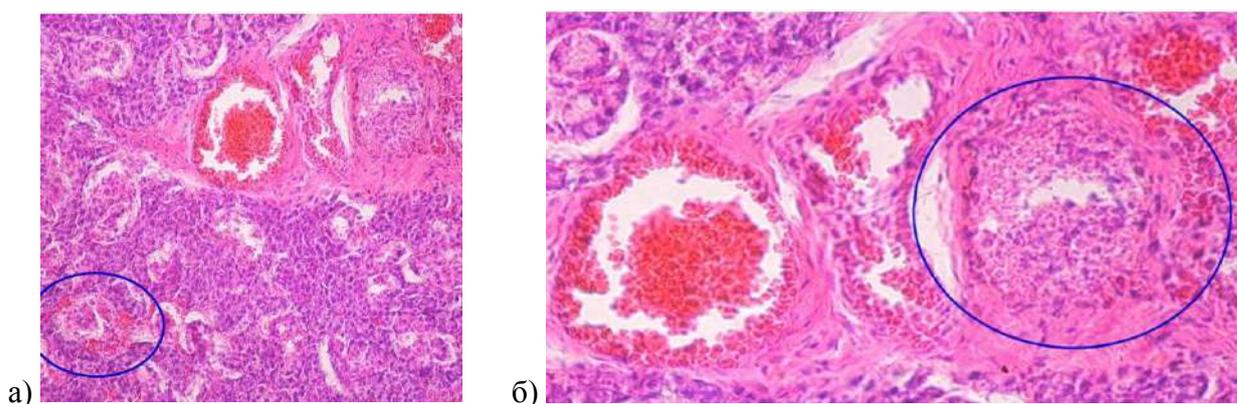


Рисунок 74 - а) околоушная железа с наличием красного и белого (взятого в окружность) тромбов в кровеносных сосудах, мелкими кровоизлияниями (взято в окружность) и круглоклеточной инфильтрацией тканей, 4-я группа. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 200$ ; б) Околоушная железа с компьютерным увеличением (4-я группа)

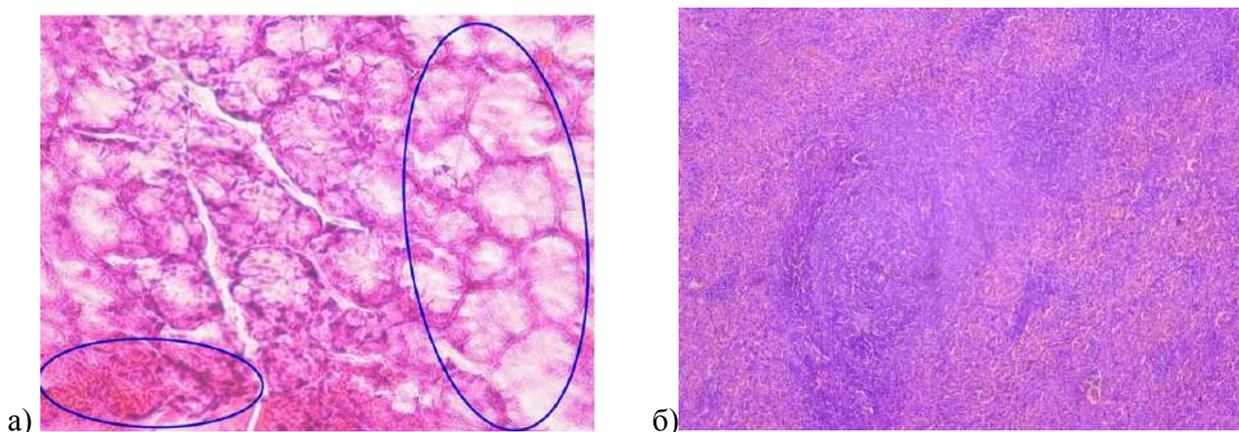


Рисунок 75 - а) подъязычная железа: кровоизлияние с выпадением гемосидерина, лейкоцитарной инфильтрацией и дистрофическими изменениями конечных отделов (взято в окружности), 4-я группа. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ . б) 4-я группа, селезенка: активизация лимфоидных узелков и переполнение стромы органа красными элементами крови. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 105$ .

Одновременно с этим изменения в **селезенке** сопровождались двойным процессом. С одной стороны, в ней были видны реактивные изменения лимфоидной ткани с явными признаками активизации лимфоидных узелков с хорошо развитыми центрами размножения, с другой, имелось повсеместное переполнение стромы органа красной кровью (рисунок 75б).

Следовательно, проведенные внутригрупповые гистологические исследования показали, что на 28-е сутки, к моменту выведения половозрелых крыс 4-й группы из эксперимента, в тканях еще сохранялись признаки воспаления, расстройства периферического кровообращения с органоспецифическими дистрофическими нарушениями. Спектр установленных стереотипных изменений свидетельствовал о доминировании альтеративного компонента в различных биотопах. При этом существенную роль в потенцировании повреждения клеток и неклеточных структур, как известно, играют биологически активные вещества (БАВ) с провоспалительным эффектом. Многие из них высвобождаются в очаге воспаления, в том числе из лейкоцитов, эмигрировавших в ткани из сосудистого русла. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что выявленные сдвиги в морфологическом гомеостазе у особей с имплантированными образцами из *TiO<sub>2</sub> нано*/варнерином **120** мг/мл, проходили на фоне выраженного лейкоцитоза с последующим перераспределением лейкоцитов между сосудистым и тканевым пулами.

Учитывая особенности лейкоцитарной формулы, факторные признаки (клетки крови) и резульативный признак (выраженный лейкоцитоз) у животных 4-й группы, а также, коррелирующий с ними спектр серьезных тканевых нарушений, мы сочли целесообразным проанализировать суммарное соотношение полинуклеарных лейкоцитов (базофильные, эозинофильные, нейтрофильные) с мононуклеарными формами (лимфоциты, моноциты) у всех грызунов, введенных в эксперимент (таблица 24, рисунок 76).

При анализе диапазона колебаний показателей периферической крови *Rats outbreeds albus* обращали на себя внимание количественные и качественные сдвиги в лейкограмме крыс с введенными образцами из *TiO<sub>2</sub> нано*/варнерином **120** мг/мл. В 4-й группе установлено двукратное увеличение суммы гранулоцитов ( $1379,75 \pm 240,36$ ) и агранулоцитов ( $6855,18 \pm 1346,14$ ) относительно таковых результатов в 1-й группе ( $676,31 \pm 184,99$  и  $3291,83 \pm 729,75$ , соответственно). Вместе с тем, суммарное отношение полинуклеарных к мононуклеарным лейкоцитам у контрольных и экспериментальных самцов свидетельствовало о межлинейных сдвигах в лейкоцитарной формуле. Если на долю базофильных, эозинофильных, нейтрофильных гранулоцитов у грызунов с имплантированным стеклом приходилось **2,26** доли агранулоцитов (лимфоциты, моноциты), то у особей **4-й** группы в указанном соотношении, произошло перераспределение в пользу полинуклеарных клеток – **1/1,69** (рисунок 76). Данный факт, вероятно, и определил своеобразие в патогенезе нарушений функционального и органо-тканевого гомеостаза у этих крыс.

Таблица 24 - Общее число лейкоцитов, суммарные показатели полинуклеарных, мононуклеарных клеток периферической крови крыс в исходном фоне и на 28-й день эксперимента (1 – 6 группы)

№ группы, условные обозначения имплантируемых образцов	Гематологические показатели крыс $\times 10^3/\text{мкл}$ ; $M \pm m$ :		
	общее число лейкоцитов	сумма полинуклеаров ( $\Sigma \Pi$ )	сумма мононуклеаров ( $\Sigma M$ )
<b>1</b> (стекло)	9,28±0,74	676,31±184,99	3291,83±729,75
<b>2</b> ( $TiO_2$ )	16,81±1,56 *	981,70±243,54	5817,81±1662,66
<b>3</b> ( $TiO_2$ нано)	13,22±0,75 *	705,19±185,71 **	5202,13±1177,99
<b>4</b> ( $TiO_2$ нано/варн. 120)	<b>20,61±1,27</b> *	<b>1379,75±240,36</b> *	<b>6855,18±1346,14</b> *
<b>5</b> ( $TiO_2$ нано/варн. 60)	9,78±0,27 **	492,65±113,93 **	3904,20±766,22
<b>6</b> ( $TiO_2$ нано/варн. 30)	13,19±0,68 ***	718,61±192,83 **	5157,22±1101,76

**Примечание:** \* – достоверные различия с показателями крыс 1-ой (контрольной) группы, \*\* - достоверные различия с показателями самцов 4-й группы,  $p < 0,05$ .

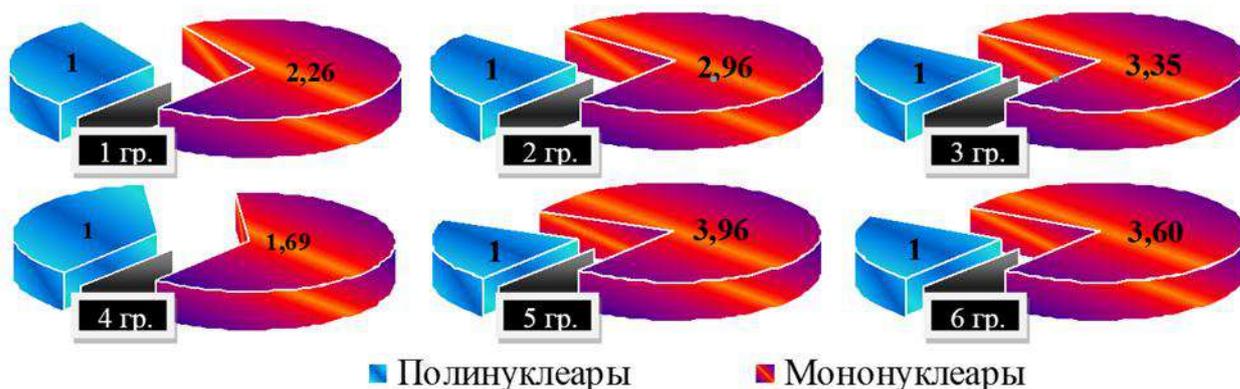


Рисунок 76 - Суммарное соотношение полинуклеарных и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у *Rats outbred albus* на 28-й день эксперимента (1 – 6 группы)

Миграция в очаг воспаления избыточного количества полиморфно-ядерных лейкоцитов с экзоцитозом БАВ увеличивает тканевую проницаемость → возникает расширение артериол и прекапиллярных сфинктеров → отек тканей с расстройством регионарного кровообращения → регуляторная дисфункция моноцитов, макрофагов → дисмодуляция активности ферментов

свертывающей и противосвертывающей систем крови, гранулоцито- и лимфопоэза → тромбоз микрососудов → капилляро-трофическая недостаточность → дискоординация изменения тонуса стенок сосудов микроциркуляторного русла с последующим прекращением тока крови и лимфы → стаз → гипоксия → дистрофические изменения клеток и неклеточных структур → усиление деструкции компонентов соединительной ткани → пролонгирование воспалительных реакций → торможение развития соединительно-тканной капсулы в зоне локального повреждения мышечной ткани с нарушением ангиогенеза → замедление заживления дефекта биотопа.

На наш взгляд, именно так можно было бы представить патогенез всех нарушений у самцов 4-й группы. Патогенез, в котором формировались сложные порочные круги, запускались механизмы, приводящие к саморазрушению организма. Патогенез, в котором доминировало вторичное повреждение, снижались адаптационные возможности и устойчивость клеток, тканей *Rats outbreeds albus* к образцу –  $TiO_2$  нано с избыточной концентрацией варнерина – **120** мг/мл.

При сравнении суммарных показателей полинуклеаров ( $981,70 \pm 243,54$ ) и мононуклеаров ( $5817,81 \pm 1662,66$ ) у грызунов 2-й группы с соответствующими пулами клеток крови контрольных крыс, достоверных различий установлено не было (таблица 24). В то же время, при оценке соотношений, рассматриваемые суммы коррелировали между собой: **1/2,26** – в 1-й, против **1/2,96** – во **2-й** группе (рисунок 76), на фоне общего лейкоцитоза ( $16,81 \pm 1,56$ ) у особей с введенным  $TiO_2$ . На наш взгляд, растянутая у них на неделю гипертермическая реакция (таблица 21), при нормальном ежедневном приросте в весе ( $2,70 \pm 0,13$ ; таблица 19), сохраняющиеся участки мышечной ткани с дистрофическими изменениями в миомах во многом зависели от особенностей реагирования клеток крови на имплантированный экспериментальный образец. Несмотря на то, что сумма агранулоцитов ( $5817,81 \pm 1662,66$ ) почти в **6** раз превышала соответствующий суммарный показатель гранулоцитов –  $981,70 \pm 243,54$  (таблица 24), тем не менее функционального потенциала лимфоцитов ( $12,23 \pm 1,46$ ; таблица 23) без достаточного количества моноцитов крови, очевидно, было недостаточно, чтобы достичь конечной эффективности развития протективных механизмов для получения абсолютного результата биосовместимости тканей животных с введенным им  $TiO_2$ .

Принципиально иные данные получены в ходе анализа лейкоцитарной формулы у конвенциональных крыс 3-й и 6-й групп. При незначительном у них лейкоцитозе ( $13,22 \pm 0,75$  и  $13,19 \pm 0,68$ , соответственно, таблица 24), абсолютном лимфо-моноцитозе (таблица 23) к 28-м суткам экспериментального наблюдения, суммарные соотношения поли- и мононуклеаров свидетельствовали о доминировании последних: **1/3,35** – у самцов с  $TiO_2$  нано, **1/3,60** – у особей с введенными образцами из  $TiO_2$  нано/варнерином **30** мг/мл (рисунок 76). Безусловно, что

сопряжение численной популяции с функциональной активностью лимфоцитов и моноцитов сосудистого пула создавали оптимальные условия для: затухания процессов альтерации и экссудации в зоне локального воспаления, течения пролиферативных процессов, замещения поврежденных мышечных волокон соединительной ткани. Об этом свидетельствовали представленные ранее данные о структурно-функциональной адаптации *Rats outbreeds albus* к имплантированным образцам: *TiO<sub>2</sub> нано* и *TiO<sub>2</sub> нано/варнерином 30* мг/мл.

Наконец, примером адекватного реагирования на введенный в мышцу образец, стал комплекс нормергических реакций у крыс 5-й группы, чей «лейкоцитарный профиль» периферической крови был представлен лимфоцитами. Несмотря на то, что количество лейкоцитов ( $9,78 \pm 0,27$ ) у них не отличалось от общего числа «белых» клеток крови в контроле ( $9,28 \pm 0,74$ ), тем не менее, самцы с *TiO<sub>2</sub> нано/ варнерином 60* мг/мл имели наиболее высокие межгрупповые результаты относительного и абсолютного содержания лимфоцитов ( $73,00 \pm 1,70\%$ ;  $7,12 \pm 0,19 \times 10^3$ /мкл, таблица 23), а также самые низкие значения нейтрофильных гранулоцитов ( $17,40 \pm 1,14\%$ ;  $1,70 \pm 0,11 \times 10^3$ /мкл, таблица 23). В итоге, самый высокий показатель суммарного соотношения полинуклеаров к моноклеарам (в пользу последних) – **1/3,96** (рисунок 76), выявил факторные признаки, способствующие нормализации всех параметров периферической крови у животных 5-й группы к концу экспериментального наблюдения. Следовательно, наличие структурного следа долговременной адаптации в мышечном биотопе; полностью сформированная соединительнотканная капсула; завершенный процесс дистрофических изменений мышечных волокон с образованием на их месте рыхлой соединительной ткани (рисунок 69); восстановленный функциональный гомеостаз к 28-му дню опыта с наиболее высоким межгрупповым средним значением массы тела – **415,20 ± 2,11** г., против **352,2 ± 2%**, г у самцов категории *Sprague Dawley* в 12 недель [1]; непродолжительный лихорадочный период после оперативного вмешательства с нормализацией процессов терморегуляции к 3-м суткам и «лимфоцитарный профиль» периферической крови обеспечили в совокупности повышение «экологического» статуса *Rats outbreeds albus* 5-й группы и приблизили их к стандартам, характерным для линейных крыс *SD*, свободных от патогенной флоры (таблица 15).

Таким образом, установленные особенности клеточного состава периферической крови конвенциональных контрольных и опытных самцов, а также выявленная база корреляционных зависимостей между факторными признаками, позволили предположить, в каких именно диапазонах варьировали значения нормального, защитно-приспособительного и патологического кроветворения.

Параметры жизнедеятельности, структурного гомеостаза, сопоставимые межгрупповые показатели лейкоцитарной формулы у крыс 1-й и 5-й групп, свидетельствовали об адекватном реагировании этих особей на внешнее влияние, в результате которого происходило активное,

быстрое восстановление сопряженных процессов гемопоза с переходом работы системы крови в зону гомеостатической (**нормальной**) регуляции.

Сохраняющиеся, более или менее выраженные, сдвиги в морфологическом гомеостазе у животных 2-й, 3-й, а также 6-й групп стали основными факторами, влияющими на процессы кроветворения. Внутрисистемная регуляция количественного, качественного состава крови, кинетика кроветворения, кроверазрушения обеспечивала биологически целесообразную мобильность, стабильность протективных механизмов, реализуемых гемопоэтическими клетками. В итоге, был определен диапазон показателей, в рамках которого функционировали **защитно-приспособительные** процессы в системе крови.

Изменения в структурно-функциональном гомеостазе, устойчивые отклонения параметров лейкоцитарной формулы у *Rats outbreeds albus* 4-й группы, косвенно, свидетельствовали о расстройстве регуляции гемопоза. Адаптационные возможности этих животных, оказались недостаточными, чтобы скомпенсировать сдвиги, возникшие на органно-тканевом уровне после экзогенного воздействия. Патогенез нарушений, в котором доминировало вторичное повреждение, предопределил переход работы самой системы крови на **патологический** уровень кроветворения у крыс при имплантировании образцов *TiO<sub>2</sub> нано* с избыточной концентрацией дозы варнерина – **120** мг/мл.

### **3.3.8 Эритроцитарные показатели и индексы у половозрелых крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и экспериментальных образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и обработкой пептидом варнерином**

Расстройства кровообращения в региональном (органном) и микроциркуляторном русле, внутрисосудистое образование сгустков крови, неизбежно способствуют развитию гистотоксической гипоксии с нарушением утилизации кислорода клетками. Повторяющиеся неблагоприятные воздействия вызывают хроническую перегрузку защитно-приспособительных, компенсаторных реакций, снижающих адаптационные возможности и устойчивость организма к патогенам.

Система гемопоза, как уже было рассмотрено ранее, не только мгновенно реагирует на любые экзогенные воздействия, а также эндогенные сдвиги, но и очень быстро, биологически целесообразно восстанавливает баланс сопряженных процессов внутри себя. Такой «активный

консерватизм» кроветворения, необходим для поддержания внутренней среды организма и обеспечения его структурно-функциональной целостности.

Известно, что лимфо-макрофагальная система и гранулоциты крови в ходе формирования адаптационных механизмов при действии повреждающих факторов начинают продуцировать значительное количество цитокинов, которые в определенный отрезок времени необходимы для осуществления протективных реакций. Интерлейкины (IL) осуществляют взаимосвязь между главными регулирующими системами – нервной, эндокринной и иммунной, с целью вовлечения их в общую стратегию защиты организма, включая и систему крови со стимуляцией всех ростков гемопоэза [197; 228].

Учитывая особенности изменений лейкоцитарной формулы, характер нарушений морфологического гомеостаза у самцов 4-й группы, а также выявленный у них цитолитический синдром, важно было проанализировать эритроцитарные показатели и эритроцитарные индексы у них в сопоставлении с результатами, полученными в контрольной, а также в 5 и 6-й группах.

При оценке содержания гемоглобина (**Hb**) и эритроцитов (**RBC**) в единице объема крови у животных с имплантированным  $TiO_2$  нано с варнерином **120** мг/мл, были обнаружены достоверные различия в количественных значениях общего числа **RBC**, относительно крыс с введенным медицинским стеклом (таблица 25).

Таблица 25 - Эритроцитарные показатели и индексы у половозрелых крыс-самцов при имплантации им медицинского стекла и экспериментальных образцов диоксида титана нано с обработкой пептидом варнерином 120, 60, 30 мг/мл

Эритроци- тарные показатели и индексы	№ группы, условные обозначения имплантируемых образцов			
	1 (стекло)	$TiO_2$ нано		
		4	5	6
		варнерин <b>120</b> мг/мл	варнерин <b>60</b> мг/мл	варнерин <b>30</b> мг/мл
<b>M±m</b>				
<b>RBC</b> , $\times 10^{12}/л$	6,90±0,23	10,31±0,45*	7,28±0,26**	8,00±0,12***
<b>Hb</b> , г/л	130,6±0,37	139,5±0,25	144,6±0,73	137,9±0,20

<b>Ht</b> , %	39,74±1,26	41,65±1,17	40,09±1,05	41,71±0,67
<b>Ret</b> , %	2,56±0,16	4,09±0,28*	2,10±0,22**	2,28±0,18**
<b>MCH</b> , пг	18,96±0,23	13,75±0,59*	20,12±0,92**	17,25±0,19***
<b>MCHC</b> , г/дл	32,89±0,33	33,86±1,01	36,29±1,31*	33,06±0,09
<b>MCV</b> , фл	57,71±1,02	40,66±0,79*	55,46±1,80**	52,17±0,68***
<b>RDW</b> , %	16,03±0,23	21,21±1,23*	15,85±0,30**	17,48±0,23***

**Примечание:** **M±m\*** – достоверные различия с показателями крыс 1-й группы;  
**M±m\*\*** – достоверные различия с показателями самцов 4-й группы,  $p < 0,05$

Увеличение числа эритроцитов у грызунов 4-й группы до  $10,31 \pm 0,45 \times 10^{12}/л$ , что почти в 1,5 раза оказалось больше, чем в контроле ( $6,90 \pm 0,23 \times 10^{12}/л$ ), можно было расценивать как **эритроцитоз**. Здесь важно понимать, какие патогенетические факторы, наиболее вероятно могли бы привести к нарастанию количества клеток эритроидного ряда у опытных *Rats outbreds albus*. Все еще сохраняющийся у них к 28-м суткам достоверно значимый ретикулоцитоз ( $4,09 \pm 0,28\%$ ), не вызывал сомнения в том, что абсолютное увеличение эритроидных клеток, являлось следствием стимулированного эритропоэза.

Известно, что **абсолютный** эритроцитоз может быть обусловлен повышенной продукцией эритроцитов в костном мозге, избыточной выработкой эритропоэтина (в почках, печени, костном мозге), а также высокими концентрациями адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов. Среди наиболее вероятных причин симптоматических увеличений общего числа «красных» телец в сосудистом русле, можно было бы предположить гипоксию. Нельзя исключить также возникновение эритроцитоза вследствие патологического депонирования и сгущения крови. Эти причинно-следственные факторы, по-нашему мнению, в равной степени, могли бы быть внесены в схему патогенеза абсолютного эритроцитоза у самцов 4-й группы.

Учитывая, что содержание гемоглобина у животных контрольной и опытных групп оказалось сопоставимым, можно было полагать, что процесс гемоглобинообразования в созревающих клетках костного мозга не страдал. Вместе с тем, среднее содержание гемоглобина в эритроците (**MCH**) при имплантировании крысам *TiO<sub>2</sub> нано* с варнерином 120 мг/мл было достоверно меньше, чем у грызунов с введенным стеклом:  $13,75 \pm 0,59$  пг, против  $18,96 \pm 0,23$  пг – в 1-й группе. Однако, самостоятельного значения MCH не имеет и всегда соотносится со средним объемом эритроцита (**MCV**) и средней концентрацией гемоглобина в эритроците (**MCHC**). С учетом того, что результат **MCV** оказался аналогичен однонаправленному изменению **MCH**, то, согласно указанным эритроцитарным индексам, циркулирующие клетки эритроидного ряда у особей 4-й группы, можно было бы отнести к клеточным элементам с недостаточным содержанием гемоглобина и с небольшим

корпускулярным объемом, равным  $40,66 \pm 0,79$  фл, против  $57,71 \pm 1,02$  фл – в контроле. Более того, показатель распределения эритроцитов по объему (**RDW**), который определили у опытных *Rats outbreeds albus* ( $21,21 \pm 1,23\%$ ), также оказался достоверно ниже, чем **RDW** в 1-й группе ( $16,03 \pm 0,23\%$ ). Это свидетельствовало о вариабельности эритроцитов по корпускулярному объему. При этом разнонаправленные результаты **MCV** и **RDW** отражают степень выраженности анизоцитоза. Если объем эритроцитов меньше, чем в контроле, то такие эритроциты будут называться микроцитами. Вместе с тем, высокие значения **RDW** (выше, чем в контроле) подчеркивали имеющуюся гетерогенность объема клеток эритроидного ряда. Подобного рода картина может возникнуть при длительном дистрессе, интоксикациях, патологии с затяжным течением и др. [154].

Гематологический полиморфизм обнаружен у самцов 5 и 6-й групп с меньшими концентрациями низкомолекулярного пептида варнерина. Несмотря на сохраняющиеся незначительные количественные различия в показателях, характеризующих состояние сосудистого пула эритронов у животных 6-й группы, по отношению к контрольным крысам, обращали на себя внимание «улучшенные» качественные характеристики эритроцитов грызунов с введенным *TiO<sub>2</sub> нано* с варнерином **30** мг/мл. Общее количество эритроцитов у них уже было сопоставимо с «эталонным» значением, имеющимся в 5-й группе, при физиологическом %-ном содержании ретикулоцитов (таблица 27). Несколько сниженные параметры **MCH** ( $17,25 \pm 0,19$  пг) и **MCV** ( $52,17 \pm 0,68$  фл), при достоверном уменьшении показателя **RDW** ( $17,48 \pm 0,23\%$ ), по отношению к особям 4-й группы ( $21,21 \pm 1,23\%$ ), говорили в пользу нормализации процессов эритропоза и скомпенсированных первоначальных сдвигах в структурно-функциональном гомеостазе *Rats outbreeds albus* 6-й группы. Вместе с тем, сохраняющийся достоверный эритроцитоз у особей с имплантированным *TiO<sub>2</sub> нано* с варнерином **30** мг/мл ( $8,00 \pm 0,12 \times 10^{12}/л$ ), относительно контрольных крыс ( $6,90 \pm 0,23 \times 10^{12}/л$ ), возможно, был связан со стимулирующим влиянием низкомолекулярного пептида варнерина с минимальной его концентрацией на гемопозиндуцирующее микроокружение в костном мозге, а также опосредованным влиянием на гемопоз такого важного цитокина, как интерлейкин 2 (IL-2). Наш интерес к IL-2 был обусловлен не столько его возможностью вызывать продукцию интерферонов, **ГМ-КСФ** и **ФНО** (\*), сколько способностью этого цитокина влиять на пролиферацию Т-лимфоцитов и на функции эффекторов Т- и В-типов иммунного ответа.

Особо показательными оказались гематологические данные красной крови у конвенциональных крыс 5-й группы. Значения **RBC** и **Hb**, а также практически всех эритроцитарных индексов у этих особей, превзошли аналогичные результаты, имеющиеся у контрольных грызунов (таблица 25).

Таким образом, проведенный анализ эритроцитарных показателей и эритроцитарных индексов у половозрелых животных различных групп при имплантации им медицинского стекла и экспериментальных образцов диоксида титана с наноконструированной поверхностью и обработкой пептидом варнерином в различных концентрациях, свидетельствовал о сохранении всех тех тенденций, которые ранее были выявлены у *Rats outbreeds albus* при оценке изменений их морфологического и функционального гомеостаза в условиях материального моделирования. Проведенный анализ эритроцитарных показателей и индексов у конвенциональных самцов, свидетельствовал, что кровь, по сути своей, являлась интегрирующей, регулирующей системой, которая обеспечивала взаимодействие, взаимозависимость процессов кроветворения со всеми структурно-функциональными компонентами организма. Полученные внутригрупповые гематологические результаты, на наш взгляд, были взаимосвязаны и дублировались несколькими звеньями, а именно: количеством клеток крови, их переходом от преформированного состояния к активности, со способностью клеток воспринимать повреждающие молекулярные сигналы и одновременно формировать устойчивость к данным сигналам.

---

\* Мамаев, Н.Н. Гематология: руководство для врачей 2-е изд / Н.Н. Мамаев. – 2011. – с. 616 (стр. 21)

### **3.3.9 Экспрессия IL-2R $\alpha$ и TNF $\alpha$ R1 в саркоплазме мышечных волокон и лимфоидных узелках пейеровых бляшек при имплантации образцов диоксида титана с наноструктурированной поверхностью и обработкой варнерином 120, 60, 30 мг/мл**

В процессе повреждения мышечной ткани, в первую очередь, включаются в действие провоспалительные факторы, к которым относится ряд цитокинов. Основную роль здесь играют TNF $\alpha$  и ИЛ-1, синтезируемые различными тканевыми и гематогенными клеточными элементами. Активированные цитокинами эндотелиоциты тонкостенных сосудов, способствуют миграции в зону воспаления тканей лейкоцитов крови и синтезируют ИЛ-6, обеспечивающий в печени продукцию белков острой фазы. Одновременно дендроциты с

протеолитически расщепленными антигенами (которых при воспалении образуется большое количество) поступают во вторичные органы иммунитета – лимфоузлы, селезенку, пейеровы бляшки и др., где запускается развитие иммунного ответа. В этих органах после взаимодействия антиген-презентирующих клеток с Т-лимфоцитами инициируется синтез ИЛ-2 этими же Т-клетками, что необходимо для активации В- и самих Т-лимфоцитов.

Следует думать, что среди образующихся в зоне массивного повреждения тканей формируется немало эндогенных антигенов или даже потенциальных аллергенов либо белкового характера, либо являющихся белковосодержащими соединениями. И те, и другие имеют различное происхождение, связанное с разрушением клеток, неклеточных структур или как результат денатурации белковых молекул.

В результате, в органах иммунитета происходит синтез плазмочитами эффекторов адекватного гуморального ответа с образованием антигенспецифичных антител или аллергических пулов иммуноглобулинов с одновременной пролиферацией сенсibilизированных лимфоцитов и образованием ими комплексов. В случае нарушения адаптивного иммунного ответа с переключением его на иммунопатологический ответ (аллергический) под влиянием образующихся иммунных комплексов активируются медиаторы воспаления, относящиеся к биологически активным веществам. Развивается воспаление, повышается сосудистая проницаемость, отек тканей, тромбоз кровеносных сосудов, дистрофические изменения тканевых структур.

Подобные явления наблюдались нами при использовании варнерина 120 мг/мл с наноструктурированным диоксидом титана. При этом всё это сопровождалось выраженным лейкоцитозом, парциальной базофилией, эозинофилией, нейтрофилией с регенеративным сдвигом влево. Известно, что базофилы и эозинофилы являются ключевыми клетками в развитии аллергической реакции. Но для активации эозинофилов важное значение принадлежит ИЛ-5, который тормозит апоптоз этих гранулоцитов, усиливая тем самым патогенез аллергического воспаления [51]. Подтверждением сказанному являются длительно протекающие процессы (28 дней) дистрофических изменений мышечной ткани в зоне имплантации, значительное замедление формирования соединительнотканной капсулы вокруг образца с высокой экспрессией рецепторов к IL-2R $\alpha$  и TNF $\alpha$ R1 в мышечной ткани и в лимфоидных узелках пейеровых бляшек, о чем свидетельствовало их иммунопозитивное окрашивание (рисунок 77).

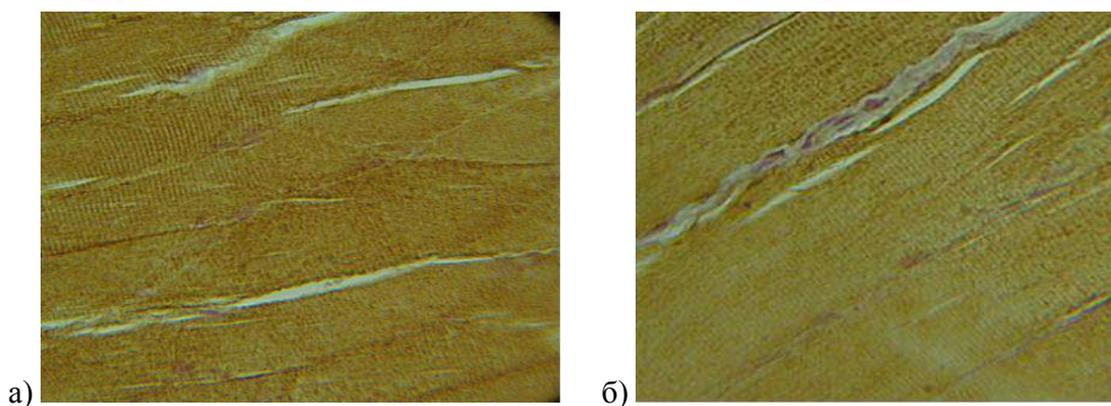


Рисунок 77 - а) выраженная экспрессия IL2Ra (+++) в саркоплазме мышечных волокон в зоне имплантации образца  $TiO_2$  *нано* с варнерином **30**; б) экспрессия IL2Ra (+) в саркоплазме мышечных волокон с  $TiO_2$  *нано* с варнерином 60 мг/мл. Ув.  $\times 400$

При введении имплантата в варнерином 60 мг/мл все процессы воспаления в мышечной ткани к 28-м суткам полностью заканчиваются и лимфоидные узелки пейеровых бляшек и мионы фактически не содержат экспрессируемых рецепторов к изучаемым цитокинам. Все показатели жизнедеятельности вернулись в зону гомеостатической регуляции, что подтверждается восстановлением структурно-функционального гомеостаза и наличием иммунонегативного окрашивания мышечной ткани и лимфоидных узелков пейеровых бляшек (рисунок 78).

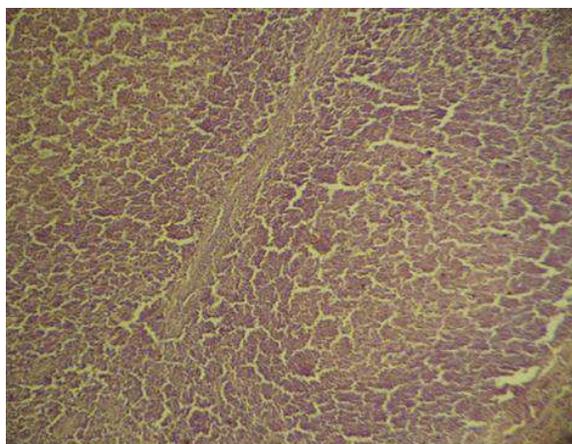


Рисунок 78 - Иммунонегативное окрашивание TNFaR1 в светлом центре узелка пейеровой бляшки тонкой кишки с в  $TiO_2$  *нано* с варнерином 60. Ув.  $\times 70$

В случае имплантации образцов с варнерином 30 мг/мл отмечалось лишь развитие адекватного иммунного ответа, несколько растянутого по времени, но без каких-либо признаков аллергии организма (рисунок 79).

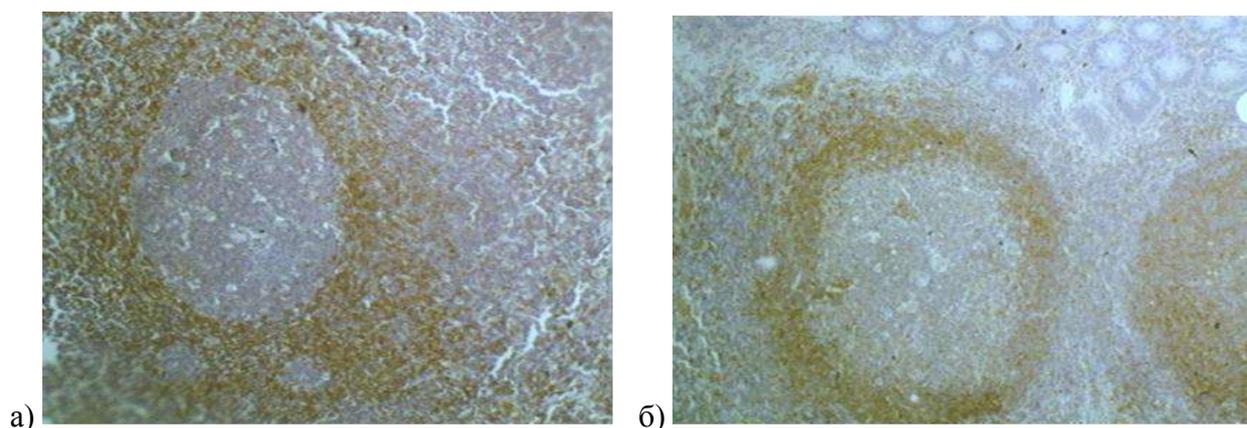


Рисунок 79 - а) выраженная экспрессия IL2Ra (++++) в цитоплазме лимфоцитов короны лимфоидных узелков пейеровой бляшки с *TiO<sub>2</sub> nano* с варнерином 120 мг/мл; б) умеренная экспрессия IL2Ra (++) с варнерином 30. Ув. × 150

Таким образом, исследования показывают, что оптимальным для организма является имплантация наноструктурированного диоксида титана с варнерином 60 мг/мл.

### 3.3.10 Уровень активности ферментов в сыворотке крови конвенциональных самцов при имплантации им медицинского стекла и вариантных образцов диоксида титана

Необходимость проанализировать уровень активности ферментов сыворотки крови была продиктована массивом функциональных и органо-тканевых нарушений у крыс 4-й группы. При определении этих биохимических тестов появляется значительно больше информации об активности патологического процесса, выраженности цитолитического синдрома, а также о локализации и глубине поражения биотопа.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), играя роль биокатализаторов, участвуют в общих для многих тканей реакциях обмена. АЛТ содержится в поперечнополосах мышц, печени, сердце и др. Самых высоких концентраций этот фермент достигает в печени. АСТ также широко представлена в тканях, прежде всего в сердце, печени, скелетной мускулатуре [154]. Этот специфический белок имеет два изофермента: митохондриальный и цитоплазматический (саркоплазматический для мышечных волокон). При сохраненном гомеостазе в сыворотке содержится только цитозольный изофермент.

При оценке содержания указанных ферментов в сыворотке крови у конвенциональных самцов 1 – 3, 5 и 6-й групп, была выявлена небольшая вариабельность в значениях АЛТ и АСТ (таблица 26). Диапазон колебаний первой составил:  $67,36 \pm 4,80$  –  $79,9 \pm 3,20$ , второй:  $44,92 \pm 2,88$  –  $55,43 \pm 4,99$ . Достоверных различий, при сравнении результатов их активности с данными исходного фона, установлено не было. Расчетный показатель коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) варьировал в пределах от 0,65 до 0,76. Следовательно, стабильные уровни

активности ферментов косвенно отражали сбалансированные процессы биосинтеза и высвобождения АЛТ и АСТ при обычном обновлении клеточных, а также неклеточных структур.

Существенным и закономерным звеном в патогенезе общих нарушений у грызунов 4-й группы стали высокие концентрации рассматриваемых специфических белков. У них было выявлено достоверное увеличение показателей АЛТ и АСТ по отношению к таковым значениям ферментов у остальных крыс введенных в эксперимент (таблица 26).

Таблица 26 - Уровень активности ферментов в сыворотке крови крыс в исходном фоне и на 28-е сутки экспериментального наблюдения

№ группы	Уровень активности ферментов, МЕ/л		Коэффициент де Ритиса: АСТ/АЛТ
	АЛТ, М±m	АСТ, М±m	
Исход. фон	68,28±3,01**	52,05±3,21**	0,76
1	74,22±3,69**	48,2±3,90**	0,65
2	79,9±3,20**	55,43±4,99**	0,69
3	72,8±6,16**	50,64±4,11**	0,69
4	114,86±6,08*	122,05±4,81*	1,06
5	67,71±2,81**	46,41±4,47**	0,68
6	67,36±4,80**	44,92±2,88**	0,67

**Примечание:** М±m\* – достоверные различия с показателями крыс 1-й (контрольной) группы; М±m\*\* – достоверные различия с показателями самцов 4-й группы,  $p < 0,05$ .

Коэффициента де Ритиса у особей с имплантированным  $TiO_2$  нано с варнерином **120** мг/мл превысил результаты этого коэффициента в других группах в 1,4 – 1,6 раза.

Известно, что при патологических процессах активность ферментов зависит от скорости высвобождения их из клеток, которая в свою очередь определяется быстротой и степенью разрушения биотопов. Нарастание активности АЛТ и реципрокное уменьшение коэффициент де Ритиса, свидетельствуют о преимущественном повреждении наружных мембран клеток и мышечных волокон, богатых этим белком. Это способствует быстрому выходу АЛТ во внеклеточное пространство и его поступление в кровеносное русло.

Одновременное увеличение содержания аспаратаминотрансферазы и коэффициента де Ритиса часто является следствием альтерации митохондрий различных клеток и мионов скелетной мускулатуры. При этом АСТ служит косвенной мерой обширности зоны поражения.

Наконец, степень подъема активности аминотрансфераз говорит о выраженности цитолитического синдрома [154].

Анализ ферментативной активности позволил понять взаимосвязь и взаимозависимость нарушений на клеточном, тканевом, органном уровнях у крыс 4-й группы. Дистрофические изменения в скелетной мускулатуре, некробиотические повреждения различных клеток эндомизия, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, отечность мышечных тканей с частичным разрушением тонкостенных кровеносных сосудов и диапедезом эритроцитов (рисунок 68) способствовали появлению дефектов, разрывов сарколеммы мышечных волокон, что безусловно являлось отражением развивающегося цитолитического синдрома.

Вторичное повреждение тканей при имплантировании образцов  $TiO_2$  *нано* с избыточной концентрацией варнерина **120** мг/мл вызывало у самцов причинно-следственные повреждения гепатоцитов (рисунок 73). Дистрофические и дегенеративные изменения в печени, диффузная лейкоцитарная инфильтрация паренхимы и переполнение сосудов печени кровью, наряду с остановкой в них крови, свидетельствовали о снижении эффективности процессов детоксикации печенью патогенных продуктов метаболизма с одновременным расстройством органного кровотока. При этом вероятно происходило торможение образования белков системы гемостаза, что приводило к гипокоагуляции белков крови с высокой вероятностью последующих кровоизлияний. В результате альтерации мембран гепатоцитов, естественно, в интерстиций и в кровь попадали молекулярные компоненты цитоплазмы, что обусловило развитие АЛТ- и АСТ-ферментемии.

Таким образом, у *Rats outbreeds albus* 4-й группы все симптомы, объединились в единый синдром цитолиза, характеризующийся значительным повышением проницаемости цитоплазматических мембран гепатоцитов, сарколемм мышечных волокон, в сочетании с дистрофией, некробиозом этих клеток и неклеточных структур, приводящих к расстройству метаболизма, дезорганизации ферментных систем с последующим их выходом во внеклеточное пространство. Поступление аминотрансфераз в кровотоки приводило к развитию ферментемии у особей 4-й группы. Все это, в конечном итоге, способствовало формированию разветвленной сети взаимопотенцирующих расстройств в органах и тканях у крыс с имплантированными образцами  $TiO_2$  *нано* с избыточной концентрацией варнерина **120** мг/мл.

### **3.3.11 Влияние поверхностной обработки экспериментальных образцов наноструктурированным диоксидом титана на процессы остеогенеза**

В настоящее время проблеме наноструктуризации поверхности конструкционного материала отводится все больше внимания, в связи с необходимостью улучшения его биосовместимости с

тканями, увеличения прочности и снижения числа послеоперационных осложнений [171, 138]. При этом сравнительных морфологических данных в вопросах регенерации костной ткани в литературе встречается крайне мало.

В наших исследованиях перед выведением морских свинок из эксперимента (14 недель после имплантации образцов) проводили осмотр тканей в зоне оперативного вмешательства. Макроскопически ни в одном случае воспалительных или иных изменений биотопа выявлено не было. При гистологическом анализе установлено, что реакция костной ткани на введенный титан ВТ-5Л (контроль) и наноструктурированный диоксид титана (опыт) была различной. В частности, в участках, близлежащих к месту введения контрольного образца, костная ткань, отличалась от интактной нарушением параллельной ориентации опоясывающих пластинок и большим содержанием тонкостенных капилляров в толще компактного слоя (рисунок 80). Связано это, очевидно с тем, что в ходе регенерации костной ткани, после периода ее деструкции и последующего развития в ней грануляционной ткани, сформировалась сосудистая сеть, частично сохранившаяся в компактной зоне кости до конца экспериментального исследования. Под слоем опоясывающих пластинок лежали единичные, пространственно не ориентированные формирующиеся остеоны с малым числом циркулярно расположенных костных пластинок (рисунок 81). Губчатое вещество, как правило, содержало костный мозг. Костные балки были либо утолщенными, либо мало измененными.

В ячейках заметными являлись процессы гемопоэза, где содержались адипоциты, тонкостенные сосуды и стромальная ретикулярная ткань (рисунок 82). Однако в ряде участков ячейки были заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью с тонкостенными сосудами. В подобных структурах кроветворения не выявлялось.

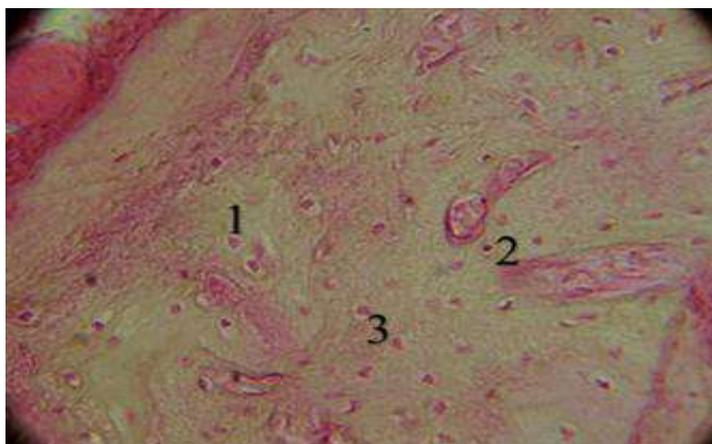


Рисунок 80 - Компактная костная ткань (1, 3), содержащая тонкостенные сосуды (2), в зоне имплантации титана ВТ-5Л. Окраска по ван Гизону. Ув.×300

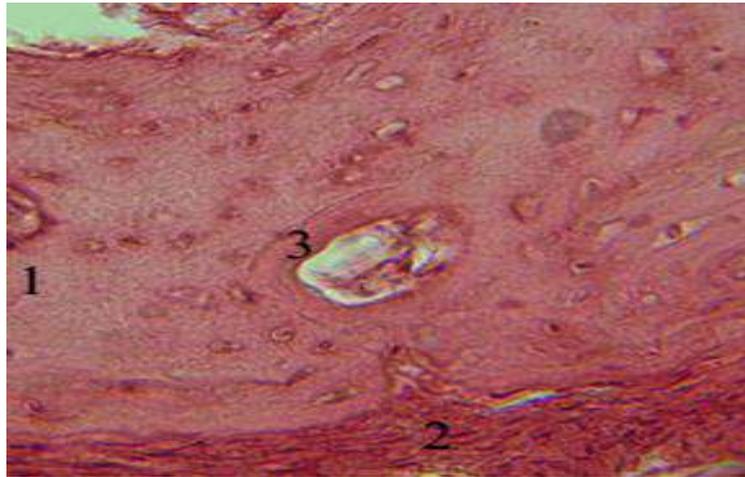


Рисунок 81 - Начальная стадия формирования остеона (3) в участке компактной кости (1), неправильно ориентированные костные пластинки под надкостницей (2) после имплантации титана BT-5Л. Окраска по ван Гизону. Ув.×300

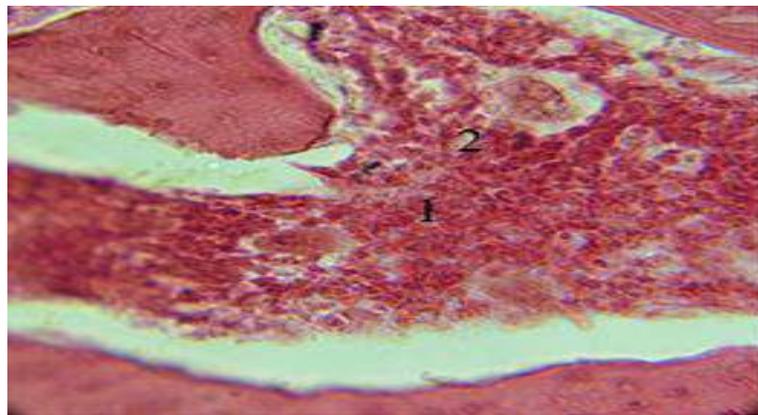


Рисунок 82 - Костный мозг в ячейке губчатой части кости (1) с большим содержанием мегакариоцитов (2) и макрофагов через 14 недель. Окраска по ван Гизону. Ув.×600

При имплантировании образцов из наноструктурированного диоксида титана костная ткань в зоне операции также имела нарушенное расположение наружных костных пластинок. Тем не менее, формирование остеонов в ней происходит более активно что выразалось большим количеством костных пластинок вокруг кровеносных сосудов (рисунок 83).

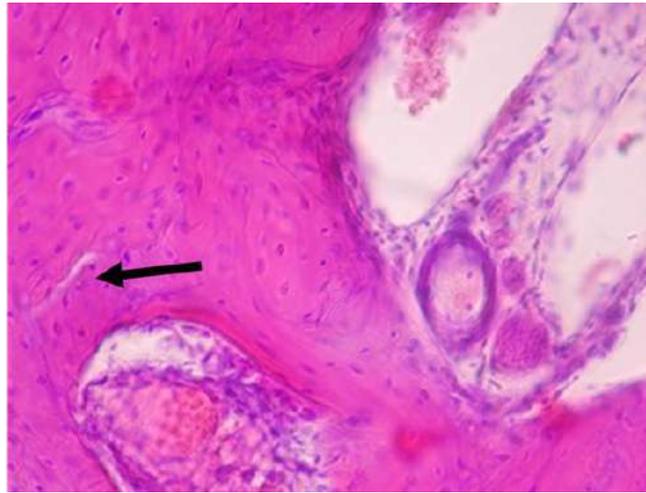


Рисунок 83 - Более развитое образование остеон в компактной части кости (указано стрелочкой) при имплантации наноструктурированного диоксида титана. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.×600

Значительная их часть оказалась более зрелой. Губчатое вещество отличалось утолщенными трабекулами, между которыми располагалась слаборазвитая кроветворная ткань (рисунок 84).

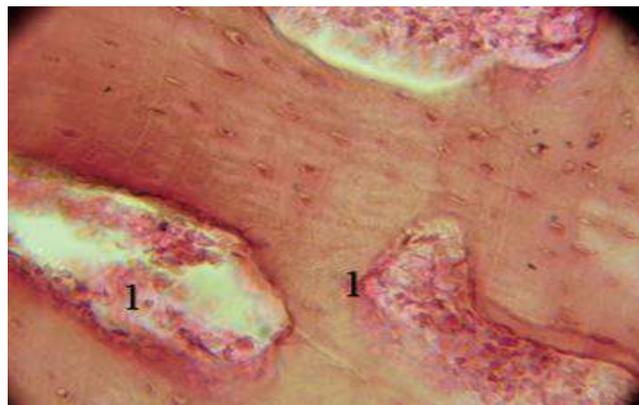


Рисунок 84 - Утолщенные балки в решетчатой части кости со слабо развитыми участками кроветворения (1) через 14 недель. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.×300

Полученные морфологические данные свидетельствовали о более качественных процессах регенерации костной ткани при имплантации наноструктурированного диоксида титана. Очевидно, на процесс остеогенеза в этом случае влияли одновременно несколько факторов. С большой степенью вероятности можно было предположить активацию стволовых стромальных клеток, локализующихся в строме красного костного мозга, который имеется в ячейках кости нижней челюсти, а также в других костях.

Еще в 70-х годах прошлого века академик Н.Г. Хрущов высказал гипотезу, блестяще подтвердившуюся позднее, о наличии в костном мозге особых (не кроветворных) стволовых клеток, способных дифференцироваться в различные типы клеток соединительной ткани (остео- и хондробласты, фибробласты, адипоциты и гладкомышечные клетки). Образующиеся

из них остеобласты участвуют в синтезе различных структур внеклеточного матрикса с доминированием на более поздних стадиях его развития X, а затем I типа коллагена. Формирующиеся на их основе коллагеновые волокна входят в последующем, как в состав опоясывающих костных пластинок, так и остеонов.

Как показало, проведенное нами гистологическое исследование, количество остеонов при имплантации образцов из диоксида титана превышало таковое после введения титана ВТ-5Л. Вероятно, «шероховатость» поверхности экспериментального материала способствовала более быстрому и прочному контакту с ней камбиальных клеточных элементов и, следовательно, более ускоренной дифференцировке их в остеобласты. Этим клеткам принадлежит и главная роль в образовании остеоида, в основе которой лежит минерализация костного матрикса.

Другим немаловажным фактором в образовании костных пластинок и формировании остеонов отводится местно находящимся остеобластам в составе периоста и эндоста. В развивающихся гаверсовых системах просвет центрального канала первоначально выглядел широким. Такие остеоны встречались, как при введении опытных, так и контрольных образцов. Это, очевидно, было связано с деятельностью остеокластов, которые обеспечивали лизис, образовавшихся при операции костных осколков. В результате, освобождающиеся пространства заполнялись кровеносными сосудами, вокруг которых формировались костные пластинки. Эти, так называемые, растущие остеоны имели слабо развитые костные пластинки, которые лишь по истечении достаточно длительного срока могут достигать необходимой зрелости. В изучаемый период времени (14 недель) формирование остеогенных структур в контроле и опыте еще не заканчивалось. Вместе с тем, более зрелых остеонов при использовании наноструктурированного диоксида титана образовывалось больше, чем в контроле, хотя наряду с ними имелись и менее зрелые. Это свидетельствует еще о не полностью завершеном посттравматическом остеогенезе.

К локально расположенным камбиальным клеткам, относятся также аналоги стволовых остеогенных клеточных элементов в составе внутреннего слоя периоста и индуцибельные периваскулоциты, способные к остеогенезу. В регенерации костной ткани также могут принимать участие остеобласты эндоста, хотя их влияние на остеогенез не является значительным. Последние, главным образом, воздействуют на гемопоз, который протекает в пространствах губчатой части кости. В то же время, в силу активной деятельности остеобластов при использовании опытных образцов, образование костных балок и остеонов шло быстрее. Ячейки, содержащие костный мозг, имели меньшие размеры, чем в контроле. Формирование кости подобной структуры при имплантации наноструктурированного диоксида титана, безусловно, способствует лучшей фиксации имплантата в зоне его введения.

Известно, что размер структурной единицы компактного вещества костной ткани – остеона, составляет от 20 до 300 мкм (20000-300000 нм), ультраструктуры костной ткани - остеокита – 15-45 мкм (15000-45000 нм), от тел остеокитов отходят длинные, 50-60 мкм (50000-60000 нм), цитоплазматические отростки, толщиной 5-6 мкм (5000-6000 нм). Кроме этого, проведенные исследования Путляевым В.И., 2004 свидетельствуют о том, что для быстрого прорастания костной ткани в имплантат необходимо наличие в последнем пор размером 100–150 мкм. Предварительно проведенная нами сканирующая электронная микроскопия экспериментальных образцов с поверхностным наноструктурированным слоем диоксида титана показала его толщину в 50-70 мкм (50000-70000 нм), с расстоянием между ламелярными структурами соответственно в 100 нм (0,1 мкм), что обеспечивает хорошую циркуляцию биожидкостей на границе костная ткань – конструкционный материал с формированием матрикса, адгезией остеобластов, а затем остеокитов с их отростками в нано- и микропространства имплантированного материала. Помимо того, адгезия активных клеток крови также легче происходит на материалах, имеющих развитую поверхность в виде микрорельефа и шероховатости, чем ускоряется процесс костеобразования (биологическая фиксация имплантата), с обеспечением биоинтеграционных и биосовместимых параметров.

Таким образом, проведенные морфологические исследования показали, что использование наноструктурированного диоксида титана способствует ускоренной посттравматической регенерации костной ткани с увеличением не только биосовместимости, но и прочности кости, по сравнению с теми же процессами при использовании титанового сплава марки ВТ-5Л.

### **3.4 Биомеханическая оценка конструкции протеза-обтуратора на верхнюю челюсть из полиамида Vertex ThermoSens, армированного наноразмерным диоксидом титана**

Результат каждого из условий нагружения представляли в эквивалентных напряжениях фон Мизеса (рисунок 85а и 85в) и получили общее напряженное состояние в точке. Из рисунка 85б и 86г видно, что перемещения в основном возникают в области части протеза с искусственными зубами.

В условиях нагрузки максимальные напряжения расположены в зоне небной границы и части протеза с искусственными зубами. При вертикальной нагрузке максимальное эквивалентное значение напряжений в модели протеза со свойствами акриловой пластмассы - 32,14 МПа, а в модели из предложенного материала это же значение составило 30,88 МПа. Максимальные напряжения при горизонтальной нагрузке присутствуют в модели со свойствами полиамидного материала, составив 46,5 МПа; для этого же материала, но модифицированного наноразмерным диоксидом титана – 45,25 МПа.

Результаты исследования показали, что наличие оставшихся после операции резекции фрагментов опорной костной ткани протезного ложа верхней челюсти позволяет снизить уровень напряжений на 1–2% (30,55 МПа, 44,33 МПа соответственно) и достигнуть стабильности конструкции протеза с минимизацией полей перемещений до 0,37 мм (рисунок 86а, б, в, г). Это связано со свойствами податливости слизистой оболочки, которая позволяет смягчить зону контакта протезное ложе-протез и благоприятно сказывается на стабильности протеза.

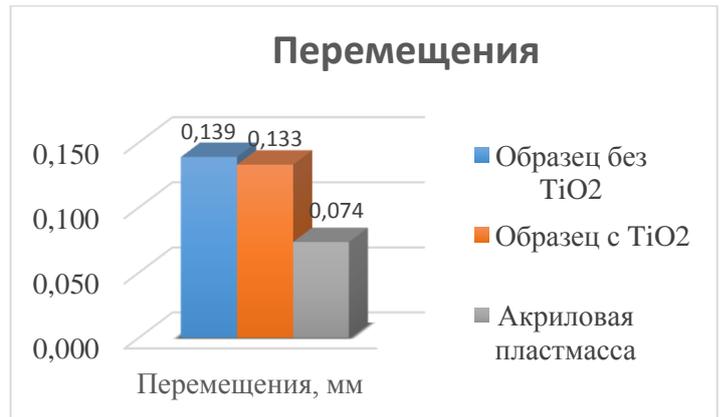
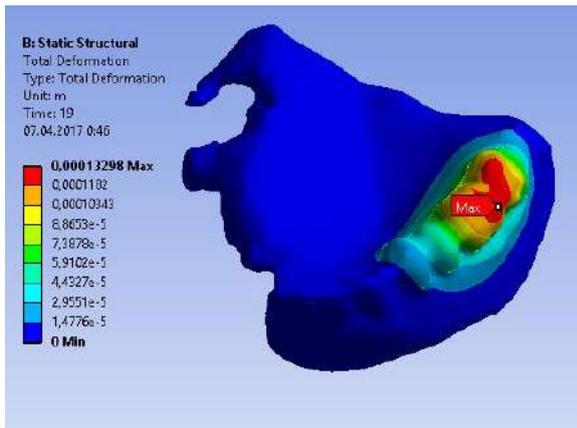


Рисунок 85 - а) Поле перемещений и максимальные значения при вертикальной нагрузке

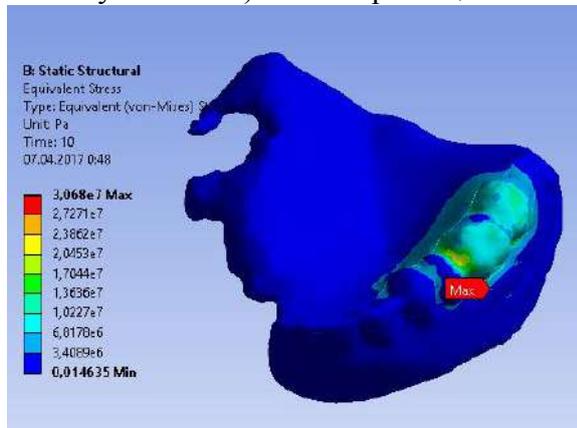


Рисунок 85 - б) Поле эквивалентных напряжений и максимальные значения при вертикальной нагрузке

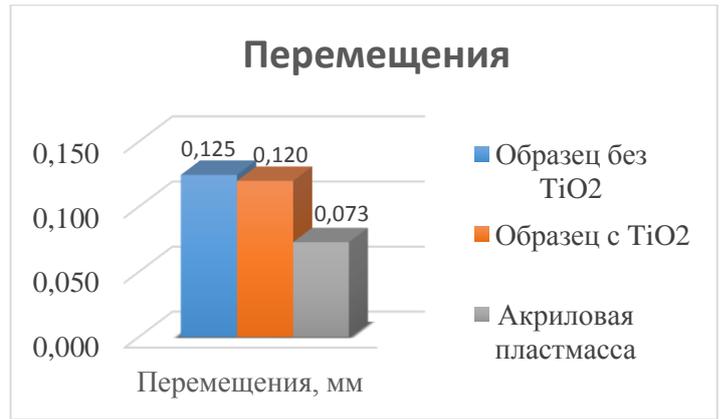
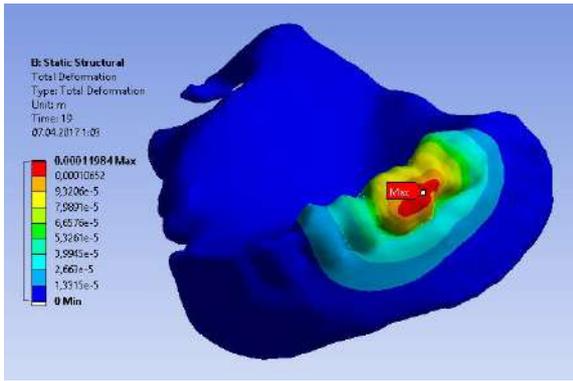


Рисунок 85 - в) Поле перемещений и максимальные значения при горизонтальной нагрузке

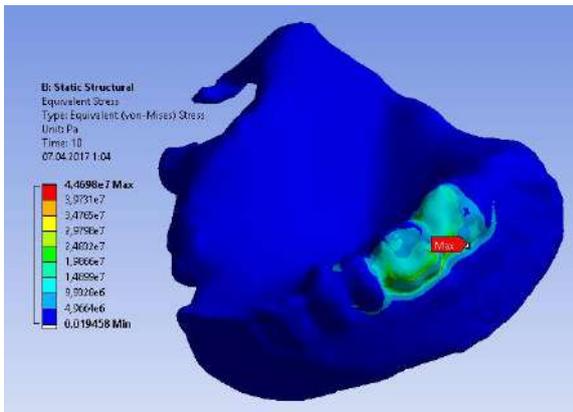
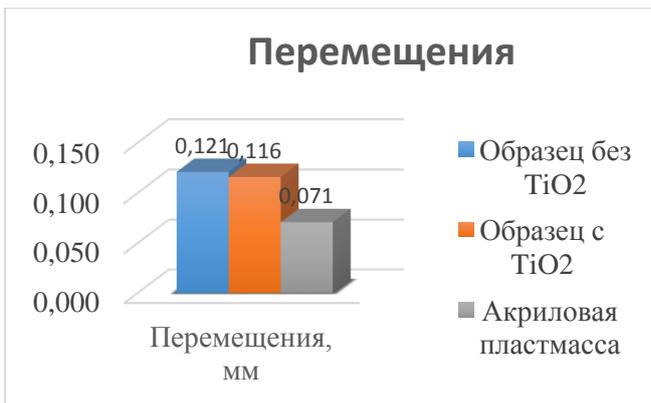


Рисунок 85 - г) Поле эквивалентных напряжений и максимальные значения при горизонтальной нагрузке



а



б



Рисунок 86 - Максимальные перемещения (а) и напряжения (б) при вертикальных нагрузках; максимальные перемещения (в) и напряжения (г) при горизонтальных нагрузках

Чрезмерное напряжение протеза-обтуратора в зоне контакта с протезным ложем является одной из потенциальных причин атрофии костной ткани данной области. Поэтому оценка пикового уровня напряжений в конструкции имела важное значение. Необоснованный выбор конструкционного материала протеза способен приводить к высоким напряжениям в самом протезе и разрушению его компонентов. Уровень максимальных напряжений модифицированного полиамида находился в пределах условий прочности и составил 45,25 МПа. В целом его деформации и напряжения соответствуют физически предполагаемому представлению напряженно-деформированного состояния протеза.

Распределение напряжений на поверхности зуба под действием окклюзионной нагрузки показало максимальные напряжения в зоне контакта с окклюзионной накладкой из модифицированного наноразмерным диоксидом титана полиамида Vertex до 35 МПа. Исключение окклюзионной накладки из конструкции кламмера приводит к увеличению эквивалентных напряжений до 39 МПа. Таким образом, наличие окклюзионной накладки позволяет снизить напряжения в зубе на 11%, что является более физиологичным при окклюзионной нагрузке и щадящим при дефектах костной ткани верхней челюсти.

Напряжения в самой окклюзионной накладке из модифицированного материала составили 6 Мпа, что меньше максимально-допустимых напряжений, т.е. выполняется условие прочности конструкционного материала. На границе зуб – плечо кламмера критические напряжения не возникли. Максимальные деформации определены в области нагрузки и равны 0,001, что говорит о достаточной стабильности и хорошей фиксации конструкции. Таким образом, биомеханически обосновано использование опорно-удерживающего кламмера из предложенного модифицированного материала, что уменьшает распределение напряжений в опорном зубе, без нарушения фиксации и стабилизации протеза.

В заключение можно говорить о том, что, проведенные биомеханические расчеты модели протеза-обтуратора на верхнюю челюсть, изготовленного из полиамидного материала Vertex ThermoSens, с введенным наноразмерным диоксидом титана, показали положительные прочностные характеристики базисного конструкционного материала и соответствуют требованиям ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисных зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний» и международному стандарту ISO 1567:1999 Dentistry – Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов). Это позволяет рекомендовать модифицированный упрочненный материал в клиническом применении для изготовления базисов сложно-челюстных протезов и аппаратов пациентам с приобретенными дефектами челюстных костей. При этом, появляется возможность изготовить эстетичный, безметалловый, прочный, облегченный протез не препятствующий, при необходимости, проведению лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями; с физиологическим распределением окклюзионных нагрузок; с уменьшенным риском возникновения возможных осложнений в процессе пользования конструкцией в виде поломок сложно-челюстного протеза при воздействии на него повышенных функциональных нагрузок, отличных от нормальных условий.

## ГЛАВА IV

**СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ  
ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ С ПОЗИЦИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА**

**4.1 Распределение пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных  
костей за исследуемый период**

Всего за период с 2013 по 2016 гг. проведено консультаций, комплексного стоматологического обследования и ортопедического этапа лечения 170 пациентов с переломами челюстных костей, приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области. Среди общего количества больных, мужчины составили 64,7% (110 чел.), женщины – 35,3% (60 чел.), в возрасте от 18 до 75 лет. Количество пациентов по полу, возрасту, числу изготовленных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов представлено в таблице 27.

Таблица 27 - Распределение больных по полу, возрасту, числу изготовленных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов

Возраст	Пол				Всего чел. (%)		Общее число больных, получивших конструкции	
	М	% *	Ж	% *	Человек	% *	человек	% *
до 44 лет	52	63,4	30	36,6	82	48,2	67	81,7
45-59 лет	43	69,3	19	30,6	62	36,5	48	77,4
60-73 лет	12	60,0	8	40,0	20	11,8	18	90,0
74-89 лет	3	50,0	3	50,0	6	3,5	6	100
Всего:	110		60		170		139	81,8

\* - % от всей совокупности пациентов данной возрастной группы

Общий объем пациентов в процессе работы нами распределен на основную группу и группу сравнения. Среди общего объема пациентов в **основную группу** вошло 40 человек (24 мужчин, 16 женщин), в возрасте от 18 до 75 лет, которым был оказан развернутый комплекс диагностических мероприятий с учетом функционально-физиологических подходов, проведены этапы ортопедического лечения с применением разработанных и модифицированных авторских

методик, и конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов. В **группу сравнения** было отобрано 130 человек (86 мужчин и 44 женщины), в возрасте от 18 до 75 лет, которым оказывалась ортопедический этап лечения по общепринятой схеме, с применением традиционно используемых конструкционных материалов и методик в практике челюстно-лицевой стоматологии на этапах комплексного специализированного лечения.

В таблице 28 представлено распределение пациентов в основной группе и группе сравнения по подгруппам, которое было равнозначным в процентном соотношении, что также подтверждено при соответствующей статистической обработке (распределение в подгруппах исследования статистически не значимы, при  $p > 0,05$ ).

Таблица 28 - Распределение пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей в основной группе и группе сравнения по подгруппам

Подгруппы пациентов	Основная группа		Группа сравнения	
	Человек (% от общего кол-ва группы)	Кол-во человек, получивших конструкции	Человек (% от общего кол-ва группы)	Кол-во человек, получивших конструкции
<b>1 п/гр.</b> Пациенты с переломами челюстных костей	19 (47,5 %)	19	62 (47,7 %)	51
<b>2 п/гр.</b> Пациенты в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе	10 (25,0 %)	10	36 (27,7 %)	25
<b>3 п/гр.</b> Пациенты после оперативных вмешательств при резекции части челюсти по поводу травм и новообразований	4 (10 %)	4	12 (9,2 %)	9
<b>4 п/гр.</b> Пациенты с осложнениями после хирургического этапа лечения, лучевой терапии и применения бисфосфонатов	3 (7,5 %)	3	10 (7,7 %)	7
<b>5 п/гр.</b> Пациенты, которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием ортоантрального сообщения	4 (10,0 %)	4	10 (7,7 %)	7
<b>Всего</b>	40	40	130	99

**Примечание:** оценка нормальности распределения признаков в группах исследования проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически не значимы ( $p > 0,005$ ).

За период выполнения данной работы (2013-2016 гг.) распределение пациентов по выделенным подгруппам, в зависимости от диагнозов, представлено в таблице 30 и на диаграмме рисунка 87.

Таблица 29 - Распределение пациентов в исследуемых подгруппах

Группы пациентов	2013		2014		2015		2016		M±m	Всего за 2013-2016 гг.	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж		Чел-к	%*
<b>1 п/гр.</b> Пациенты с переломами челюстных костей	14	1	15	2	14	1	29	5	20,25±5,32	81	47,6
	15		17		15		34				
<b>2 п/гр.</b> Пациенты в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе	3	7	7	8	7	6	6	2	11,50±1,80	46	27,1
	10		15		13		8				
<b>3 п/гр.</b> Пациенты после оперативных вмешательств при резекции части челюсти по поводу травм и новообразований	1	2	1	6	1	3	1	1	11,50±1,80	16	9,4
	3		7		4		2				
<b>4 п/гр.</b> Пациенты с осложнениями после хирургического этапа лечения, лучевой терапии и применения бисфосфонатов	1	1	3	2	0	1	2	3	3,25±1,75	13	7,6
	2		5		1		5				
<b>5 п/гр.</b> Пациенты, которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием oro-антрального сообщения	0	1	5	4	0	3	0	1	3,50±2,19	14	8,2
	1		9		3		1				
<b>Всего пациентов:</b>	19	12	31	22	22	14	38	12		170	
<b>Всего изготовлено конструкций:</b>	20	6	27	18	20	11	28	9		139	81,8

Примечание: \* - % в структуре общей совокупности пациентов.

Из представленных данных видно, что за исследуемый промежуток времени снижения количества пациентов с переломами и ПДЧК в общей структуре численности пациентов не наблюдается, а наоборот, имеется тенденция прироста (рисунок 88). Общее число

изготовленных ортопедических конструкций в пред- и послеоперационный период также имеет тенденцию увеличения за анализируемый период. Среди возрастных категорий наибольшее преобладание имеют пациенты трудоспособного молодого возраста до 44 лет (48,6%) и среднего возраста - от 45 лет до 69 (36,5%).

**Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от диагноза**

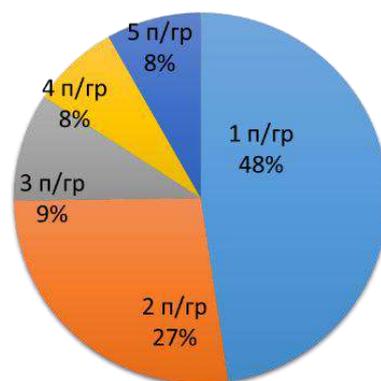


Рисунок 87 - Диаграмма распределения пациентов по анализируемым подгруппам



Рисунок 88 - Сравнение распределения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей в подгруппах за исследуемый период

При этом, в последние годы статистически значимо достоверно увеличилось количество пациентов с переломами челюстных костей составив 47,6% от общего количества пациентов за исследуемый период (таблица 30). Оценивая показатели динамического ряда данной группы

пациентов, видно, что абсолютный показатель прироста к 2016 году составил 19, а относительный показатель роста составил 226,7% (таблица 31).

Таблица 30 - Расчет показателей динамического ряда пациентов с переломами челюстных костей (1 подгруппа)

Годы	Показатель (уровни ряда)	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %
2013	15	нет	нет	нет
2014	17	2,0	113,3	13,3
2015	15	-2,0	88,2	-11,8
2016	34	19,0	226,7	126,7

В предоперационном периоде ортопедическая помощь оказана в 27,1% случаев (таблица 29), данный % имеет тенденцию к снижению на протяжении исследуемого периода. Расчет показателей динамического ряда пациентов в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе представлен в таблице 31, где видно, что за последний год наблюдается снижение роста относительного показателя на 61,5%, а абсолютного на 5.

Таблица 31 - Расчет показателей динамического ряда пациентов в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе (2 подгруппа)

Годы	Показатель (уровни ряда)	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %
2013	10	нет	нет	нет
2014	15	5,0	150,0	50,0
2015	13	-2,0	86,7	-13,3
2016	8	-5,0	61,5	-38,5

Анализируя показатели динамического ряда обратившихся пациентов после оперативных вмешательств после резекции части челюсти по поводу травм и новообразований за период 2013-2016 гг., наблюдается снижение относительного показателя на 50%, абсолютного на 2, в сравнении с предыдущим годом (таблица 32).

При анализе показателей динамического ряда 2-й и 4-й подгрупп исследуемых пациентов, была выявлена следующая взаимосвязь: чем меньше количество пациентов в предоперационном периоде, направлены на подготовительный ортопедический этап, тем выше становится % осложнений в послеоперационном периоде. Так, темп прироста за 2016 г. пациентов с осложнениями после хирургического этапа лечения составил 400% (таблица 31, 33).

При этом, для подтверждения данного вывода нами проведен статистический непараметрический метод (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ )), позволяющий выяснить наличие связи между двумя исследуемыми признаками, который равен  $-0,050$ , что свидетельствует о наличии обратной связи между ними со слабой силой (теснотой) по шкале Чеддока. Число степеней свободы ( $f$ ) составило 2. Критическое значение критерия Спирмена при данном числе степеней свободы составляет undefined. Статистическую значимость, полученного коэффициента, оценивали при помощи t-критерия Стьюдента,  $p_{\text{набл}} > p_{\text{крит}}$ , зависимость признаков статистически значима ( $p < 0,05$ ).

В 5-й подгруппе пациентов расчет показателей динамического ряда за последние два года показывает статистически достоверное снижение относительных и абсолютных показателей на 33,3% и 2, соответственно (таблица 34).

Таблица 32 - Расчет показателей динамического ряда пациентов после оперативных вмешательств при резекции части челюсти по поводу травм и новообразований (3 подгруппа)

Годы	Показатель (уровни ряда)	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %
2013	3	нет	нет	нет
2014	7	4,0	233,3	133,3
2015	4	-3,0	57,1	-42,9
2016	2	-2,0	50,0	-50,0

Таблица 33 - Расчет показателей динамического ряда пациентов с осложнениями после хирургического этапа лечения, лучевой терапии и применения бисфосфонатов (4 подгруппа)

Годы	Показатель (уровни ряда)	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %
2013	2	нет	нет	нет
2014	5	3,0	250,0	150,0
2015	1	-4,0	20,0	-80,0
2016	5	4,0	500,0	400,0

Таблица 34 - Расчет показателей динамического ряда пациентов, которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием oro-антрального сообщения (5 подгруппа)

Годы	Показатель (уровни ряда)	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %
2013	1	нет	нет	нет
2014	9	8,0	900,0	800,0
2015	3	-6,0	33,3	-66,7
2016	1	-2,0	33,3	-66,7

#### 4.2 Результаты оценки клинического стоматологического статуса пациентов в группах наблюдения

При оценке показателей индекса **КПУ** в основной группе и группе сравнения на этапе диагностического процесса получили следующие результаты: интенсивность кариеса у пациентов основной группы и группы сравнения была высокой и определена значениями  $14,8 \pm 0,2$  и  $15,6 \pm 0,4$  соответственно; распространенность кариеса зубов и его осложнений выявлены в 90% у пациентов основной группы, в 95% - у пациентов группы сравнения, что соответствует также высоким показателям. Значение индекса КПУ составило в основной группе  $9,2 \pm 0,4$ , а в группе сравнения –  $9,6 \pm 0,3$ . При этом, большая часть компонентов индексов в обеих группах пришлась на зубы с кариозным поражением: 52,3% - в основной группе, 53,9% - в группе сравнения. Пломбированные зубы составили в основной группе 15,4%, а в группе сравнения – 13,2%. Показатель удаленных зубов в основной группе соответствовал 32,3%, в группе сравнения – 32,9%.

Исследование состояния пародонта у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей имеет значение для разработки мер по профилактике и лечению воспалительных состояний слизистой оболочки полости рта, тем самым сокращая сроки лечения пациентов, и улучшая его качество. В связи с этим, в основной группе пациентов и группе сравнения определяли индекс **СРITN** (ВОЗ) и проводили статистическую обработку полученных результатов.

Среднее значение состояния тканей пародонта по индексу **СРITN** в основной группе составило на момент обследования до этапа ортопедического лечения  $2,100 \pm 0,246$ , в группе сравнения этот же показатель соответствовал  $2,300 \pm 0,248$ . Критическое значение U-критерия Манна-Уитни при заданной численности сравниваемых групп составляет 127. При этом, различия уровня признака ( $178,5 > 127$ ), в сравниваемых группах статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в обеих группах обследованных пациентов, при бальной оценке

состояния пародонта, индекс СРІТN соответствовал явлениям воспаления и отека десны с наличием зубного камня без пародонтального кармана, что требовало дополнительного проведения индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта.

Нарушенная гигиена полости рта у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей зачастую обусловлена болевыми ощущениями или трудностью её проведения, вследствие особенностей топографии дефекта. С целью дальнейшего определения целесообразности обучения гигиеническому уходу за полостью рта у данной категории пациентов основной группы и группы сравнения определяли индекс Силнес-Лоу (Silness, Loe).

Среднее значение индекса **Силнес-Лоу** (Silness, Loe) в основной группе пациентов составило  $1,545 \pm 0,151$ , в группе сравнения -  $1,841 \pm 0,118$ . При проведении статистической обработки, полученных материалов, U-критерий Манна-Уитни равнялся 133. Критическое значение U-критерия Манна-Уитни при заданной численности сравниваемых групп составляет 127. Следовательно, различия  $133 > 127$  признака в сравниваемых группах статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Данные показатели свидетельствуют о наличии умеренного количества налета вдоль пришеечной области обследованных зубов и десневом крае, что требует в свою очередь необходимость обучения гигиеническим и проведения профессиональных мероприятий у данной категории пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.

**Оценка состояния ВНЧС** на этапе обследования проводилась у каждого пациента в основной группе и группе сравнения на этапе обследования. В большинстве случаев у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей наблюдаются ограничение подвижности нижней челюсти (вертикальное, сагиттальное, трансверсальное), щелканье и боли в области ВНЧС при открывании рта (табл. 35). При этом, как в основной группе, так и в группе сравнения, чаще сочетаются между собой затрудненное открывание полости рта (45% и 55% соответственно) и болевые ощущения, как в состоянии покоя, так и при движении нижней челюсти (55% и 45%, соответственно). Статистическая обработка результатов обследования до проведения ортопедического лечения не выявила статистически значимых отличий критериальных признаков в обследуемых группах пациентов, что говорит о их равнозначности.

По результатам предварительного обследования ВНЧС принималось решение о необходимости проведения аппаратных методов обследования, таких как КЛКТ и ультразвуковое исследование в режиме их мониторинга и оценки эффективности лечебных мероприятий на ортопедическом этапе комплексного специализированного лечения, в том числе, в отдаленные сроки (спустя 12 месяцев).

Таблица 35 - Оценка состояния ВНЧС у пациентов основной группы и группы сравнения на этапе обследования

Симптомы и признаки при оценке ВНЧС	Основная группа до лечения (40 чел.) %	Группа сравнения до лечения (130 чел.) %
Щелканье при открывании рта	45%	55%
Ограничение подвижности нижней челюсти	55%	45%
Самостоятельные боли в области ВНЧС	35%	25%
Боли в области ВНЧС при движениях нижней челюсти	55%	40%
Боли при пальпации	15%	20%

#### **4.3 Нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей**

На этапе диагностического обследования пациентов определяли нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении в процентном их соотношении, относительно общего количества пациентов данных групп (таблица 36).

Анализ проведенного обследования пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей основной группы и группы сравнения, выявил наибольшую потребность в ортопедическом этапе лечения с предварительной терапевтической подготовкой у 54,7% больных, и хирургической подготовкой - в 62,3% случаях.

При этом, в структуре ортопедического этапа обеих обследуемых групп преобладает необходимость изготовления искусственных коронок и штифтово-культевых конструкций в 84,1% и 32,9%, соответственно; частичных и полных съёмных протезов в 36,5 и 10,0% случаев, соответственно; протезов и аппаратов, необходимых на предоперационном этапе ортопедической подготовки - 25,3%; сложно-челюстных протезов, аппаратов, шин - 11,2%.

Таблица 36 - Нуждаемость в стоматологическом терапевтическом, хирургическом и ортопедическом лечении пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей

Вид лечения	Необходимые лечебные мероприятия	Группы наблюдения (чел.)		Нуждаемость всего	
		Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=130)	Человек	% от общего кол-ва пациентов
Терапевтическое лечение	Пломбирование зуба, эндодонтическое лечение	21	72	93	54,7
Хирургическое лечение	Удаление зуба	21	85	106	62,3
Ортопедическое лечение	Штифтово-культевые конструкции	12	44	56	32,9
	Искусственные коронки	35	108	143	84,1
	Частичные съёмные протезы	10	52	62	36,5
	Полные съёмные протезы	4	13	17	10,0
	Сложно-челюстные протезы, аппараты, шины	5	14	19	11,2
	Протезы и аппараты, необходимые на предоперационной ортопедической подготовке	11	32	43	25,3

Таким образом, наиболее востребованным видом ортопедической помощи в комплексном специализированном лечении пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей является изготовление несъёмных конструкций (коронки, штифтово-культевые конструкции), частичных съёмных протезов, сложно-челюстных протезов и аппаратов на предоперационном подготовительном этапе.

#### **4.4 Ортопедический этап лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей с позиции функционально-физиологического подхода**

Немаловажное значение на первом этапе оказания специализированной помощи данной категории пациентов имеет тесное взаимодействие хирургов и ортопедов–стоматологов, когда определяется объём хирургического вмешательства, а также способ сложно-челюстного протезирования и вид протеза. Важность такого взаимодействия несомненна и подтверждена вышеприведенными данными статистической обработки, где выявлена достоверная связь, свидетельствующая, что чем меньше пациентов в предоперационном периоде направлены на подготовительный ортопедический этап, тем выше становится % осложнений в послеоперационном периоде. Дополнительно к сказанному следует отметить, что обеспечение физиологического состояния ЧЛЮ на ортопедическом этапе лечения с оценкой в форме мониторинга функциональных параметров ЧЛЮ, с последующей коррекцией лечебных мероприятий, улучшает и ускоряет этапы лечения пациентов. Таким образом, при разработке и модификации конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов мы придерживались именно функционально-физиологического подхода при лечении пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей.

##### **4.4.1 Разработанные и модифицированные ортопедические конструкции для лечения переломов и дефектов нижней челюсти**

Проведенный нами анализ оказанной ортопедической помощи в общей структуре обследованных пациентов за 2013-2016 гг., свидетельствует о статистически значимом достоверном увеличении количества пациентов с переломами челюстных костей и составляет 47,6%. Оценка показателей динамического ряда данной группы пациентов выявила их прирост к 2016 году на 19%, а относительный показатель роста составил 226,7%. Таким образом, актуальность лечения данной категории пациентов несомненна.

На этапе ортопедического лечения пациентов важное значение имеет обеспечение оптимальных репаративных процессов, что способствует скорейшей консолидации отломков челюстных костей. Решение этих задач нами представляется возможным созданием на этапах лечения переломов и дефектов челюстных костей такого состояния мышечных и суставных компонентов ЧЛЮ, которое соответствует относительному физиологическому покою. С этой целью нами модифицированы известные и предложены авторские сложно-челюстные конструкции, а их эффективность на этапах лечения обоснована с позиции функционально-физиологического подхода (в зависимости от поврежденного звена ЧЛЮ), с использованием дополнительных методов обследования.

**Окклюзионная шина для лечения переломов нижней челюсти** (патент РФ на полезную модель № 149291 от 28.11.2014). Показанием для использования окклюзионной шины является наличие перелома(ов) нижней челюсти без смещения или при смещении в одной плоскости до 3 мм, наличие не менее трех пар зубов-антагонистов. Техническим результатом заявляемого решения в качестве полезной модели является удобство для пациента при использовании предлагаемой конструкции при высокой эффективности лечения. Предложенная одночелюстная окклюзионная шина для фиксации отломков нижней челюсти изготавливается из пластмассы горячего отверждения и состоит из надесневого базиса, к которому неподвижно закреплены 1-2 гнутых кламмера и окклюзионного валика, имеющего на своей поверхности отпечатки зубов-антагонистов (рисунок 89).

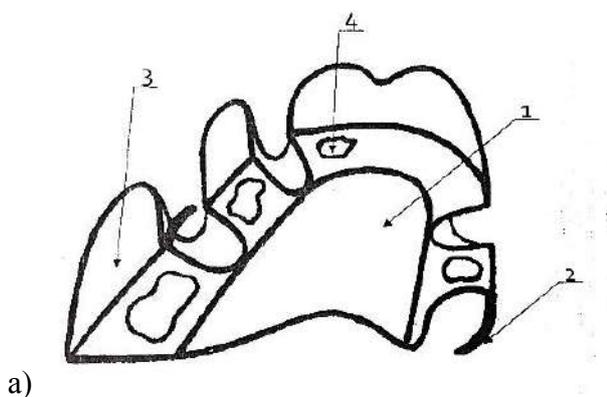


Рисунок 89 - а) схема окклюзионной шины на верхнюю челюсть: 1 - надесневой базис; 2 - кламмера; 3 - окклюзионный валик; 4 – отпечатки зубов-антагонистов

Окклюзионную шину изготавливают следующим образом: снимают анатомический слепок альгинатным оттискным материалом при помощи стандартной ложки необходимого размера с верхней челюсти (не имеющей перелома), после чего по полученному слепку отливают модель, на которой базисным воском моделируют надесневой базис, а в области отсутствующих зубов - окклюзионный валик. На втором клиническом этапе разогревают зуботехническим шпателем окклюзионную поверхность валика и вводят в полость рта, фиксируя положение челюстей в состоянии относительного физиологического покоя. После охлаждения окклюзионного валика конструкцию выводят из полости рта, проводя замену воска на пластмассу горячего отверждения по общепринятой методике, сохраняя неизменными отпечатки зубов-антагонистов, глубина которых должна составить 1,5-2,0 мм. Окклюзионную шину механически обрабатывают (шлифовка, полировка) и после антисептической обработки припасовывают и накладывают в полости рта так, чтобы зубы нижней челюсти вошли в отпечатки зубов-антагонистов на окклюзионном валике.

Наличие окклюзионной шины в виде одночелюстной конструкции на верхней челюсти улучшает адаптацию, так как занимает меньший объём в полости рта и обеспечивает удобство пользования при лечении перелома нижней челюсти. За счет наличия на окклюзионной поверхности отпечатков зубов-антагонистов, производится фиксация отломков нижней челюсти без их смещения в горизонтальной и вертикальной плоскостях.

Длительная фиксация переломов челюстей в положении центральной окклюзии приводит к развитию дисфункциональных расстройств ВНЧС, постоянному напряжению мышц ЧЛЮ и нарушению в них микроциркуляторного кровотока, что в конечном счете неблагоприятно сказывается на качестве и сроках консолидации отломков. В связи с этим, нами предложена фиксация перелома(ов) нижней челюсти, именно в положении относительного физиологического покоя, чтобы создать физиологическое равновесие ЧЛЮ в условиях длительного лечения.

Предложено изготовление *двухчелюстной окклюзионной шины* для иммобилизации перелома(ов) нижней челюсти без смещения или со смещением до 3 мм в одной из плоскостей (удостоверение на рационализаторское предложение № 2667 от 13.01.2015), которая может быть применена, если на челюстях остались одиночностоящие и не антагонизирующие между собой зубы, а межальвеолярная высота не фиксирована. Двухчелюстная окклюзионная шина представляет собой надесневые базисы на верхнюю и нижнюю челюсти с окклюзионными валиками и элементами фиксации в виде гнутых кламмеров. При этом, окклюзионные поверхности валиков имеют отпечатки одиночно стоящих зубов противоположной челюсти глубиной 1,5-2,0 мм. С целью предотвращения смещения шин в горизонтальной плоскости и для улучшения их фиксации относительно друг друга в боковых отделах окклюзионной поверхности шины на верхнюю челюсть могут быть выполнены V-образные замки, подобные тем, которые применяют для фиксации центрального соотношения челюстей. Высота двухчелюстной окклюзионной шины, при этом, будет соответствовать межальвеолярной высоте относительного физиологического покоя.

Данный способ временной фиксации отломков нижней челюсти будет удерживать их в необходимом положении, предотвращая смещение за счет наличия V-образных замков на окклюзионной поверхности шины, а высота шины, соответствующая высоте относительного физиологического покоя, позволит исключить вышеперечисленные дисфункциональные расстройства ЧЛЮ, что в конечном счете, сказывается положительно на качестве и сроках лечения больных.

Окклюзионную шину одно- и двухчелюстную используют в сочетании с подбородочной пращевидной повязкой.

При ортопедическом лечении пациентов с переломами нижней челюсти конструкции иммобилизирующих протезов выбираются в зависимости от поставленных задач, наличия и состояния естественных зубов. В том случае, если зубы отсутствуют на верхней и нижней челюсти, применяются надесневые конструкции - шина Порты или Лимберга, которые обеспечивают надежную иммобилизацию отломков нижней челюсти, фиксируя положение, соответствующее центральному соотношению челюстей. Нами предложена **модификация конструкции шины Порты (или Лимберга)** для иммобилизации переломов нижней челюсти при полном отсутствии зубов без смещения (или при смещении в одной плоскости до 3 мм) (удостоверение на рационализаторское предложение № 2649 от 17.04.2014). Суть модификации заключается в фиксации межальвеолярной высоты на базисах шин с окклюзионными валиками, которая соответствует высоте относительного физиологического покоя, что дает возможность исключить в процессе пользования данной конструкцией выше перечисленные неблагоприятные состояния. Конструкции одно- и двухчелюстной окклюзионной шины, модифицированной шины Порты (Лимберга) могут быть также использованы для лечения переломов альвеолярного отростка верхней челюсти без смещения или со смещением до 3-х мм в одной из плоскостей.

За период выполнения работы был обследован 81 пациент, входящих в 1 подгруппу основной группы и группы сравнения (таблица 30) с переломами челюстных костей, из которых 70 человек получили конструкции. В основной группе пациентов изготовлено 19 предложенных конструкций, фиксирующих отломки челюстей в состоянии относительного физиологического покоя. В группе сравнения у пациентов была использована 51 конструкция, изготовленная в положении центральной окклюзии. При этом, в процессе ортопедического этапа лечения пациенты основной группы велись в режиме мониторинга ЧЛЮ (нарушенных звеньев) - УЗ доплерографии микроциркуляторного русла в тканях пародонта и ЭМГ собственно жевательных мышц (по разработанному алгоритму, представленному во II главе «Материалы и методы»).

Нарушение целостности нижней челюсти при травматических повреждениях, послеоперационных дефектах и осложнениях приводит к стойкому смещению нижнечелюстных фрагментов под действием тяги мышечного аппарата ЧЛЮ. В таких случаях на подготовительном этапе к хирургическому лечению или при последующем изготовлении сложно-челюстных протезов требуется установить фрагменты нижней челюсти в положение, соответствующее центральной окклюзии или центрального соотношения челюстей (2, 3, 4 подгруппы). При этом, не всегда удается провести одномоментную установку фрагментов нижней челюсти в необходимое положение, что чаще всего связано с длительностью и силой смещения под действием мышечного аппарата ЧЛЮ и наличием воспалительных явлений. В

связи с этим, нами предложено поэтапное выведение фрагментов нижней челюсти в положение центральной окклюзии или центрального соотношения челюстей на основе **модификации конструкции шины Ванкевич** (удостоверение на рационализаторское предложение № 2727 от 28.03.2017). Суть методики заключается в следующем: с верхней челюсти получают альгинатный оттиск, по которому отливают модель и изготавливают базис из пластмассы горячего отверждения с элементами кламмерной фиксации, который припасовывают в полости рта на 2-м клиническом этапе. Далее фрагмент нижней челюсти приводят в максимально приближенное к положению центральной окклюзии или центрального соотношения челюстей, удерживая его в таком положении, и не снимая базис с верхней челюсти. При этом, используя основную массу силиконового слепочного материала, проснимают язычную поверхность боковых зубов на фрагменте нижней челюсти, а при их отсутствии – альвеолярный отросток, захватив в объём слепочного материала и базис верхней челюсти. Слепок извлекают из полости рта вместе с базисом. По полученному слепку отливают гипсовые модели с одномоментной фиксацией в окклюдатор. Далее по принципу починки производят моделировку и доварку язычного пелота, который отходит от базиса верхней челюсти в боковом отделе с небной стороны в язычную сторону. В клинике базис фиксируют на верхней челюсти, а фрагмент нижней челюсти с помощью руки заводят за пелот. По истечении 1-2 недель, после того как пациент научился пользоваться конструкцией, и без усилий устанавливаются конструкция и фрагмент нижней челюсти в необходимое положение, производят доформирование пелота с внешней стороны с использованием быстротвердеющей пластмассы, выводя фрагмент нижней челюсти до положения центральной окклюзии. При этом, ориентация проводится по зубным признакам (фиссурно-бугорковый контакт боковой группы зубов, центральная линия) или выводится в положение центрального соотношения челюстей (при полном отсутствии зубов) под рентгенологическим (УЗИ) контролем, оценивающим положение суставной головки ВНЧС в суставной впадине. При необходимости доформирование пелота с внешней стороны повторяли до нормализации положения фрагмента(ов) нижней челюсти. Предложенная модификация шины Ванкевич позволяет перестроить в дооперационном периоде и на этапе подготовки к постоянному протезированию мышечный аппарат ЧЛЮ, тем самым благоприятно сказываясь на последующих этапах лечения данной категории пациентов.

За период выполнения работы было обследовано 29 пациентов, входящих в 3 и 4 подгруппы основной группы и группы сравнения (таблица 29), 23 из них получили конструкции. В основной группе пациентов изготовлено 7 предложенных конструкций, в группе сравнения - 8 конструкций, изготовленных по общепринятым методикам. При этом, в процессе ортопедического этапа лечения пациенты основной группы велись в режиме мониторинга дополнительных методов обследования, в которых учитывались основные нарушенные звенья

ЧЛЮ. Проводилось это под контролем УЗИ ВНЧС, УЗ доплерографии микроциркуляторного русла в тканях пародонта и ЭМГ собственно жевательных мышц (по разработанному алгоритму, представленному во II главе «Материалы и методы»).

#### 4.4.2 Предложенные и модифицированные ортопедические конструкции на подготовительном этапе к хирургическому лечению

Необходимость и важность проведения подготовительного этапа изготовления ортопедических конструкций перед хирургическим лечением несомненна и доказана в данной главе выше. При оказании сложной специализированной помощи больным с новообразованиями, приобретенными дефектами челюстных костей возникают проблемы, часть которых представляется возможным решить ортопедическими методами. Нами предложено изготовление *конструкции каппы* (патент РФ на полезную модель № 153858 от 09.07.2015), которая способна выполнять ряд задач и функций, а именно: препятствовать смещению фрагментов нижней челюсти под действием мышечного аппарата ЧЛЮ, стабилизируя результаты хирургического лечения, профилактику и лечение парафункции жевательных мышц.

Указанные задачи достигаются за счет изготовления каппы на нижнюю челюсть с двумя наклонными щечными пелотами, при этом каппа имеет отпечатки зубов-антагонистов верхней челюсти на своей окклюзионной поверхности (рисунок 90).

Каппа выполнена из жесткой пластмассы и состоит из назубного базиса (1) на нижнюю челюсть, от которого в боковых отделах отходят наклонные щечные пелоты (2) до уровня экватора верхних зубов - от 4-го до 6-го зубов, отпечатков зубов-антагонистов верхней челюсти (3) на окклюзионной поверхности базиса каппы (4).

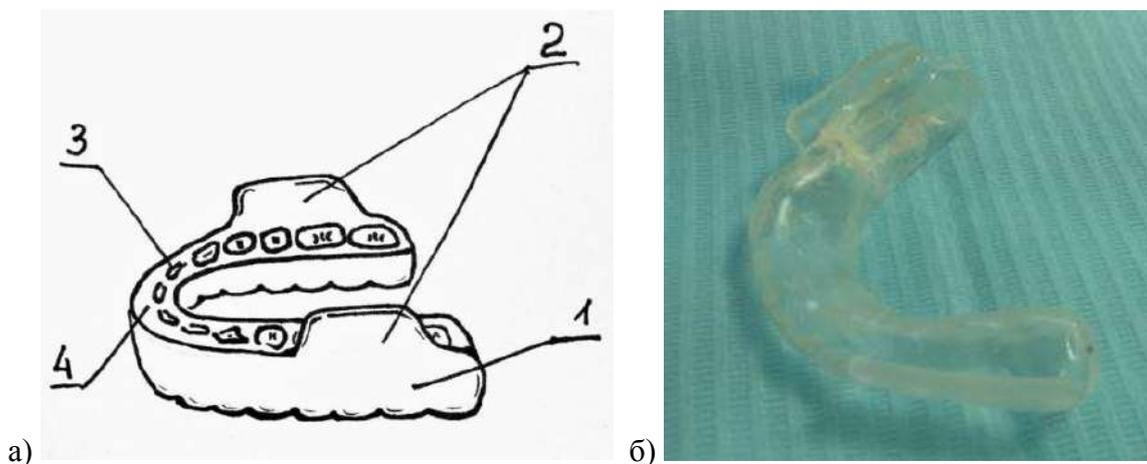


Рисунок 90 - а) схема конструкции каппы (объяснение в тексте); б) внешний вид готовой конструкции каппы

Каппу изготавливают путем традиционного предварительного моделирования из базисного воска с последующей его заменой на пластмассу по общепринятой методике. После изготовления каппы производят её припасовку и наложение на нижнюю челюсть до этапа хирургического лечения, при этом зубы верхней челюсти устанавливаются соответственно отпечаткам (3) на окклюзионной поверхности (4) базиса (1) каппы нижней челюсти. При использовании каппы боковые пелоты (2) не дают смещаться нижней челюсти латерально, а отпечатки зубов-антагонистов верхней челюсти заставляют устанавливать нижнюю челюсть строго по средней линии в состоянии центральной окклюзии, предотвращая дистальный сдвиг будущих фрагментов нижней челюсти, перелом костного края тела нижней челюсти или трансплантата под действием тяги мышечного аппарата ЧЛЮ и при наличии парафункции жевательных мышц.

В предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе всего конструкций данной каппы изготовлено 6 единиц, которые обеспечили стабильность фрагментов нижней челюсти и элементов ВНЧС в послеоперационном периоде, что подтверждено дополнительными методами обследования, которые проводили в соответствии с предложенным алгоритмом.

В тех случаях, когда пациенту представлялось возможным изготовление несъемных конструкций протезов и аппаратов на подготовительном ортопедическом этапе перед хирургическим лечением, предпочтение отдавалось последним. Так, нами предложено модифицировать процесс изготовления *паяной зубной шины с зацепными крючками* для иммобилизации нижней челюсти (или её фрагментов) на ортопедическом этапе подготовки к хирургическому лечению при операциях костной пластики, при переломах в пределах зубного ряда без смещения, при множественных переломах, а также переломах нижней челюсти с дефектом кости (удостоверение на рационализаторское предложение № 2693 от 12.04.2016). Известна назубная паяная шина, состоящая из коронок или колец и припаянной вестибулярной дугой из стальной проволоки, при необходимости, дополненной изогнутыми зацепными петлями. В силу ограниченных возможностей создания из стальной проволоки компактных зацепных крючков и трудоемкости процесса пайки последних к коронкам или кольцам, нами модифицирована назубная паяная шина с зацепными крючками, технология изготовления которой значительно упрощена за счет использования в качестве дуги с зацепными петлями доступной стандартной ленточной шины С.В. Васильева (рисунок 91).



Рисунок 91 - а) конструкция модифицированной назубной паяной шины с зацепными крючками; б) та же конструкция зафиксирована в полости рта больного Ш.

При этом, опорные зубы для шины на фрагментах или отломках челюсти обрабатывают по общепринятой методике под штампованные коронки. После этапа припасовки последних в полости рта, получают оттиск, в который переходят коронки. На лабораторном этапе отрезают необходимой длины стандартную шину Васильева с зацепными крючками, адаптируют её с вестибулярной поверхности коронок и припаивают к штампованным коронкам на уровне экватора; рядом стоящие штампованные коронки между собой также спаивают. При этом, крючки на шине должны быть открытыми книзу на нижней челюсти или открытыми кверху на верхней челюсти для наложения межчелюстной тяги, а сама шина, в зависимости от клинической ситуации может состоять из 2-4 блоков, в каждый из которых включено по 2-3 опорных зуба.

Данная модификация назубной паяной шины значительно ускоряет, упрощает и удешевляет лабораторный процесс изготовления, обеспечивает жесткую иммобилизацию отломков или фрагментов челюсти, создает удобство пользования усовершенствованной конструкцией и улучшенный гигиенический уход за счет меньшего количества ретенционных зон.

#### **4.4.3 Разработанные и модифицированные методики и конструкции для лечения приобретенных дефектов челюстей**

При оказании ортопедической помощи пациентам с приобретенными дефектами верхней челюсти без oro-назального сообщения необходимо решение следующих задач: 1) восполнение эстетических параметров за счет поддержания мягких тканей лица; 2) восстановление

функциональной целостности зубного ряда и замещения дефекта челюсти; 3) решение вопроса о методах фиксации сложно-челюстного протеза. При наличии oro-назального сообщения возникает дополнительная задача: создание достаточного герметизма на границе сообщения полости рта и полости носа, особенно во время функции.

По нашему мнению, особую трудность представляет последняя задача - создание достаточного герметизма obtурирующей части сложно-челюстного протеза на верхнюю челюсть, которая, в свою очередь, невозможна без хорошей фиксации изготовленной конструкции и напрямую зависит от объёма дефекта.

В связи с этим нами была предложена авторская *методика снятия оттиска при повторном протезировании приобретенных дефектов верхней челюсти с наличием oro-назального сообщения* (удостоверение на рационализаторское предложение № 2661 от 11.11.2014). Оттиск получают следующим образом: на внутреннюю поверхность имеющегося протеза наносят оттискную корригирующую силиконовую массу и накладывают на протезное ложе; пациент смыкает зубы в положение центральной окклюзии и под функциональным жевательным давлением прижимает протез с оттискной массой к верхней челюсти. Одновременно с этим проводят оформление оттиска пассивными движениями мягких тканей пациента, осуществляемых врачом до момента отверждения массы. После затвердевания эластической массы протез с оттиском протезного ложа остается в полости рта пациента, при этом, получают оттиск альгинатной массой вместе с протезом стандартной ложкой. После затвердевания альгинатной массы оттиск вместе с протезом и силиконовым слоем функционального слепка выводят из полости рта.

Данная модификация получения функционального оттиска, при повторном протезировании для изготовления сложно-челюстного протеза у пациентов с наличием дефекта верхней челюсти, позволяет добиться более точного отображения тканей протезного ложа, полученного под жевательным давлением и функционально-оформленного, что обеспечивает лучшую изоляцию полости носа от полости рта, создавая достаточный герметизм будущего протеза.

Объёмные конструкции съёмных сложно-челюстных протезов при наличии у пациентов приобретенных дефектов челюстных костей требуют от врача стоматолога-ортопеда решения вопроса использования такого конструкционного материала для их изготовления, который бы под влиянием повышенных циклических нагрузок обладал достаточным запасом прочностных характеристик. При этом, чем более значителен по размеру дефект костной ткани челюсти, тем более расширяются границы сложно-челюстного протеза, что ведет к увеличению его веса, ухудшая фиксацию и стабилизацию, приводя к перегрузке оставшихся зубов. Учитывая, что 95% съёмных сложно-челюстных конструкций до сих пор изготавливаются из акриловых

пластмасс, имеющих ряд недостатков, возникает еще одна проблема – наличие большого количества остаточного мономера в готовой сложно-челюстной конструкции, вследствие её больших размеров по объёму и толщине.

В связи с этим, определенный интерес в качестве конструкционных материалов для сложно-челюстных протезов представляют полиамиды, а именно Vertex ThermoSens (Vertex-Dental B.V., Нидерланды; ISO-Сертификат 9001:2008), обладающий рядом выгодных характеристик, описанных в главе «Материалы и методы».

Нами предложен *пострезекционный протез-обтуратор для верхней челюсти* (рисунок 31), который изготавливают путем термопрессования по выплавляемым моделям из стандартных заготовок Vertex ThermoSens (патент на полезную модель № 172668 от 18.07.2017). При этом, до операции получают оттиски с обеих челюстей, регистрируют прикус, изготавливают модели. На модели верхней челюсти хирург-стоматолог совместно с ортопедом-стоматологом очерчивает предполагаемые границы резекции верхней челюсти. В соответствии с данными регистрации прикуса, фиксируют модели в артикулятор/окклюдатор. С модели верхней челюсти по границам резекции срезают гипс на объём до основания альвеолярного отростка; с вестибулярной стороны модели проводят углубление в гипсе в вертикальном направлении на 1,0-1,5 см и производят валикообразную выемку по краю, шириной и глубиной 1,5-2,0 мм в переднезаднем направлении, для формирования мягких тканей в послеоперационном периоде. После воскового моделирования конструкции протеза замещают воск на термопласт по технологии, в соответствии с инструкцией производителя. Непосредственно после резекции верхней челюсти накладывают стерильный протез, основная функция которого на данном этапе будет состоять в формировании мягких тканей челюстно-лицевой области, фиксации перевязочного материала и лекарственных средств, профилактике воспалительных послеоперационных осложнений, восполнении эстетического недостатка, восстановлении функций жевания, речи и глотания. Фиксация протеза осуществляется за счет денто-альвеолярных кламмеров, выполненных из этого же материала. Через 20-30 дней после операции, когда завершится эпителизация слизистой оболочки полости рта, на протез добавляют обтурирующую часть по типу починки.

Отсутствие металлических частей в конструкции протеза из данного материала позволяет добиться хорошей эстетики и психологической удовлетворенности в процессе социальной адаптации пациента и не препятствует, при необходимости, проведению лучевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями ЧЛЮ.

Среди 16 пациентов, входящих в 3 подгруппу основной группы и группы сравнения (таблица 30), конструкции сложно-челюстных протезов из материала Vertex ThermoSens изготовлены в

4-х случаях, в группе сравнения пациенты получили 8 конструкций, выполненных из акриловой пластмассы по традиционной методике. Пациенты основной группы велись в режиме мониторинга дополнительных методов обследования (УЗ доплерографии микроциркуляторного русла в тканях пародонта, оценки звукопроизношения). Результаты лечения оценены в отдаленные сроки (12 месяцев) с применением предложенной анкеты-опросника качества жизни.

Для улучшения физико-механических характеристик полиамида Vertex ThermoSens при изготовлении сложно-челюстных протезов, испытывающих повышенные нагрузки в условиях циклического функционирования, на этапе термопрессования мы предлагаем его армирование, путем введения в состав наноразмерного порошка диоксида титана в количестве до 1 мас.% (на изобретение № 2631050 от 15.09.2017), выступающего в качестве армирующего агента базиса сложно-челюстного протеза и дополнительно способствующего снижению риска образования микробной пленки, что доказано в условиях *in vitro*. Данный факт имеет особое значение для пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей, когда сложность топографии протезного ложа и, соответственно самого протеза, обеспечивает повышенную адгезию микроорганизмов и затрудненный гигиенический уход как за полостью рта, так и за сложно-челюстным протезом, имеющих ретенционные зоны труднодоступные для гигиенических мероприятий. Оформление соответствующих документов, разрешающих клинические исследования, позволит перейти на пилотные исследования предложенного модифицированного наноразмерным диоксидом титана конструкционного материала Vertex ThermoSens.

Пациентам (14 человек), которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием ороназального сообщения (5 подгруппа), на подготовительном этапе и в послеоперационном периоде изготавливали временные защитные пластинки, которые выполняли ряд необходимых функций: защиту операционной раны от агрессивной среды полости рта, обеспечение формирования альвеолярного отростка, фиксацию лекарственных препаратов. Всего изготовлено 11 конструкций. Из них 4 пациентам основной группы – из полиамидного материала Vertex ThermoSens, и 7 конструкций - из акриловой базисной пластмассы пациентам группы сравнения.

#### **4.5 Способ профилактики и лечения послеоперационных воспалительных осложнений слизистой оболочки полости рта у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей**

Предварительно проведенные доклинические лабораторно-экспериментальные исследования в условиях *in vitro/in vivo* позволяют рекомендовать низкомолекулярный катионный пептид

варнерин для использования в стоматологической практике в качестве местного средства и при оформлении соответствующих документов перейти на пилотные клинические исследования (патент РФ на изобретение № 2582228 от 30.03.2016). Целью заявляемого решения является разработка способа профилактики и лечения воспалительных явлений слизистой оболочки полости рта у пациентов с переломами, приобретенными дефектами и деформациями ЧЛЮ в послеоперационном периоде на этапе сложно-челюстного протезирования, стоматологической имплантации, костной пластики, удаления зубов простого и сложного, пародонтологических операциях.

Пептид варнерин для профилактики и лечения послеоперационного воспаления слизистой оболочки полости рта предлагается нами впервые. Использование водного раствора низкомолекулярного катионного пептида варнерина (Россия, Пермь) предложено в концентрации 1 мг/мл в виде аппликаций на коллагеновой пленке толщиной до 1 мм, которая легко адаптируется на слизистой оболочке полости рта, без возможности смещения (напр.: Пленка коллагеновая для заживления ран «Апликолл» по ТУ 9393-005-74079425-2009; организация-изготовитель: ООО "МакМеди", представленная на рисунке 92). Рекомендовано проводить аппликации не реже 1-2 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней с продолжительностью каждой процедуры 20-30 минут, так как именно в данный промежуток времени пептид варнерин обладает наибольшей активностью [103].



Рисунок 92 - Пленка коллагеновая «Апликолл»

Использование предлагаемого способа способно обеспечить снижение количества возможных послеоперационных осложнений воспалительного характера слизистой оболочки за счет использования низкомолекулярного катионного пептида варнерина, который потенцирует и усиливает действие антибиотиков, оказывает антибактериальное действие в отношении устойчивых штаммов *S. epidermidis*. Способ профилактики и лечения послеоперационного

воспаления слизистой оболочки полости рта может быть использован в любом стоматологическом кабинете, отделении и поликлинике.

#### **4.6 Мониторинг структурно-функциональных нарушений у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей**

На этапе обследования данной категории пациентов применялся разработанный алгоритм использования параклинических методов обследования, применение которого, способствовало решению вопроса о проведении необходимых диагностических мероприятий с учетом функционально-физиологических подходов для оптимизации тактики ведения пациентов.

Обеспечение функционально-физиологического подхода на ортопедическом этапе лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей с использованием предложенных и модифицированных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов требует исследования нарушенных структурно-функциональных единиц ЧЛО с использованием параклинических методов при коррекции проводимых лечебных мероприятий и оценки их эффективности, в том числе, в отдаленные сроки.

С этой целью в зависимости от нарушенного элемента ЧЛО проводили оценку нижеописанных параметров до этапа ортопедического лечения и после в отдаленные сроки (12 месяцев).

##### **4.6.1 Результаты оценки гемодинамики в тканях пародонта пациентов с нарушенной целостностью челюстных костей (до и после лечения)**

Ослабленная микроциркуляция нарушает питание тканей, доставку кислорода и энергетических ресурсов, что может привести к необратимым последствиям поврежденных тканей ЧЛО и увеличению сроков лечения. Одним из важных диагностических критериев и мониторинг-критерий обоснования корректности проведенных лечебных мероприятий – это изменение скоростных характеристик (линейных и объёмных) микроциркуляторного кровотока в тканях пародонта с измерением их методом ультразвуковой доплерографии.

Результаты исследования гемодинамики в тканях пародонта методом ультразвуковой доплерографии основной группы пациентов и группы сравнения с наличием переломов и дефектов челюстных костей до лечения и после представлены в таблице 387. Всего оценка гемодинамики в тканях пародонта проведена у 93 человек до лечения, из них 67 чел. – группа сравнения (51 – переломы челюстных костей (1 п/гр.); 16 – дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.)), 26 чел. – основная группа (19 – переломы челюстных костей (1 п/гр.); 7 – дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.)), у которых исследование проведено в режиме мониторинга по предложенному алгоритму. В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗ доплерография проведена у

21 человека основной группы и 46 группы сравнения. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи парного t-критерия Стьюдента для зависимых совокупностей. Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 37 - Результаты исследования гемодинамики в тканях пародонта основной группы пациентов и группы сравнения с переломами и дефектами челюстных костей (до и после лечения)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения			Норма
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	Критерий досто-ти (p)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	Критерий досто-ти (p)	
V <sub>as</sub> см/с	0,446 ±0,025	0,735 ±0,003	p<0,05	0,523 ±0,040	0,700 ±0,014	p<0,05	0,724 ±0,012
V <sub>am</sub> см/с	0,196 ±0,018	0,456 ±0,006	p<0,05	0,253 ±0,028	0,371 ±0,020	p<0,05	0,435 ±0,012
V <sub>akd</sub> см/с	0,185 ±0,014	0,435± 0,008	p<0,05	0,231 ±0,025	0,326 ±0,026	p<0,05	0,405 ±0,025
Q <sub>as</sub> мл/с	0,021 ±0,001	0,064± 0,021	p>0,05	0,024 ±0,002	0,032 ±0,001	p<0,05	0,034 ±0,001
Q <sub>am</sub> мл/с	0,009 ±0,001	0,021± 0,001	p<0,05	0,012 ±0,001	0,017 ±0,001	p<0,05	0,020 ±0,002
Pi	0,587 ±0,011	0,409± 0,009	p>0,05	0,561± 0,021	0,540 ±0,031	p>0,05	1,740 ±0,090
Ri	1,406 ±0,057	0,661± 0,018	p>0,05	1,353 ±0,048	1,092 ±0,090	p>0,05	0,732 ±0,050
Примечание: достоверность по критерию Стьюдента $p < 0,05$							

Максимальная систолическая скорость кровотока (V<sub>as</sub>) в основной группе пациентов после этапа ортопедического лечения статистически значимо увеличилась с 0,446±0,025 см/с до 0,735±0,003 см/с, то есть приблизилась к показателям нормальных значений (0,724±0,012 см/с), чего не произошло в группе сравнения (0,700±0,014 см/с), при  $p < 0,05$ . Средняя систолическая скорость кровотока (V<sub>am</sub>) в основной группе пациентов статистически достоверно приблизилась к норме (0,456±0,006 см/с), данный показатель в группе сравнения составил 0,371±0,020 см/с,

при  $p < 0,05$ . Конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) в основной группе пациентов увеличилась достоверно более, чем в два раза после проведенных лечебных мероприятий и соответствовала нормальным показателям ( $0,435 \pm 0,008$  см/с). Этот же показатель в группе сравнения был ниже нормы ( $0,405 \pm 0,025$  см/с) и составил  $0,326 \pm 0,026$  см/с, при  $p < 0,05$ . Результаты представлены на диаграмме рисунка 93.

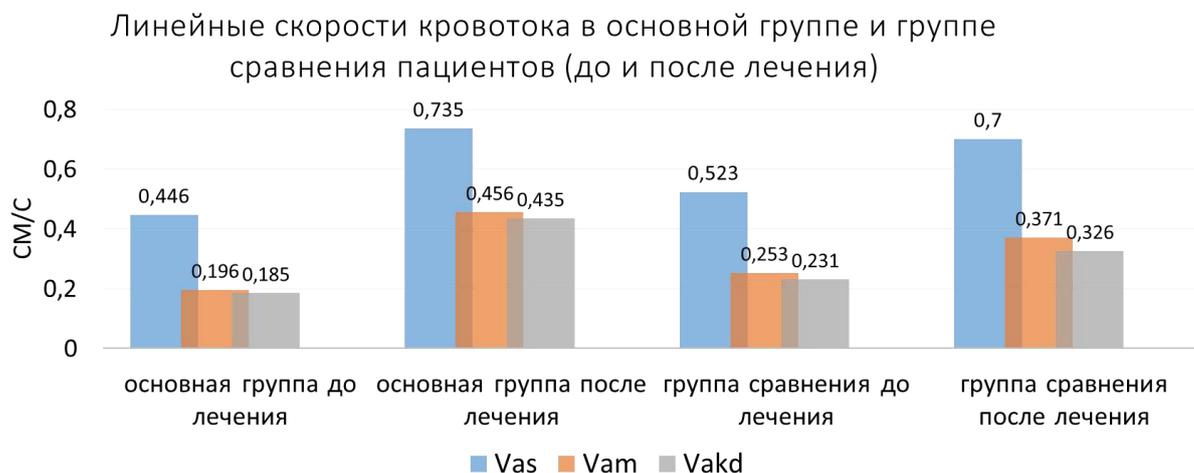


Рисунок 93 - Линейные скорости кровотока в основной группе пациентов и группе сравнения пациентов с переломами и дефектами челюстных костей (до и после лечения)

Объёмные скорости кровотока – максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) и средняя систолическая ( $Q_{am}$ ) также были ниже показателей нормальных параметров в группе сравнения после проведенного лечения и составили  $0,032 \pm 0,001$  мл/с,  $0,017 \pm 0,001$  мл/с, соответственно, в сравнении с основной группой пациентов. При этом, в основной группе показатели объёмных скоростей кровотока соответствовали значениям  $0,064 \pm 0,021$  мл/с ( $Q_{as}$ ), при  $p > 0,05$  и  $0,021 \pm 0,001$  мл/с ( $Q_{am}$ ), при  $p < 0,05$ , что говорит о значительном улучшении объёмных скоростей кровотока. Результаты представлены на диаграмме рисунка 94.



Рисунок 94 - Объёмные скорости кровотока в основной группе пациентов и группе сравнения (до и после лечения)

В микрососудах пациентов основной группы и группы сравнения регистрируется статистически незначимое ( $p > 0,05$ ) снижение индекса Пурсело после ортопедического лечения, т.е. имеется падение периферического сопротивления ( $0,661 \pm 0,018$ , по сравнению с  $1,092 \pm 0,090$  - в группе сравнения). Такая же картина наблюдается с индексом Гослинга ( $0,409 \pm 0,009$  основная группа,  $0,540 \pm 0,031$  группа сравнения), при  $p > 0,05$  (статистически незначимые изменения).

Резюмируя вышеприведенные результаты исследования ультразвуковой доплерографии, установлены достоверные статистически значимые положительные сдвиги микроциркуляторных показателей после проведенного ортопедического этапа (через 12 месяцев) у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей, как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом, данные изменения более, чем в два-три раза выше у пациентов основной группы, то есть у тех, кому было проведено ортопедическое лечение по разработанным методикам, с применением модифицированных и предложенных авторских сложно-челюстных конструкций. Это свидетельствует об их рациональности и эффективности ведения пациентов данной категории с учетом функционально-физиологических подходов.

#### 4.6.2 Электромиографические показатели собственно жевательных мышц у пациентов с переломами и дефектами нижней челюсти

Результаты показателей электромиографического обследования собственно жевательных мышц справа и слева у пациентов с переломами, приобретенными дефектами нижней челюсти основной группы и группы сравнения до и после ортопедического лечения в комплексной специализированной помощи представлены в таблице 38, 39.

Таблица 38 - Средняя амплитуда биоэлектрической активности собственно жевательных мышц у пациентов основной группы и группы сравнения (до лечения)

Группы пациентов, показатели N	Средняя амплитуда собственно жевательной мышцы (мкВ)			
	M±m			
	справа		слева	
	Состояние покоя (M±m)	Состояние напряжения (M±m)	Состояние покоя (M±m)	Состояние напряжения (M±m)
Основная группа	25,150±1,548 p<0,05	302,700±26,042 p<0,05	24,700±1,731 p<0,05	294,000±24,282 p<0,05

Группа сравнения	22,550±1,751 p<0,05	311,050±21,461 p<0,05	22,300±1,694 p<0,05	308,950±20,337 p<0,05
Показатели N по Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., 2013	42,3±5,7	541,3±58,1	41,8±5,3	543,1±57,2

Примечание: достоверность по критерию Стьюдента  $p<0,05$ , относительно результатов после лечения.

Всего ЭМГ исследование собственно жевательных мышц проведенц у 54 человек до лечения, из них 32 чел. – группа сравнения (23 – переломы челюстных костей; 9 – дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.)), 22 чел. – основная группа (15 – переломы челюстных костей; 7 – дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.)), у которых обследование проведено в режиме мониторинга по предложенному алгоритму.

В отдаленные сроки (12 месяцев) ЭМГ собственно жевательных мышц проведена у 20 человек основной группы и 23 человек - группы сравнения.

Таблица 39 - Средняя амплитуда биоэлектрической активности собственно жевательных мышц у пациентов основной группы и группы сравнения (после лечения 12 месяцев)

Группы пациентов, показатели N	Средняя амплитуда собственно жевательной мышцы (мкВ)			
	M±m			
	справа		слева	
	Состояние покоя (M±m)	Состояние напряжения (M±m)	Состояние покоя (M±m)	Состояние напряжения (M±m)
Основная группа	35,100±1,023 p<0,05	449,500±21,179 p<0,05	35,350±1,571 p<0,05	455,650±19,361 p<0,05
Группа сравнения	27,250±1,460 p<0,05	382,400±17,517 p<0,05	27,450±1,504 p<0,05	367,750±17,541 p<0,05
Показатели N по Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., 2013	42,3±5,7	541,3±58,1	41,8±5,3	543,1±57,2

Примечание: достоверность по критерию Стьюдента  $p<0,05$ , относительно результатов до лечения.

На этапе обследования определяли количественные показатели биоэлектрической активности (среднюю амплитуду) собственно жевательных мышц справа и слева в состоянии относительного физиологического покоя и максимального напряжения (рисунок 95).

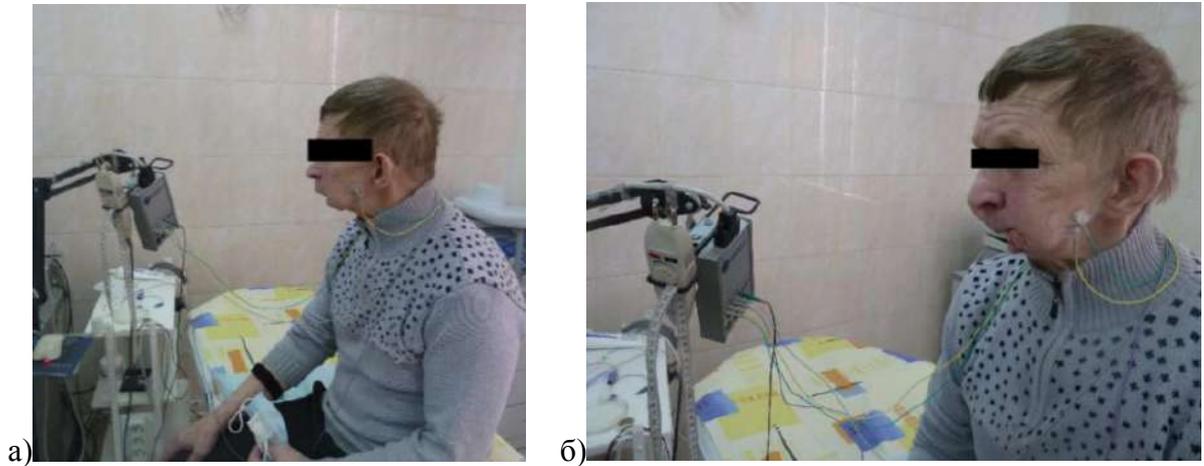


Рисунок 95 - а) пациент К., проведение ЭМГ собственно жевательных мышц до ортопедического лечения; б) этот же пациент; вдоль хода мышечных волокон собственно жевательной мышцы слева укреплены электроды для исследования

При анализе представленных данных можно говорить об отсутствии статистически значимых отличий биоэлектрической активности собственно жевательных мышц до этапа ортопедического лечения в основной группе пациентов и группе сравнения, то есть исследуемые группы были равнозначны до проведения лечебных мероприятий. Так, средняя амплитуда в состоянии относительного покоя в группе сравнения справа и слева соответствовала  $22,550 \pm 1,751$  и  $22,300 \pm 1,694$  мкВ, а в состоянии максимального напряжения -  $311,050 \pm 21,461$  и  $308,950 \pm 20,337$ . Эти же показатели в основной группе пациентов в состоянии покоя составили  $25,150 \pm 1,548$  и  $24,700 \pm 1,731$ , в состоянии максимального напряжения -  $302,700 \pm 26,042$  и  $308,950 \pm 20,337$  мкВ.

После проведенного этапа ортопедического лечения наблюдалось достоверное статистически значимое увеличение исследуемых количественных показателей ЭМГ как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом, более приближенные показатели к нормальным значениям, отмечены в основной группе пациентов. Так, средняя амплитуда биоэлектрической активности собственно жевательных мышц в состоянии покоя справа и слева основной группы пациентов составила  $35,100 \pm 1,023$  и  $35,350 \pm 1,571$  мкВ соответственно. Этот же показатель в группе сравнения равен  $27,250 \pm 1,460$  и  $27,450 \pm 1,504$  мкВ. В основной группе пациентов при максимальном напряжении собственно жевательных мышц справа и слева отмечены показатели, равные  $449,500 \pm 21,179$  и  $455,650 \pm 19,361$ , а в группе сравнения -  $382,400 \pm 17,517$  и  $367,750 \pm 17,541$ .

Таким образом, в основной группе пациентов средняя амплитуда биоэлектрической активности собственно жевательных мышц после ортопедического лечения, с использованием разработанных, модифицированных сложно-челюстных конструкций увеличилась на 29,24 % в состоянии покоя и на 34,08 % при максимальном напряжении, что в два раза выше, чем в группе сравнения, где проводился этап ортопедического лечения данной категории пациентов по традиционной схеме с использованием традиционных материалов. Эти же показатели увеличились на 15,28 и 17,35 %, соответственно, что также свидетельствует о рациональности функционально-физиологических подходов в лечении данной категории пациентов.

На гистограмме рисунка 96 в сравнительном аспекте представлена оценка средней амплитуды биоэлектрической активности в состоянии покоя и максимального напряжения собственно жевательных мышц у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей основной группы и группы сравнения до и после этапа ортопедического лечения.



Рисунок 96 - Сравнительная оценка средней амплитуды биоэлектрической активности собственно жевательных мышц у пациентов основной группы и группы сравнения до и после этапа ортопедического лечения в отдаленные сроки

#### 4.6.3 Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов у пациентов с дефектами нижней челюсти

Срыв синергизма при функционировании мышц ЧЛЮ у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей и нарушение двигательной функции в области ВНЧС требует

устанавливать элементы ВНЧС в послеоперационном периоде или на этапе подготовки к реконструктивным операциям в физиологическое положение, что наиболее целесообразно проводить в режиме мониторинга под контролем дополнительных методов обследования. В основной группе пациентов и группе сравнения с наличием дефекта(ов) нижней челюсти (2, 3, 4 подгруппы) проводили ультразвуковое исследование ВНЧС справа и слева до этапа ортопедического лечения, в процессе и после, в сроки 12 месяцев (рисунок 97). Всего УЗИ ВНЧС до лечения проведено у 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти. Из них, 7 чел. – основная группа (в режиме мониторинга, на этапах лечения с использованием предложенных конструкций) и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗИ ВНЧС проведена у 7 человек основной группы и 8 человек - группы сравнения. Результаты ультразвукового обследования ВНЧС сведены в таблицу 40 и представлены на рисунке 98 в виде диаграммы.

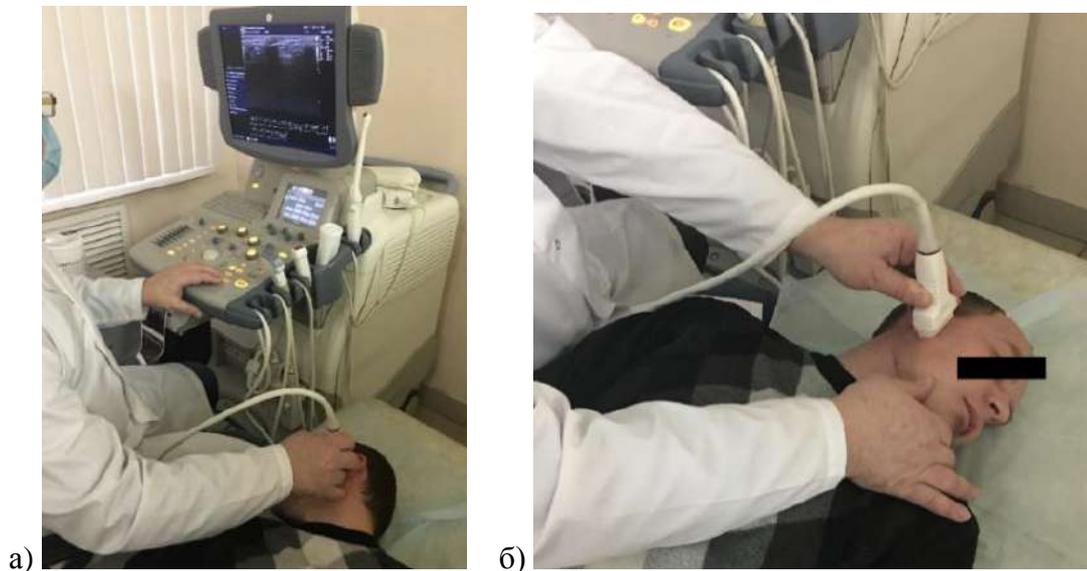


Рисунок 97 - Пациент С. Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстного сустава слева (а) и справа (б) на ультразвуковом сканере Logiq S6 (General Electric)

При анализе представленных данных, отсутствовали статистически значимые отличия критериальных оценок ультразвукового обследования до этапа ортопедического лечения в основной группе пациентов и группе сравнения, то есть исследуемые группы были практически равнозначны до проведения лечебных мероприятий.

Спустя 12 месяцев после ортопедического этапа лечения, пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти в основной группе пациентов, с использованием разработанных и модифицированных методик, наблюдалось значительное улучшение критериев оценки ВНЧС. Так, в области мягких тканей, окружающих ВНЧС, спустя 12 месяцев, в 94,4% случаев не определялись патологические изменения, а в группе сравнения только в 56,2% случаев.

Восстановление наружных связок ВНЧС произошло в 5,5%, чего не наблюдалось в группе сравнения. Состояние капсулярного аппарата ВНЧС, по данным ультразвукового исследования, улучшилось на 61,1% в основной группе, а в группе сравнения лишь на 6,2%. Межсуставное пространство ВНЧС в основной группе пациентов приблизилось к нормальным показателям в 88,8% случаев, в группе сравнения эта же исследуемая область соответствовала норме в 31,2% случаев.

Таблица 40 - Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов (до и после лечения) в основной группе и группе сравнения

Оценочный критерий		Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения %	После лечения, %	До лечения, %	После лечения, %
Окружающие мягкие ткани	Периферический отек	22,2% *p>0,05	0,0% *p>0,05	31,2% *p>0,05 **p>0,05	18,7% *p>0,05 **p>0,05
	Разрастание соединительной ткани	16,6% *p>0,05 **p>0,05	5,5% *p>0,05 **p>0,05	25,0% *p>0,05 **p>0,05	25,0% *p>0,05 **p>0,05
	Без патологических изменений	61,1% *p>0,05 **p<0,05	94,4% *p<0,05 **p<0,05	43,7% *p>0,05 **p>0,05	56,2% *p<0,05 **p>0,05
Наружные связки ВНЧС	Целостность нарушена	16,6% *p>0,05 **p>0,05	11,1% *p>0,05 **p>0,05	18,7% *p>0,05 **p>0,05	18,7% *p>0,05 **p>0,05
	Целостность не нарушена	83,3% *p>0,05 **p>0,05	88,8% *p>0,05 **p>0,05	81,2% *p>0,05 **p>0,05	81,2% *p>0,05 **p>0,05
Капсула ВНЧС	Утолщена	44,4% *p>0,05 **p>0,05	11,1% *p>0,05 **p>0,05	43,7% *p>0,05 **p>0,05	37,5% *p>0,05 **p>0,05
	Истончена	38,8% *p>0,05 **p>0,05	11,1% *p>0,05 **p>0,05	43,7% *p>0,05 **p>0,05	43,7% *p>0,05 **p>0,05
	Не изменена	16,6% *p>0,05 **p<0,05	77,7% *p<0,05 **p<0,05	12,5% *p>0,05 **p>0,05	18,7% *p<0,05 **p>0,05
Суставная головка	Узурация	27,7% *p>0,05 **p>0,05	22,2% *p>0,05 **p>0,05	25,0% *p>0,05 **p>0,05	25,0% *p>0,05 **p>0,05
	Остеофитоз	22,2% *p>0,05 **p>0,05	27,7% *p>0,05 **p>0,05	31,2% *p>0,05 **p>0,05	31,2% *p>0,05 **p>0,05
	Без патологических изменений	50% *p>0,05 **p>0,05	50% *p>0,05 **p>0,05	43,7% *p>0,05 **p>0,05	43,7% *p>0,05 **p>0,05
Межсуставное пространство	Расширение	33,3% *p>0,05 **p>0,05	5,5% *p>0,05 **p>0,05	31,2% *p>0,05 **p>0,05	25,0% *p>0,05 **p>0,05
	Сужение	38,8%	5,5%	56,2%	43,7%

		*p>0,05 **p>0,05	*p>0,05 **p>0,05	*p>0,05 **p>0,05	*p>0,05 **p>0,05
	Не изменено	27,7% *p>0,05 ** p<0,05	88,8% * p<0,05 ** p<0,05	12,5% *p>0,05 **p>0,05	31,2% *p<0,05 **p>0,05

Примечание: \*различия уровня признака в сравниваемых основной группе и группе сравнения (до и после лечения) статистически значимы ( $p<0,05$ ), статистическая обработка проведена с использованием U-критерий Манна-Уитни; \*\* различия уровня признака в группе (до и после лечения) статистически значимы ( $p<0,05$ ), статистическая обработка с использованием Парного t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

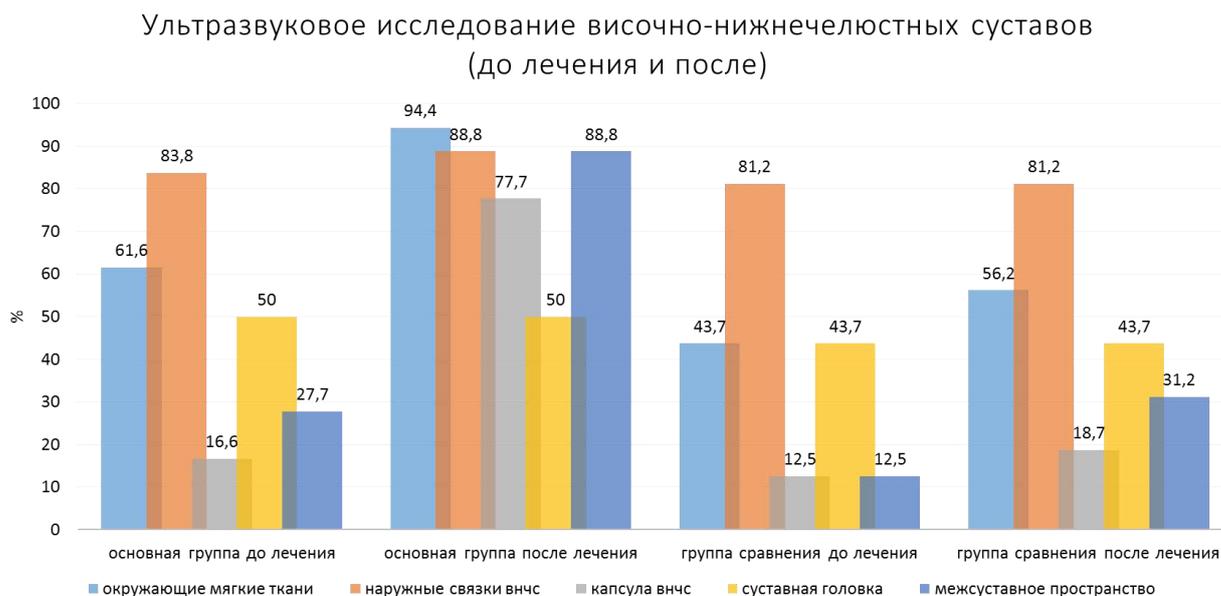


Рисунок 98 - Сравнительная оценка показателей ультразвукового исследования ВНЧС в основной группе пациентов и группе сравнения (до и после ортопедического этапа лечения)

Данные УЗИ ВНЧС на этапе диагностического процесса соответствуют данным, полученным при физикальном обследовании области ВНЧС на этапе оценки стоматологического статуса пациентов основной группы и группы сравнения с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей. Анализируя результаты УЗИ ВНЧС в режиме мониторинга, можно говорить о том, что использование на этапе ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти функционально-физиологического подхода с применением разработанных и модифицированных методик, авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов в большинстве случаев достоверно способствовало нормализации структурно-функциональных параметров ВНЧС.

#### 4.6.4 Жевательная эффективность до и после ортопедического этапа лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей

Одним из основных критериев оценки эффективности проведенного этапа ортопедического лечения у пациентов является восстановление жевательной функции. Жевательную эффективность у пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти основной группы и группы сравнения (2, 3, 4 подгруппы) до этапа ортопедического лечения и после определяли по методике, разработанной Долгалевым А.А., и модифицированной Бейнаровичем С.В., 2010 (рисунок 99, 100). При этом, авторами рассчитано среднее значение суммарной площади окклюзионных контактов человека с интактными зубными рядами, которое составляет в среднем 200 мм<sup>2</sup>.

Всего жевательная эффективность до лечения оценена у 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.). Из них, 7 чел. – основная группа и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) жевательную эффективность оценили у 7 человек основной группы и 9 человек - группы сравнения.

Оценка жевательной эффективности в основной группе пациентов и группе сравнения до этапа ортопедического лечения не выявила статистически значимых различий исходных данных ( $92,300 \pm 10,684$  мм<sup>2</sup> и  $90,750 \pm 10,435$  мм<sup>2</sup> соответственно), что говорит о равнозначности исследуемых групп до проведения лечебных мероприятий (таблица 41).

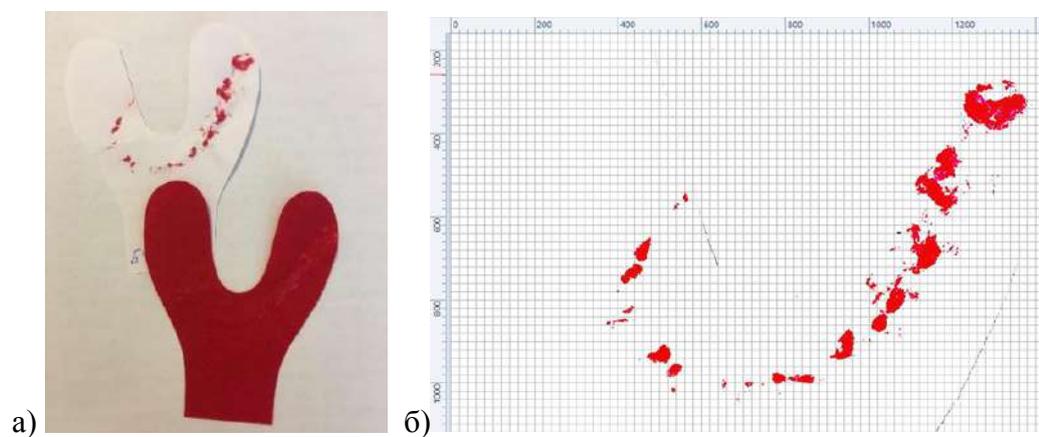


Рисунок 99 - До лечения: а) отпечатки контактов зубов-антагонистов; б) скан отпечатков окклюзионных контактов для подсчета их площади

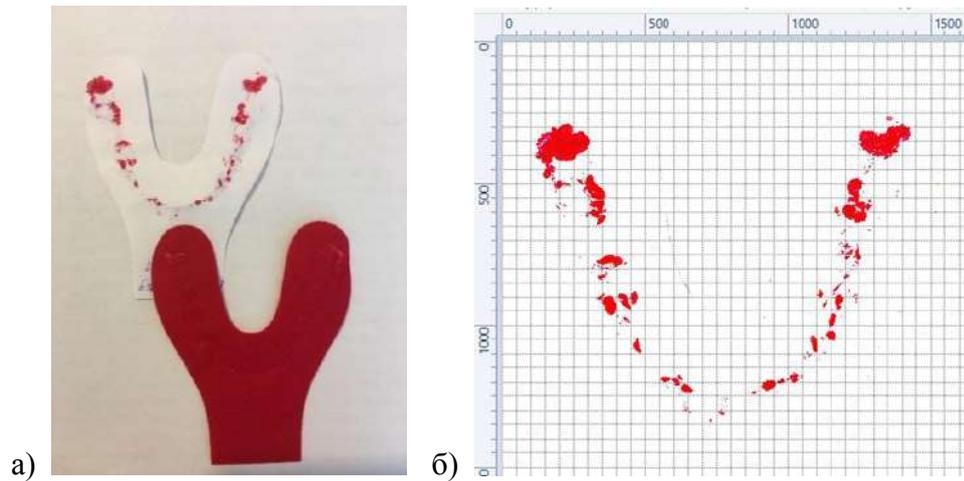


Рисунок 100 - После лечения: а) отпечатки контактов зубов-антагонистов; б) скан отпечатков окклюзионных контактов для подсчета их площади

Таблица 41 - Суммарная площадь окклюзионных контактов до и после ортопедического этапа лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами и деформациями ЧЛЮ

Группы пациентов	Суммарная площадь окклюзионных контактов (мм <sup>2</sup> )		Критерий достоверности (p)
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	
Основная группа (n=40)	92,300±10,684 p**>0,05	178,650±1,732 p**<0,05	p*<0,05
Группа сравнения (n=130)	90,750±10,435 p**>0,05	142,050±3,187 p**<0,05	p*<0,05

Примечание: \* различия уровня признака в группе (до и после лечения) статистически значимы ( $p < 0,05$ ), статистическая обработка с использованием Парного t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей; \*\*различия уровня признака в сравниваемых основной группе и группе сравнения (до и после лечения) статистически значимы ( $p < 0,05$ ), статистическая обработка проведена с использованием U-критерий Манна-Уитни.

После проведенного этапа ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти жевательная эффективность в основной группе увеличилась на 46% и достигла 89% ( $178,650 \pm 1,732$  мм<sup>2</sup>), а в группе сравнения повысилась на 26%, составив 71% ( $142,050 \pm 3,187$  мм<sup>2</sup>). Сравнительная диаграмма оценки жевательной эффективности представлена на рисунке 101.



Рисунок 101 - Сравнительная оценка жевательной эффективности в исследуемых подгруппах пациентов до лечения и после

Таким образом, ортопедический этап лечения данной категории пациентов с применением разработанных и модифицированных методик, авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов с учетом функционально-физиологических подходов способствует лучшему восстановлению жевательной эффективности.

#### 4.6.5 Мониторинг звукопроизношения и артикуляционной моторики у пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей

Функциональные расстройства речевого аппарата среди общего объема обследованных пациентов в период с 2013-2016 гг. составили 21 человек (12,3% в общей совокупности пациентов). Из них, в основную группу вошли 9 человек (4 человека с дефектами верхней челюсти (3 п/гр.), 5 человек - с дефектом нижней челюсти (3, 4 п/гр.)) и 12 чел. - в группу сравнения (6 человек с дефектами верхней челюсти (3 п/гр.), 6 человек - с дефектом нижней челюсти (3, 4 п/гр.)). Все пациенты, проходившие мониторинг нарушения речевой функции, не имели нарушения иннервации периферического аппарата речи и неврологической симптоматики артикуляционной мускулатуры. Оценка звукопроизношения проводили на этапе диагностического процесса до ортопедического лечения, в процессе лечебных мероприятия (коррекции конструкций протезов) и после (таблица 42).

Выявленные нарушения до ортопедического лечения в большинстве случаев были связаны с наличием oro-назального сообщения, вследствие оперативных вмешательств на верхней челюсти по поводу новообразований, травматических повреждений (3 п/гр.) - 12 человек (7,0% в общей совокупности пациентов). В 5,3% случаев от общего количества пациентов (9 человек), артикуляционное нарушение сопровождало дефекты ветви и тела нижней челюсти, возникшие

вследствие резекции новообразований нижней челюсти, дефектов травматического происхождения и осложнений после проведенного лечения (3, 4 п/гр.).

В структуре артикуляционных нарушений до этапа ортопедического лечения у всех обследованных пациентов отмечалась нечёткая, неразборчивая, монотонная, негромкая речь. Нормальному произношению соответствовали только гласные звуки (А, И, Э). Губные звуки (П, Пь, Б, Бь), губно-зубные (В, Вь, Ф, Фь), заднеязычные (К, Кь, Г, Гь, Х, Хь), верхние переднеязычные (Т, Ть, Д, Дь), соноры (Л, Ль, Р, Рь), свистящие (С, Сь, З, Зь, Ц) и шипящие (Ш, Ж, Ч, Щ) изолированно имели нечеткое произношение; некоторые из них были грубо искажены или отсутствовали. В речевом потоке звуки становились более разборчивы, но искажение сохранялось. У обследованных пациентов при произношении звуков наблюдалось поверхностное дыхание со слабой ненаправленной воздушной струей. Фонематический слух имел нарушение у двух пациентов и проявлялся в нарушении распознавания речи, что связано было с возрастными изменениями и травматическими последствиями.

Таблица 42 - Сравнительная оценка звукопроизношения у пациентов в группах исследования до лечения и после

Оценочный критерий звукопроизношения (нарушение)	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения (9 чел.) %	После лечения (9 чел.) %	До лечения (12 чел.) %	После лечения (12 чел.) %
Гласные: (А, О, У, Э, И, Ы)	11,1% *p>0,05 **p>0,05	0,0% **p>0,05	25% *p>0,05	0,0% **p<0,05
Губные: (П, Пь, Б, Бь)	77,7% *p>0,05	0,0% *p>0,05	83,3% *p>0,05 **p<0,05	8,3% *p>0,05 **p<0,05
Губно-зубные: (В, Вь, Ф, Фь)	100% **p<0,05	11,1% *p>0,05 **p<0,05	100% **p<0,05	16,6% *p>0,05 **p<0,05
Заднеязычные: (К, Кь, Г, Гь, Х, Хь)	66,6%	0,0% *p>0,05	66,6% **p<0,05	8,3% *p>0,05 **p<0,05

Верхние переднеязычные: (Т, Ть, Д, Дь)	66,6% *p>0,05 **p<0,05	11,1% *p>0,05 **p<0,05	58,3% *p>0,05 **p<0,05	16,6% *p>0,05 **p<0,05
Соноры: (Л, Ль, Р, Рь)	55,5% *p>0,05	0,0%	58,3% *p>0,05	0,0%
Свистящие: (С, Сь, З, Зь, Ц)	55,5% *p<0,05 **p<0,05	11,1% *p>0,05 **p<0,05	83,3% *p<0,05 **p<0,05	16,6% *p>0,05 **p<0,05
Шипящие: (Ш, Ж, Ч, Щ)	77,7% *p>0,05	0,0%	83,3% *p>0,05	0,0%

Примечание: \*различия уровня признака в сравниваемых основной группе и группе сравнения (до и после лечения) статистически значимы ( $p<0,05$ ), статистическая обработка проведена с использованием U-критерий Манна-Уитни; \*\* различия уровня признака в группе (до и после лечения) статистически значимы ( $p<0,05$ ), статистическая обработка с использование Парного t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей.

В процессе адаптации к конструкциям протезов в основной группе пациентов обследовали звукопроизношение в режиме мониторинга и при необходимости проводили дополнительные коррекционные мероприятия сложно-челюстных протезов. При этом, проведение коррекционных мероприятий конструкций протезов в основной группе пациентов потребовалась в трех случаях и касались освобождения пространства на конструкции протеза в проекции передней трети твердого неба для удобства произношения верхних переднеязычных и свистящих звуков. В ближайшие сроки после сложно-челюстного протезирования (6 месяцев) в основной группе пациентов и группе сравнения (3, 4 п/гр.) проводили повторное логопедическое обследование с целью оценки звукопроизношения.

Спустя 6 месяцев повторное логопедическое обследование прошли 9 человек основной группы и 12 человек группы сравнения. Произношение вышеперечисленных звуков с конструкциями сложно-челюстных протезов в отдаленные сроки обследования, в обеих группах обследованных пациентов, как изолированно, так и в речевом потоке соответствовало норме, было четким, чистым, разборчивым, в некоторых случаях сохранялось легкое искажение гласных Э, Ы и верхне-передних звуков. Дыхание при речевом потоке с фиксированным сложно-челюстным протезом в полости рта имело хорошо выраженное направление вперед. Артикуляционная моторика после этапа сложно-челюстного протезирования значительно улучшилась за счет появления опоры для языка (при дефектах тела нижней челюсти) и разобщения ротовой полости с полостью носа (при дефектах твердого и мягкого неба) во всех случаях. При этом, наблюдается тенденция к большему снижению вышеперечисленных

нарушений звукопроизношения после этапа ортопедического лечения в основной группе пациентов, в отличие от группы сравнения.

Таким образом, проведенные лечебные мероприятия на ортопедическом этапе в комплексной специализированной помощи пациентам с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей в основной группе и группе сравнения свидетельствуют о нормализации артикуляционной моторики и функционирования костно-мышечного аппарата ЧЛЮ, имея немаловажное значение в процессе социальной адаптации и психологической удовлетворенности данной категории пациентов. При этом, артикуляционные нарушения в большей степени улучшились в основной группе пациентов.

#### 4.6.6 Результаты оценки качества жизни пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей до и после этапа ортопедического лечения

На основании применения комплексного опросника в краткой версии MOS-36-Item Short – Form Health Survey у пациентов основной группы и группы сравнения (2, 3, 4 п/гр.) до ортопедического лечения получена оценка КЖ, представленная в таблице 43. Статистическая обработка исходного уровня признаков физического и психологического компонентов здоровья в сравниваемых группах проведена с использованием U-критерий Манна-Уитни, статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 43 - Результаты оценки качества жизни по опроснику MOS-SF-36 пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей до и после ортопедического лечения ( $M\pm m$ )

Параметры качества жизни	Группы пациентов			
	Основная		Сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
РФ – физическое функционирование	73,000±2,744	91,500±1,581	69,231±2,419	85,385±0,925
RP - влияние на работу, деятельность	7,500±4,025	82,500±4,025	15,385±3,654	76,923±4,623
BP - боль и ее влияние на деятельность	62,100±6,778	93,200±3,761	49,923±2,431	90,000±3,801
GH - общее состояние здоровья	29,500±1,834	86,300±2,000	26,154±0,865	75,308±1,742
VT - жизнеспособность	22,000±3,443	78,000±2,108	23,077±0,939	69,615±1,096

SF - социальное функционирование	15,000±4,730	92,500±2,913	17,308±2,347	74,038±1,001
RE - эмоциональное состояние	26,332±6.997	83,335±5,855	2,564±2,669	76,924±7,227
MH - самооценка психического здоровья	22,000±3,457	80,800±1,865	15,077±1,426	66,769±2,021
<b>PH – физический компонент здоровья</b>	43,127±0,946*	54,911±0,584*	42,785±0,530*	53,448±0,585*
<b>MH – психологический компонент здоровья</b>	20,095±1,724*	53,265±0,994	16,640±0,617*	46,512±0,815

Примечание: различия уровня признака в группах (до и после лечения) статистически значимы ( $p < 0,05$ ), статистическая обработка с использованием Парного t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей;

\*различия уровня признака в сравниваемых группах (до и после лечения) статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) U-критерий Манна-Уитни.

До ортопедического лечения были отмечены невысокие показатели КЖ в обеих группах, особенно по шкалам психологического компонента здоровья обследуемых: SF, VT, MH и физического компонента - RP.

После проведенного ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей в отдаленные сроки (12 месяцев) повторно оценивали КЖ в обеих группах с использованием этого же опросника. Наблюдалось достоверное улучшение всех показателей физического и психологического компонентов здоровья в обеих группах. Тем не менее, более высокие значения по всем шкалам отмечены в основной группе пациентов. А именно: улучшение физического компонента в основной группе с 43,127±0,946 до 54,911±0,584, а в группе сравнения с 42,785±0,530 до 53,448±0,585. При этом, имеется тенденция к более благоприятным показателям в основной группе в соотношении с группой сравнения. Улучшение психологического компонента в основной группе пациентов наблюдалось с 20,095±1,724 до 53,265±0,994, а группе сравнения - с 16,640±0,617 до 46,512±0,815. При этом, в основной группе пациентов данный показатель достоверно выше в соотношении с группой сравнения. Диаграмма оценки КЖ по опроснику MOS SF-36 пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей после ортопедического лечения представлена на рисунке 102.

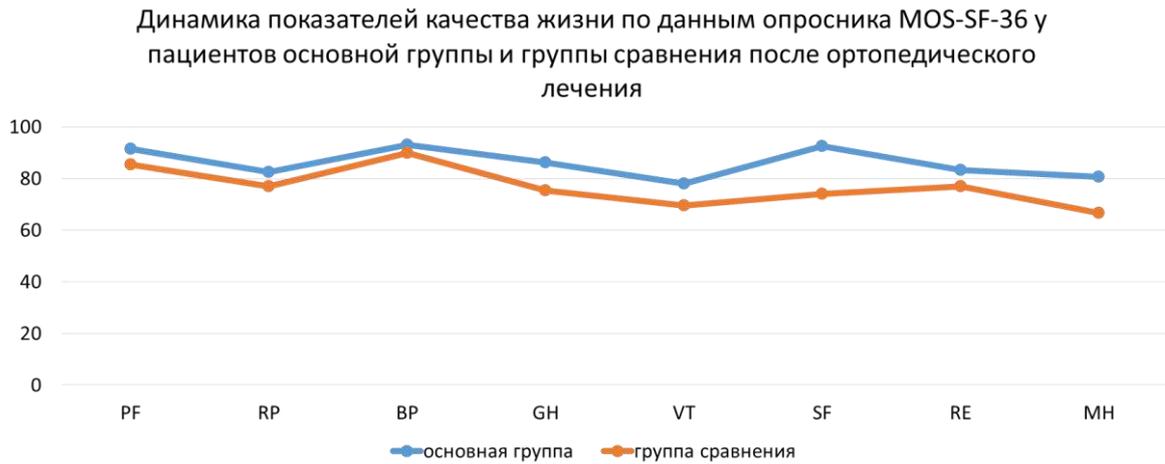


Рисунок 102 - Динамика показателей качества жизни по данным опросника MOS-SF-36 в обследуемых группах пациентов после ортопедического лечения

Опросник MOS SF-36 являясь неспецифическим используется для контроля влияния результатов лечения на КЖ пациентов. В связи с этим мы проводили дополнительно оценку КЖ пациентов представленной категории по предложенному нами опроснику «Способ оценки качества жизни у пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (удостоверение на рационализаторское предложение № 2683. – 29.10.2015). Результаты оценки КЖ у пациентов основной группы и группы сравнения (2, 3, 4 п/группы) до этапа ортопедического лечения и после (12 месяцев) представлены в таблице 44.

Всего до лечения оценка КЖ по предложенному опроснику проведена у 16 человек, имеющих дефекты верхней и нижней челюсти. Из них, 7 чел. – основная группа и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) оценка качества жизни проведена у 7 человек основной группы и 8 человек - группы сравнения.

Таблица 44 - Оценка качества жизни у пациентов основной группы и группы сравнения (2, 3, 4 п/группы) до этапа ортопедического лечения и после

Оценочный критерий уровня качества жизни (балл)	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нормальный уровень жизни (25 и менее)	5,0%	75,0%	6,9%	45,4%
Удовлетворительный уровень жизни (26-50)	30,0%	25,0%	25,4%	54,6%

Низкий уровень жизни (51-80)	55,0%	0,0%	53,0%	0,0%
Очень низкий уровень жизни (более 80)	15,0%	0,0%	14,6%	0,0%
M±m, критерий достоверности	60,70±4,29 p>0,05	22,0±1,60 p<0,05	59,75±4,39 p>0,05	30,70±2,16 p<0,05

Примечание: различия уровня признака в сравниваемых основной группе и группе сравнения (до и после лечения) статистически значимы ( $p<0,05$ ), статистическая обработка проведена с использованием U-критерий Манна-Уитни.

До этапа ортопедического лечения в основной группе 30,0% больных оценили свой уровень жизни как удовлетворительный, 55,0% - как низкий; в группе сравнения 25,4% больных отметили КЖ как удовлетворительное, а 53,0% - как низкое. Средний показатель оценочного критерия до этапа ортопедического лечения в основной группе пациентов составил  $60,70\pm 4,29$  балла, а в группе сравнения -  $59,75\pm 4,39$  балла, что соответствовало низкому уровню жизни. Статистическая обработка не выявила различия в уровне признака в обследуемых группах ( $p>0,05$ ), и свидетельствуя о равнозначности групп исследования.

После проведенного этапа ортопедического лечения (12 месяцев) пациентов с приобретенными дефектами челюстных костей основной группы и группы сравнения повторно анкетировали, посредством предложенного опросника. Улучшение КЖ отметили пациенты основной группы исследования; сумма баллов в 75% случаев соответствовала нормальному уровню, а в 25% - удовлетворительному (рисунок 103). В группе сравнения 45,4% пациентов определили по сумме баллов нормальное КЖ, а в 54,6% – удовлетворительное (рисунок 104). Средний оценочный критерий качества жизни пациентов в основной группе составил  $22,0\pm 1,60$  баллов, что соответствует нормальному уровню жизни, а в группе сравнения  $30,70\pm 2,16$  баллов, что определяется как удовлетворительный уровень жизни ( $p<0,05$ ). При этом, различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы ( $p<0,05$ ).

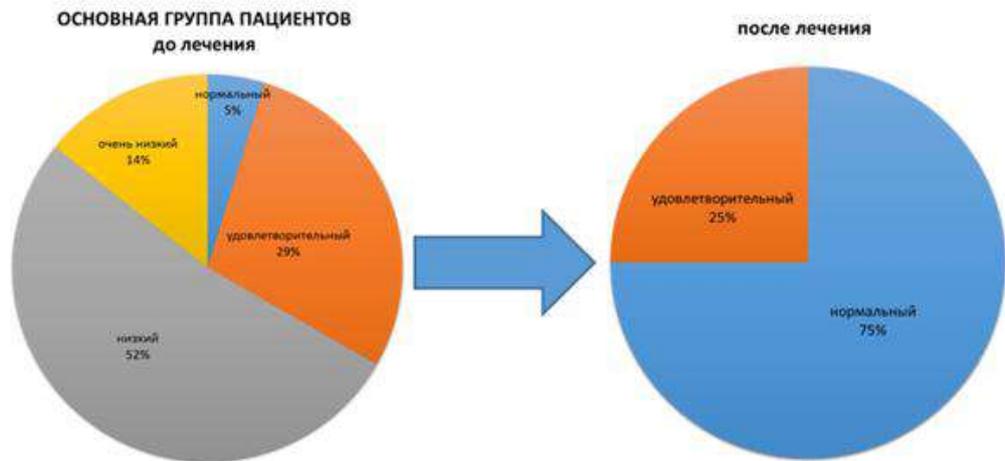


Рисунок 103 - Диаграмма оценки качества жизни в основной группе пациентов (до лечения и после)



Рисунок 104 - Диаграмма оценки качества жизни в группе сравнения пациентов (до лечения и после)

Таким образом, резюмируя вышеописанные результаты обследования можно говорить об улучшении КЖ в обеих группах обследованных пациентов после этапа ортопедического лечения. Тем не менее, более выраженный диапазон изменений показателей по результатам отдаленного анкетирования, был показан в основной группе исследуемых лиц, которым на этапе ортопедического лечения применялись модифицированные и разработанные авторские методики, конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов, используемых с позиций функционально-физиологического подхода по разработанному алгоритму ведения данной категории пациентов.

#### 4.7 Описание клинических случаев

В данном разделе клинические случаи представлены в виде выписок из историй болезни пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей основной группы исследования. При этом, все проведенные лечебные мероприятия на ортопедическом этапе лечения в комплексной специализированной помощи осуществлялись с применением модифицированных и разработанных авторских методик, конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов с функционально-физиологическим подходом по разработанному алгоритму ведения данной категории пациентов.

**Выписка из истории болезни № 49** представлена в виде примера конкретного выполнения. Пациент Р., обратился к хирургу-стоматологу Стоматологической больницы ПГМУ по поводу болевых ощущений в области тела нижней челюсти слева, возникших после бытовой травмы. Диагноз: перелом тела нижней челюсти слева без смещения. Направлен к ортопеду-стоматологу с целью изготовления конструкции для иммобилизации отломков нижней челюсти. Ортопедический диагноз, на основании проведенного обследования с помощью основных и дополнительных методов: перелом тела нижней челюсти слева без смещения, частичное вторичное отсутствие зубов на верхней и нижней челюсти, вследствие осложненного кариеса; класс по Кеннеди верхняя челюсть - II класс (2 подкласс), нижняя челюсть – I класс, потеря жевательной эффективности по Агапову 100%, эстетический и фонетический недостаток. Учитывая, что пациент ранее не протезировался конструкциями съёмных зубных протезов, принято решение об изготовлении предложенных конструкций - окклюзионных шин на верхнюю и нижнюю челюсти (рисунок 105).



a)



Рисунок 105 - Больной Р. а) окклюзионные шины на верхнюю и нижнюю челюсти; б) конструкции фиксированы в полости рта; в) внешний вид больного с окклюзионными шинами

После наложения и фиксации в полости рта окклюзионных шин совместно с пращевидной повязкой, пациенту даны соответствующие рекомендации по уходу и проведению коррекционных мероприятий конструкций. В качестве дополнительного метода исследования пациенту проведена ультразвуковая доплерография до ортопедического лечения и после: максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) после этапа ортопедического лечения увеличилась с 0,451 см/с до 0,735 см/с; средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) составила 0,452 см/с; конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) соответствовала 0,439 см/с). Объёмные скорости кровотока: максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) 0,058 мл/с и средняя систолическая ( $Q_{am}$ ) 0,021 мл/с. Индекс Пурсело после этапа ортопедического лечения - 0,658, индекс Гослинга 0,402. Через 12 месяцев рентгенологически линия перелома не определяется; результаты исследования ультразвуковой доплерографии выявили восстановление микроциркуляторных показателей до нормальных значений.

В качестве примера конкретного выполнения представляем краткую **выписку из истории болезни № 44**. Больной С., 32 лет направлен к ортопеду-стоматологу для изготовления конструкции сложно-челюстного аппарата на подготовительном предоперационном этапе с целью фиксации смещенного фрагмента тела нижней челюсти слева в положение центральной окклюзии. Ранее пациенту проведена операция блок-резекции тела нижней челюсти по поводу гигантоклеточной опухоли с фиксацией фрагментов нижней челюсти реконструктивной пластиной на винтах и наложены шины Тигерштедта (рисунок 106а).

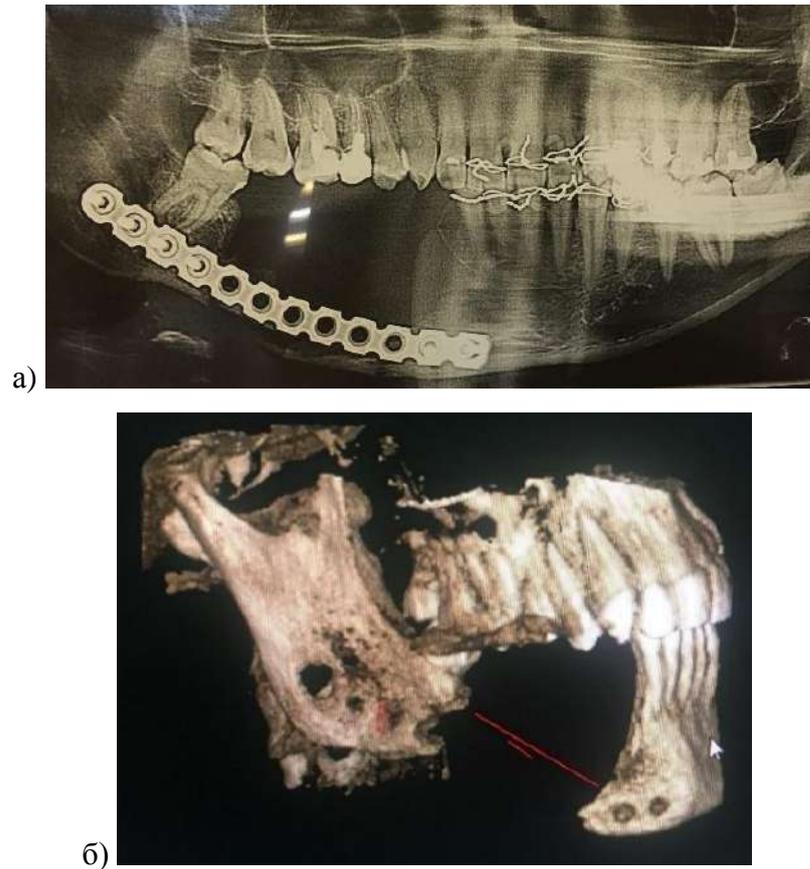


Рисунок 106 - Больной С. а) ОПТГ (состояние после блок-резекции тела нижней челюсти с фиксацией фрагментов нижней челюсти реконструктивной пластиной на винтах, наложены шины Тигерштедта); б) КЛКТ – дефект тела нижней челюсти справа (состояние после удаления реконструктивной пластина и секвестрэктомии)

Через три месяца после проведенного лечения, в результате возникшего осложнения воспалительного характера проведена операция секвестрэктомии с удалением реконструктивной пластины (рисунок 106б).

После совместного обсуждения предстоящего плана лечения с хирургом-стоматологом, принято решение о поэтапном выведении, смещенных под действием мышц ЧЛЮ, фрагментов нижней челюсти в положение, соответствующее центральной окклюзии. При этом, использовали шину Ванкевич в предложенной нами модификации, по описанной выше методике. В результате многоэтапного процесса выведения фрагментов нижней челюсти под контролем ультразвукового мониторинга положения элементов ВНЧС в суставной впадине удалось добиться установления фрагмента нижней челюсти в положение, соответствующее центральной окклюзии, тем самым обеспечив стабильность для дальнейшего реконструктивного хирургического лечения (рисунок 107).

Ортопедический этап подготовки пациента к последующему хирургическому лечению проводился в режиме мониторинга УЗИ ВНЧС, ЭМГ собственно жевательных мышц, ультразвуковой доплерографии гемодинамики в тканях пародонта. Ультразвуковая

доплерография к завершению ортопедического этапа показала следующие результаты: максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) после этапа ортопедического лечения увеличилась 0,731 см/с; средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) составила 0,452 см/с; конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) соответствовала 0,438 см/с. Объемные скорости кровотока: максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) 0,058 мл/с и средняя систолическая - ( $Q_{am}$ ) 0,019 мл/с. Индекс Пурсело после этапа ортопедического лечения - 0,658, индекс Гослинга 0,400, что свидетельствует о нормализации микроциркуляторных показателей. ЭМГ (до лечения): средняя амплитуда в состоянии относительного покоя 24,160 (справа) и 23,980 (слева), в состоянии максимального напряжения - 282,600 и 288,850 мкВ. В процессе ортопедического лечения наблюдалось увеличение исследуемых количественных показателей ЭМГ в состоянии покоя справа и слева до 35,010 и 34,250 мкВ, соответственно; при максимальном напряжении собственно жевательных мышц справа и слева: 429,250 и 426,320 мкВ.



а)



б)



в)

Рисунок 107 - Больной С. а) внешний вид (асимметрия лица за счет смещения фрагмента нижней челюсти слева); б) в полости рта без конструкции (стрелкой указана величина смещения фрагмента нижней челюсти слева в трансверсальной плоскости); в) конструкция сложно-челюстного аппарата фиксирована в полости рта (левый фрагмент нижней челюсти установлен в положение, соответствующее центральной окклюзии)

Под контролем УЗИ удалось максимально улучшить взаимоотношение структурных элементов ВНЧС, а нормализация показателей ЭМГ и УЗ доплерографии свидетельствует об эффективности проведенных лечебных ортопедических мероприятий на подготовительном этапе к хирургическому лечению.

Краткая *выписка из истории болезни № 32*, пациент М., 45 лет; самостоятельно обратился в стоматологическую клинику ПГМУ по поводу болезненной припухлости в области угла нижней челюсти справа, госпитализирован (рисунок 108 а, б). Ранее находился на лечении в хирургическом отделении стоматологической клиники ПГМУ, проведена инцизионная биопсия, с постановкой диагноза одонтогенная фиброма угла и ветви нижней челюсти справа (L03.2, D16.4). Назначен на плановую госпитализацию и направлен к ортопеду-стоматологу для решения вопроса о возможности изготовления в предоперационном периоде ортопедической конструкции.



а)

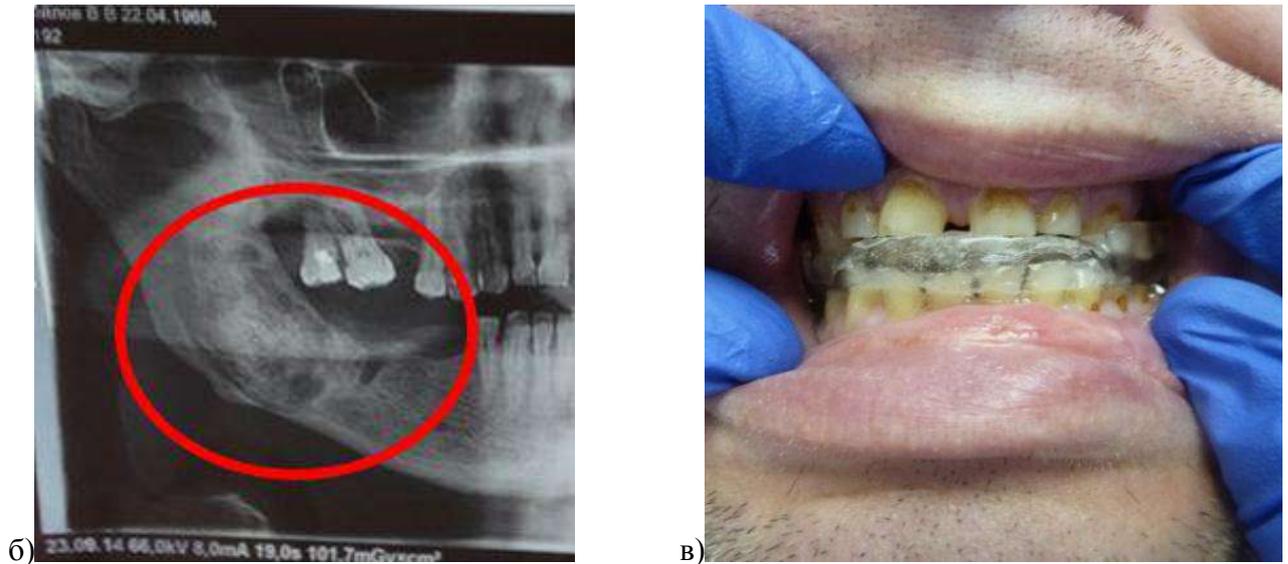


Рисунок 108 - а) больной М., внешний вид при обращении (асимметрия лица за счет припухлости мягких тканей и увеличения костной ткани угла нижней челюсти слева); б) фрагмент ОПТГ (деструктивно измененный очаг в области угла нижней челюсти слева); в) конструкция наложена в полости рта (зубы установлены в отпечатки на окклюзионной поверхности каппы, повышение высоты прикуса до относительного физиологического покоя)

Ортопедический диагноз: частичное вторичное отсутствие зубов вследствие осложненного кариеса; по Кеннеди на верхней челюсти – II класс (1 подкласс), на нижней челюсти – II класс; потеря жевательной эффективности по Агапову 48%; локализованная декомпенсированная повышенная стираемость твердых тканей зубов I степени (смешанной формы), парафункция жевательных мышц, прикус прямой, снижение высоты прикуса (2 мм), эстетический недостаток. После совместной консультации с хирургом-стоматологом, учитывая предстоящий объем операции, отсутствие возможности для изготовления несъемной конструкции и наличия парафункции жевательных мышц, принято решение об изготовлении предложенной нами каппы с щечными пелотами в боковых отделах и отпечатками зубов-антагонистов на окклюзионной поверхности конструкции с повышением высоты прикуса до относительного физиологического покоя (рисунок 108 в).

Краткая *выписка из истории болезни № 3*. Больной З., 45 лет обратился в стоматологическую клинику ПГМУ с жалобами на ограничение открывания полости рта, невозможность пережевывания пищи, нарушенный прикус. Осмотрен хирургом-стоматологом; диагноз: неправильно сросшийся перелом нижней челюсти по ветви справа и слева, скуло-орбитального комплекса справа, посттравматическая деформация средней зоны лица (рисунок 109а, б).



а)



б)

Рисунок 109 - Больной З.: а) дезокклюзия зубных рядов верхней и нижней челюсти в следствие посттравматической деформации нижней челюсти; б) КЛКТ ветви нижней челюсти слева (неправильно сросшийся перелом нижней челюсти в области суставного отростка слева)

Пациент назначен на плановую операцию и направлен к ортопеду-стоматологу для решения вопроса о выборе конструкции в качестве предоперационной подготовки. Ортопедический диагноз: открытый прикус, вследствие неправильно-сросшегося перелома ветви нижней челюсти слева, частичное вторичное отсутствие зубов, вследствие осложненного кариеса и травмы; класс по Кеннеди верхняя челюсть – I класс (2 подкласс), нижняя челюсть – I класс, потеря жевательной эффективности по Агапову, учитывая открытый прикус и не антагонизирующие пары зубов – 94 %, генерализованная декомпенсированная повышенная стираемость твердых тканей зубов горизонтальной формы 1 степени, эстетический недостаток. После совместной консультации с хирургом-стоматологом, учитывая предстоящий объём операции и необходимость жесткой фиксации отломков нижней челюсти в послеоперационном периоде, принято решение об изготовлении несъёмной конструкции на период иммобилизации отломков нижней челюсти - модифицированной назубной паяной шины с зацепными крючками (рисунок 110).



Рисунок 110а, б - Больной З., ортопедическая подготовка к хирургическому лечению, в полости рта фиксированы модифицированные назубные паяные шины с зацепными крючками: вид справа (а), вид слева (б).

Проведено хирургическое лечение: остеотомия в области мыщелкового отростка нижней челюсти слева с жесткой фиксацией минипластинами на минивинтах (рисунок 111 а, б).

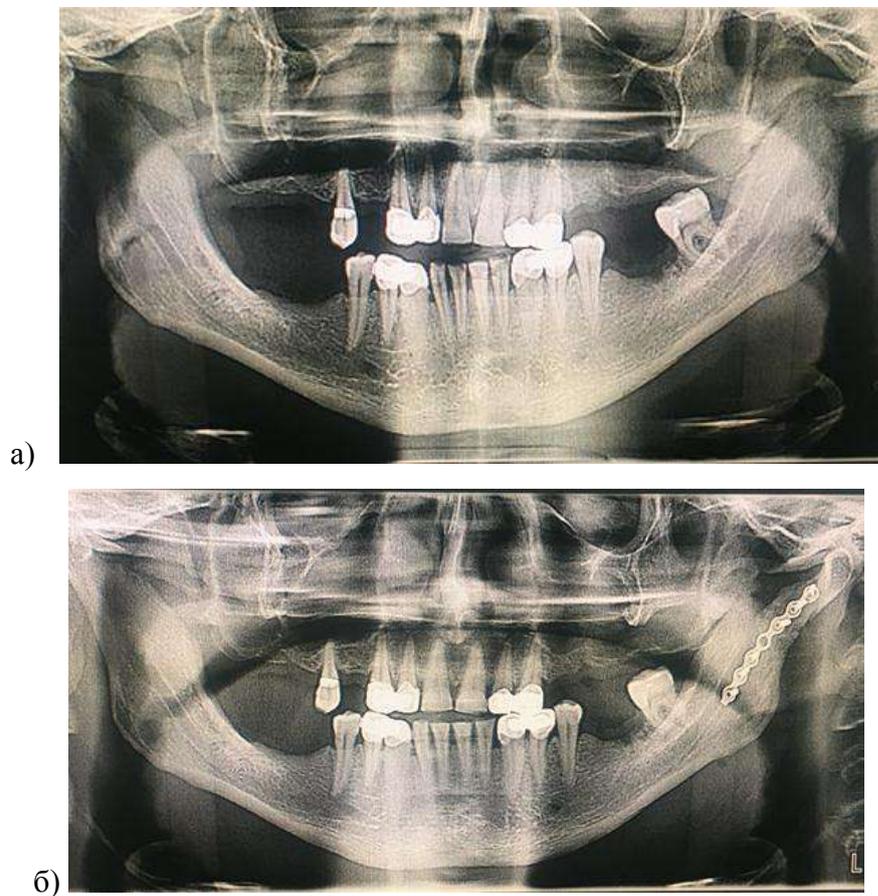


Рисунок 111 - ОПТГ больного З. а) до хирургического лечения (неправильно сросшийся перелом в области суставного отростка нижней челюсти; б) после хирургического лечения (остеотомия в области мышцелкового отростка нижней челюсти слева с жесткой фиксацией минипластинами).

На момент выписки: лицо улучшенной конфигурации; в полости рта: паяные шины с зацепными крючками фиксированы хорошо, резиновая тяга состоятельна, слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, влажная, блестящая; прикус ортогнатический, центральная линия не смещена, смыкание антагонизирующих пар зубов.

В качестве примера конкретного выполнения приводим краткую *выписку из истории болезни № 49*. Больная М., 62 лет, обратилась с жалобами на ухудшение фиксации изготовленного сложно-челюстного протеза, попадание жидкой пищи, воды в нос. Ранее, 25 лет назад, пациентка находилась на лечении в онкодиспансере по поводу остеогенной саркомы верхней челюсти слева, где проведено комбинированное лечение в следующем объеме: резекция верхней челюсти слева с экзентерацией орбиты, курс лучевой терапии. На момент обращения пользовалась сложно-челюстным пострезекционным протезом-обтуратором, изготовленным около 4-х лет назад.

При осмотре: асимметрия лица за счет дефекта мягких тканей верхней челюсти слева; в полости рта: oro-назальное сообщение, вследствие отсутствия верхней челюсти слева (рисунок 112а). Ортопедический диагноз: частичное вторичное отсутствие зубов на нижней челюсти - I класс по Кеннеди, дефект тела и альвеолярного отростка верхней челюсти слева, oro-назальное сообщение. Потеря жевательной эффективности (по Агапову) – 92%, эстетический, фонетический недостаток.



а)

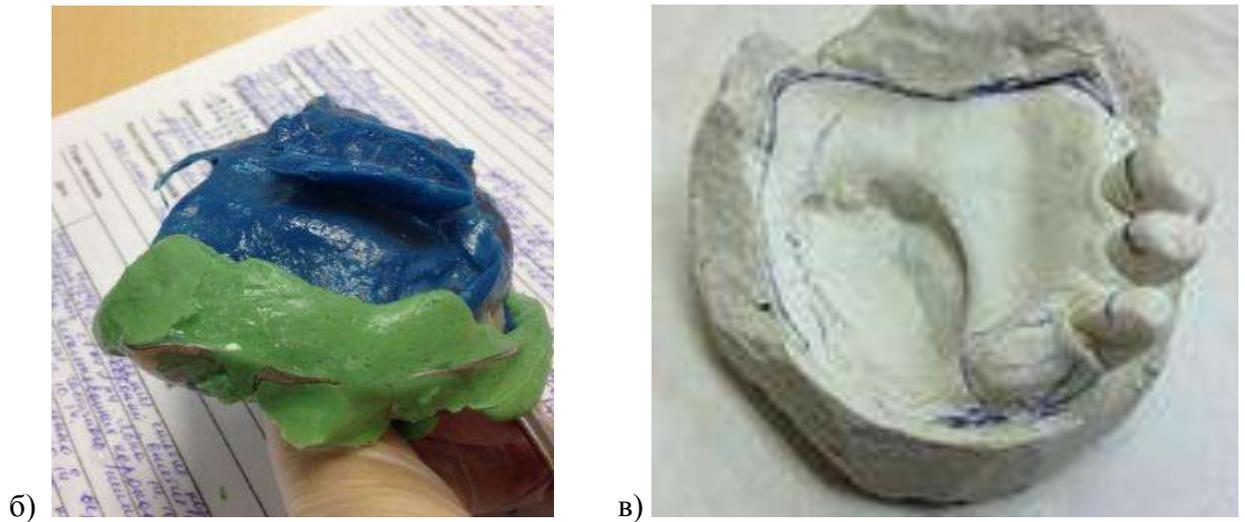


Рисунок 112 - Больная М.: а) оро-назальное сообщение справа (вид через зеркало); б) получен оттиск с верхней челюсти по предложенной методике; в) гипсовая модель верхней челюсти, полученная по функциональному оттиску (дефект альвеолярного отростка и тела верхней челюсти справа)

С целью улучшения герметизма изготавливаемого протеза-обтуратора, снятие функционального оттиска с верхней челюсти проводили по вышеописанной методике (рисунок 112 б, в).

Изготовленная ортопедическая конструкция в виде пострезекционного протеза-обтуратора в полном объеме разобщала полость рта и полость носа, создавая достаточный герметизм (отрицательна проба на герметизм) и, выполняя дополнительную функцию фиксации (рисунок 113). Пациентка отметила значительное улучшение фиксации и obturации при приеме пищи, оценка КЖ изменилась с удовлетворительной на нормальную, составив 21 балл; оценка КЖ (MOS-SF-36) улучшилась, составив: РН – 56,19, МН – 47,38.



Рисунок 113 - Больная М., сложно-челюстной протез-обтуратор наложен в полости рта

В качестве примера конкретного выполнения приводим краткую *выписку из истории болезни № 87*. Больная У., 36 лет обратилась на кафедру ортопедической стоматологии по направлению хирурга-стоматолога. Из анамнеза в 2013 году заметила выбухание нижней челюсти справа, появление подвижности 3.1; 4.1; 4.2; 4.3; 4.4; 4.5; 4.6 зубов и их болезненность при жевании. Обратилась к хирургу-стоматологу в 2014 г. по месту жительства, направлена в Стоматологическую клинику ПГМУ. Больная проконсультирована врачами смежных специальностей, проведена инцизионная биопсия в области тела нижней челюсти справа; диагноз по гистологическому заключению – остеокластома тела нижней челюсти справа (рисунок 114).

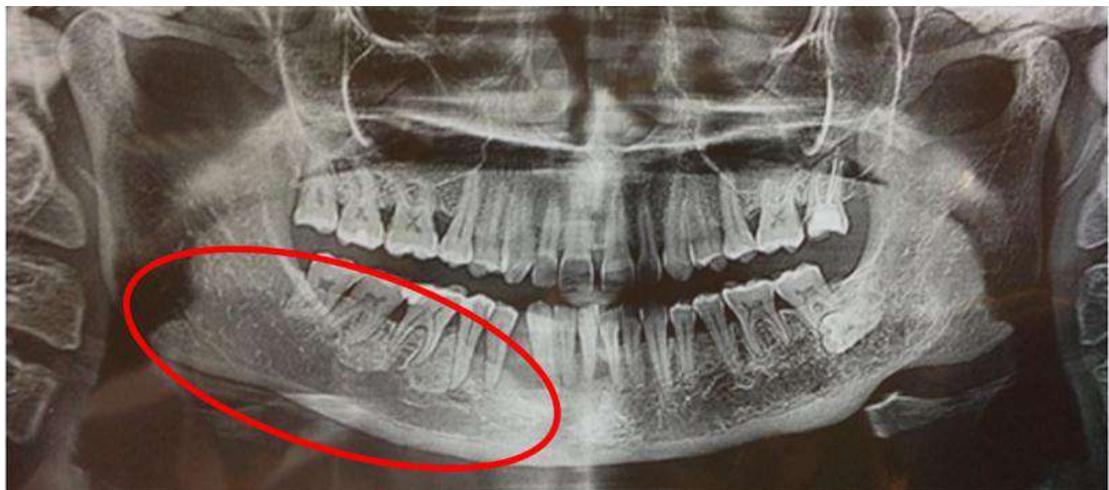


Рисунок 114 - ОПТГ больной У. на момент обращения (деструкция костной ткани в области тела нижней челюсти справа)

В качестве предоперационной подготовки ортопедом-стоматологом изготовлен временный иммедиат-протез по типу шины-распорки из акрилового базисного материала. В декабре 2014 г. - хирургическое лечение: блок-резекция тела нижней челюсти справа. В послеоперационном периоде пациентке по мере необходимости проводились коррекционные мероприятия с конструкцией сложно-челюстного протеза по типу починок и перебазировок в области дефекта тела нижней челюсти, под контролем ультразвуковой доплерографии в области тканей протезного ложа.

Решение о дальнейшем протезировании принято спустя два года после операции. Учитывая возраст пациентки с повышенными требованиями к эстетическим параметрам конструкции, предложено изготовление сложно-челюстного протеза из полиамидного материала Vertex ThermoSens (рисунок 115).

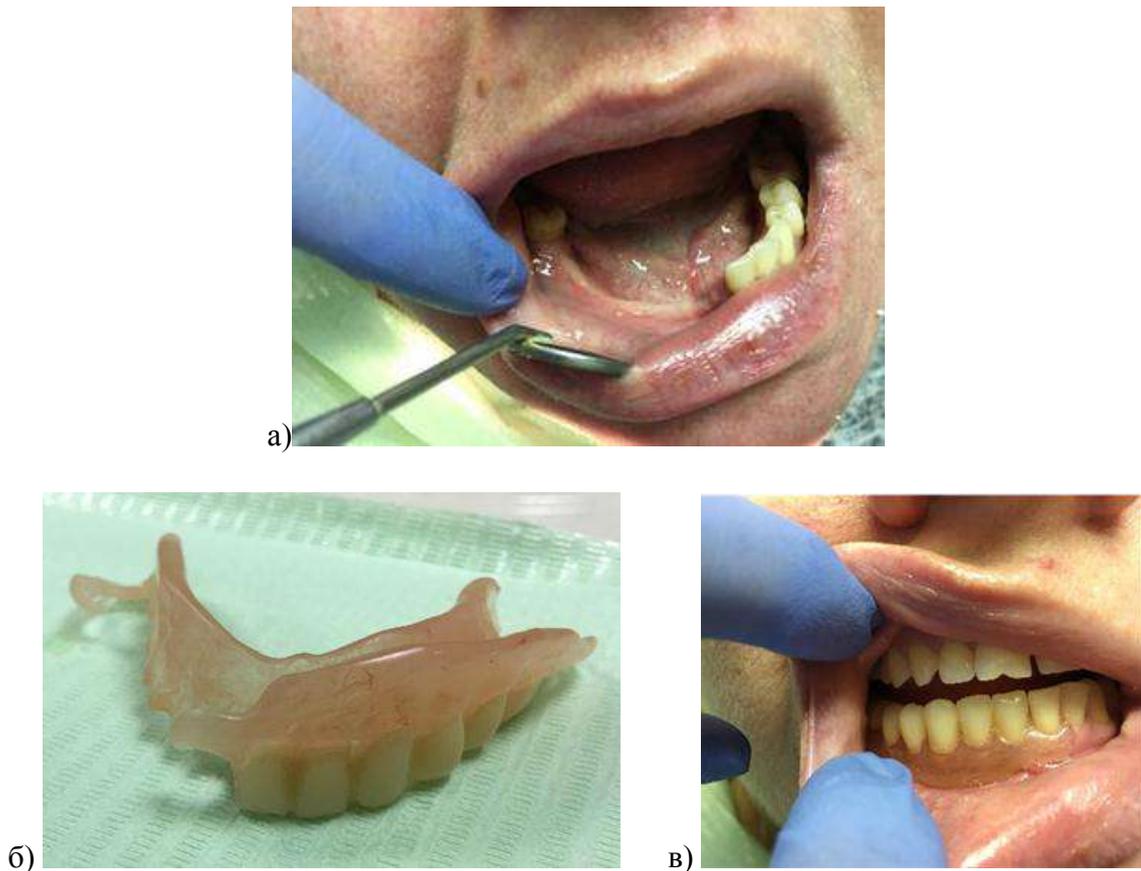


Рисунок 115 - Больная У.: а) дефект тела нижней челюсти справа после хирургического лечения (блок резекция); б) сложно-челюстной протез на нижнюю челюсть из полиамидного конструкционного материала Vertex ThermoSens с денто-альвеолярными кламмерами; в) сложно-челюстной протез наложен в полости рта

Ортопедический этап проводился с оценкой гемодинамики тканей пародонта, жевательной эффективности и качества жизни. Ультразвуковая доплерография через год после изготовления протеза показала следующие результаты: максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) увеличилась до 0,754 см/с; средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) составила 0,461 см/с; конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) соответствовала 0,440 см/с. Объёмные скорости кровотока: максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) 0,059 мл/с и средняя систолическая - ( $Q_{am}$ ) 0,020 мл/с. Индекс Пурсело после этапа ортопедического лечения - 0,662, индекс Гослинга - 0,412, что свидетельствует о нормализации микроциркуляторных показателей. Жевательная эффективность улучшилась с 90,358 мм<sup>2</sup> и составила 178,632 мм<sup>2</sup>. Пациентка отметила положительную эстетическую и психологическую удовлетворенность проведенным этапом протезирования; улучшение фиксации сложно-челюстного протеза; удобство его функционирования при пользовании; КЖ (MOS-SF-36): РН – 54,42, МН – 54,54; нормальный уровень КЖ соответствующий 18 баллам.

*Выписка из истории болезни № 38.* Больной К., 1940 г.р. обратился на кафедру ортопедической стоматологии с целью протезирования. Из анамнеза: в 2009 году пациент находился на лечении в онкологическом диспансере с диагнозом С-г нижней губы T4N1M0. Проведена операция – прямоугольная резекция нижней губы. В 2013 г. находился на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии с диагнозом: послеоперационный тотальный дефект нижней губы, мягких тканей подбородка, постлучевой дефект подбородочного отдела нижней челюсти. Учитывая отсутствие возможности на данный момент проведения хирургического лечения, пациент направлен на консультацию в стоматологическую клинику ПГМУ, на кафедру ортопедической стоматологии с целью изготовления сложно-челюстного протеза.

Диагноз на момент обращения: тотальный дефект костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе и мягких тканей подбородка и нижней губы, полное отсутствие зубов на верхней и нижней челюсти, тип слизистой оболочки (по Супли) – I, тип атрофии верхней челюсти (по Шредер) – II, потеря жевательной эффективности (по Агапову) 100%, эстетический и фонетический недостаток (рисунок 116).

До этапа ортопедического лечения проведено анкетирование по предложенному опроснику с целью оценки КЖ, в результате чего уровень качества жизни определен как «низкий» (74 балла); КЖ (MOS-SF-36): РН – 39,98, МН – 24,96.

Больному проведены дополнительные методы исследования: ЭМГ собственно жевательных мышц, оценка гемодинамики в тканях пародонта, ультразвуковое исследование ВНЧС (рисунок 117). Показатели ЭМГ собственно жевательных мышц (до лечения): средняя амплитуда в состоянии относительного покоя справа и слева 20,799 и 20,606 мкВ, в состоянии максимального напряжения - 289,589 и 288,613 мкВ, соответственно.

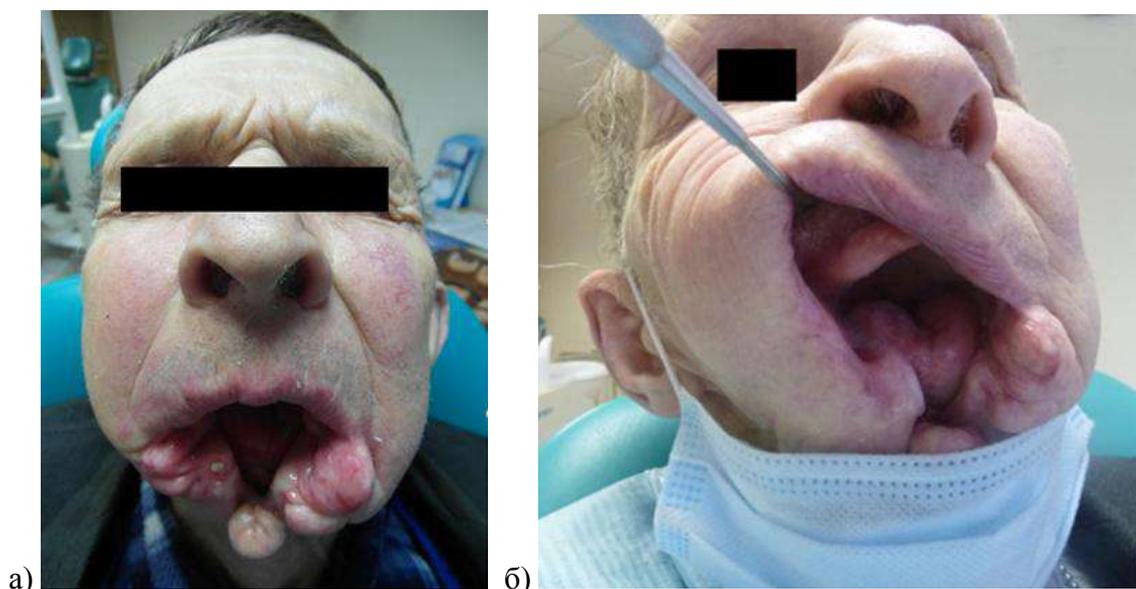


Рисунок 116 а, б - Больной К., тотальный дефект костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе и мягких тканей подбородка и нижней губы

Показатели ультразвуковой доплерографии: максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) 0,421 см/с, средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) - 0,178 см/с, конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) - 0,171 см/с, максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) - 0,020 мл/с, средняя систолическая ( $Q_{am}$ ) - 0,008 мл/с, индекс Пурсело - 0,576, индекс Гослинга - 1,349.

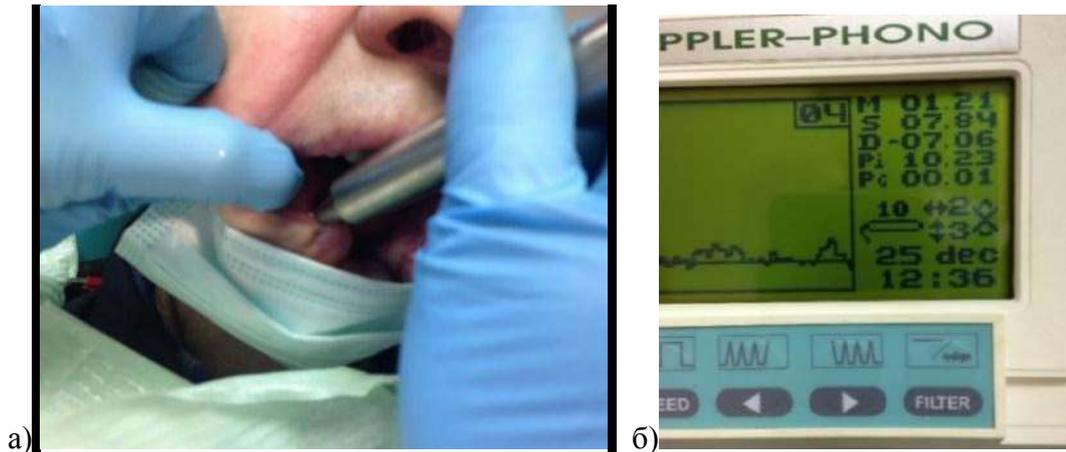


Рисунок 117 - а) пациент К., исследование капиллярного кровотока в тканях пародонта протезного ложа методом лазерной доплерографии до этапа ортопедического лечения; б) регистрация показателей доплерограммы на мониторе

Ультразвуковое исследование ВНЧС справа и слева (выписка): окружающие мягкие ткани без патологических изменений; наружные связки сустава без признаков нарушения целостности; капсула сустава не утолщена, без изменений; суставной диск не дифференцируется; межсуставная щель неравномерно расширена до 0,17 мм (справа), межсуставная щель умеренно расширена до 0,10 мм (слева); толщина гиалинового слоя суставных поверхностей понижена, эхогенность хряща умеренно повышена; верхний отдел не дифференцируется; жевательная мышца типичной структуры, эхогенность нормальная справа, эхогенность несколько повышена слева, толщина жевательной мышцы: 7,1 мм (справа), 6,4 мм (слева); васкуляризация жевательной мышцы справа: представлена преимущественно артериальным компонентом справа, в меньшей степени слева.

До этапа ортопедического лечения проведена оценка звукопроизношения. При этом, общее состояние речи нечёткое, неразборчивое, монотонное, негромкое, хриплое; звукопроизношение гласных нечётко, искажённо, не дифференцированно; губные (П,Пь,Б,Бь), губно-зубные (В,Вь,Ф,Фь), заднеязычные (К,Кь,Г,Гь,Х,Хь), верхние переднеязычные (Т,Ть,Д,Дь), соноры: (Л,Ль,Р,Рь), свистящие (С,Сь,З,Зь,Ц), шипящие (Ш,Ж,Ч,Щ) в речевом потоке в большинстве своём отсутствуют или грубо искажаются; дыхание поверхностное, воздушная

струя слабая, ненаправленная; артикуляционная моторика: не функционирует нижняя губа, плохо работает язык, отсутствует опора для языка и смыкание губ. Грубая асимметрия при совершении движений, выраженные нарушения праксиса, в связи с отсутствием мышечной и костной ткани; фонематический слух: наблюдаются нарушения распознавания звуков - в речевом потоке лёгкие, при повторении звуков и слогов - более выраженные.

С целью установления фрагментов нижней челюсти, смещенных под действием мышечного аппарата ЧЛЮ справа и слева, проведено их поэтапное выведение с помощью модифицированной нами шиной Ванкевич, описанной выше, под контролем УЗИ ВНЧС (рисунок 118).

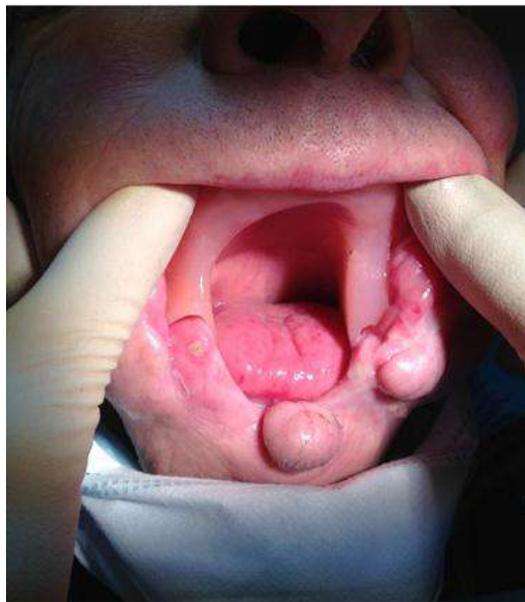


Рисунок 118 - Больной К., этап выведения фрагментов нижней челюсти справа и слева в физиологическое положение с использованием модифицированной шины Ванкевич (конструкция наложена в полости рта на верхнюю челюсть и фиксирует фрагменты нижней челюсти справа и слева)

В результате многоэтапного ортопедического лечения фрагменты нижней челюсти были установлены в физиологическое положение относительно верхней челюсти, проведено сложно-челюстное протезирование на нижнюю челюсть (по типу шины-распорки) с созданием опоры для реконструкции мягких тканей во фронтальном отделе для последующего хирургического этапа лечения.

В отдаленные сроки после протезирования проводили исследование показателей ЭМГ собственно жевательных мышц, гемодинамики тканей пародонта, УЗИ ВНЧС, логопедическое обследования, оценивали жевательную эффективность и КЖ после этапа ортопедического лечения (рисунок 119).



Рисунок 119 - Больной К., обследование в отдаленные сроки после протезирования: а) УЗИ ВНЧС; б) логопедическое обследование

При этом, показатели ЭМГ (после лечения) соответствовали следующим значениям: средняя амплитуда в состоянии относительного покоя справа и слева 34,077 и 33,779 мкВ, а в состоянии максимального напряжения - 428,321 и 436,289 мкВ, соответственно. Показатели ультразвуковой доплерографии после лечения: максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) 0,732 см/с, средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) - 0,450 см/с, конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) - 0,427 см/с, максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) - 0,063 мл/с, средняя систолическая ( $Q_{am}$ ) - 0,020 мл/с, индекс Пурсело - 0,400, индекс Гослинга - 0,643. Ультразвуковое исследование ВНЧС справа и слева (выписка): соотношение суставных поверхностей правильное, межсуставная щель равномерная. Общее состояние речи с протезами, в основном, соответствовало нормированному произношению, в речевом потоке стало разборчивым, четким, более выразительным – с использованием интонационных оттенков, хрипота почти не заметна, имеется легкое искажение звуков Э, Ё; изолированные звуки чистые, передне-язычные, шипящие, свистящие легко искажаются. Дыхание с протезами: более сильная воздушная струя, направлена вперед; артикуляционная моторика улучшилась с появлением опоры для языка и смыкания губ, асимметрия сохраняется, но менее выражена. Жевательную эффективность удалось улучшить на 88,46% (до 176,918 см<sup>2</sup>). В качестве дополнительного способа оценки сложно-челюстного протезирования проведено повторное анкетирование; получен общий балл, соответствующий «нормальному» уровню качества жизни; КЖ (MOS-SF-36): PH – 56,10, MH – 55,29.

Таким образом, в результате проведенного этапа сложно-челюстного протезирования с использованием авторских методик удалось получить эстетико-функциональный результат, улучшение биоэлектрической активности собственно-жевательных мышц и гемодинамики в тканях пародонта, соотношение структур ВНЧС приближены к физиологическому положению,

устранено слюнотечение, достигнута психологическая и социальная удовлетворенность пациента лечением, а относительно стабильное положение фрагментов нижней челюсти будет служить в перспективе гарантом успешности костной пластики у данного пациента (рисунок 120).



Рисунок 120 - Больной К., сложно-челюстные протезы на нижнюю челюсть и верхнюю челюсть наложены в полости рта

### **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Повсеместный рост уровня травматизма и новообразований ЧЛО обуславливает актуальность проблемы лечения и реабилитации пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей [7, 14, 54, 69, 100, 181]. Возникающие эстетико-функциональные нарушения требуют стоматологической ортопедической реабилитации таких больных в 55% случаев от общего количества обратившихся [92, 235]. При этом на этапах специализированного лечения риск возникновения возможных осложнений воспалительного характера, увеличивающих сроки лечения, составляет от 13 до 56% случаев [16, 94, 173, 205], основным фактором в развитии которых является наличие микробной пленки на конструкционном материале [12, 223, 249, 190, 203].

Ортопедическая стоматология – одна из материалоёмких специальностей в медицине, для которой особую теоретическую и практическую значимость представляют высокотехнологичные конструкционные материалы и покрытия, в частности, на основе наноструктурированного диоксида титана. Выгодные физико-механические свойства и параметры биосовместимости делают его весьма привлекательным в качестве конструкционного материала для изготовления зубных протезов. Однако, в научной литературе экспериментальные работы, посвященные всестороннему изучению и влиянию на организм наноструктурированного диоксида титана немногочисленны [55, 207].

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось: разработка биосовместимости и более прочностных, эстетико-функциональных характеристик конструкционных материалов, а также антибактериальных покрытий и для улучшения качества ортопедического лечения и качества жизни больных с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей.

Исследовательская работа включает материаловедческую, экспериментально-лабораторную (in vitro/in vivo) и клиническую части.

Для материаловедческой части проведен синтез наноразмерного порошка диоксида титана, разработана технология нанесения наноструктурированного диоксида титана на изделия медицинского назначения (патент РФ на изобретение №2630578. – 11.09.2017), предложено введение наноразмерного диоксида титана в полимерный конструкционный материал (патент РФ на изобретение № 2631050 от 15.09.2017); изучен наноуровень строения предложенных материалов методами атомно-силовой микроскопии, сканирующей электронной микроскопии, Раман-спектроскопии, рентгеноструктурным фазовым анализом. В результате определено, что наноструктурированная поверхность диоксида титана имеет высокоразвитую поверхность толщиной 50-70 мкм, основная фаза которого – хорошо окристаллизованный анатаз (80%) с содержанием рутила менее 20 %.

Экспериментальные исследования физико-механических характеристик полимерного конструкционного материала Vertex ThermoSens, модифицированного наноразмерным диоксидом титана до 1 мас.%, показали соответствие нормативам стандарта ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов) с увеличением максимального напряжения на 8,4%, а модуля Юнга на 7,2%, что может быть использовано для упрочнения базисов сложно-челюстных протезов (патент РФ на полезную модель РФ №172668 от 18.07.2017).

Экспериментально доказано, что наноструктуризация поверхности диоксида титана способствует снижению биопленкообразования *S. epidermidis* 33 (in vitro) более чем в два раза в отношении живых клеток ( $1,79 \pm 0,043$ ) и в отношении общей биомассы ( $0,70 \pm 0,124$ ), в

сравнении без таковой обработки ( $5,57 \pm 0,009$  и  $1,64 \pm 0,104$  соответственно). При этом дополнительное использование катионного пептида варнерина на наноструктурированном диоксиде титана приводит к достоверному снижению живых клеток *Staphylococcus epidermidis* 33 ( $0,05 \pm 0,043$ ) и общей биомассы ( $0,27 \pm 0,05$ ), в сравнении без наномодификации ( $0,06 \pm 0,042$  и  $0,55 \pm 0,09$  соответственно). Этим доказано, что наноструктурированный диоксид титана не препятствует действию пептида варнерина. Предложенное нами введение в базисный материала Vertex ThermoSens наноразмерного диоксида титана (1 мас.%), кроме доказанного увеличения прочностных характеристик, приводит к двукратному угнетению пленкообразующей способности *Staphylococcus epidermidis* 33 в отношении общей биомассы и живых клеток ( $0,16 \pm 0,02$  и  $0,144 \pm 0,01$  соответственно). Эти же показатели для экспериментальных образцов без введенного в состав наноразмерного диоксида титана составили  $0,36 \pm 0,05$  и  $0,235 \pm 0,04$  соответственно, что в два раза выше.

На основании проведенных вышеперечисленных доклинических исследований для решения проблемы осложнений воспалительного характера со стороны слизистой оболочки полости рта в пред- и послеоперационный период у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей, нами предложено местное использование пептида варнерина (патент РФ на изобретение № 2582228 от 30.03.2016).

Разработанная технология получения отечественного наноструктурированного диоксида титана для изделий медицинского назначения требовала в доклиническом периоде испытаний доказательной базы в отношении химической чистоты, общетоксического действия, местной реакции тканей на имплантацию экспериментальных образцов, в том числе при их дополнительной обработке низкомолекулярным катионным пептидом варнерином. В связи с этим были проведены серии экспериментальных исследований на лабораторных животных при внутримышечной имплантации вариантных образцов диоксида титана. Кроме этого определяли дозозависимое влияние нового антибактериального пептида варнерин на различные органы и ткани животных (крысы - *Rats outbreeds albus*) при внутримышечном введении экспериментальных образцов диоксида титана.

В ходе экспериментальной части материального моделирования установлено стимулирующее – адаптогенное влияние варнерина на регенерацию структурных компонентов мышечной ткани в дозе 60 мг/мл. В данной концентрации пептид способствовал оптимизации защитно-приспособительных механизмов, определяя нормергический характер воспаления с минимально выраженной альтерацией и обеспечил к концу 1-го месяца эксперимента смещение локального воспалительного процесса в сторону саногенеза. Реакция тканей на варнерин в дозе 30 мг/мл была близка к гипоергическому типу – адекватному по качеству, но недостаточному по количеству. Дозировка варнерина 120 мг/м является избыточной и приводит к структурно-

функциональным нарушениям и детерминации гематологического ответа на инвазивное вмешательство, что свидетельствует о дозозависимом токсическом эффекте, нарушающим жизнедеятельность и адаптационные возможности экспериментальных особей.

В ходе работы было выдвинуто предположение о стимулирующем характере остеогенеза наноструктурированным диоксидом титана. В связи с чем нами проведены морфологические исследования костной ткани после имплантации в нижнюю челюсть морских свинок экспериментальных образцов с поверхностным нанесением наноструктурированного диоксида титана. В результате установлено, что использование наноструктурированного диоксида титана обеспечивает ускоренную и более качественную регенерацию костной ткани, способствует увеличению биосовместимости и прочности кости, по сравнению с титаном ВТ-5Л.

Результаты морфофункциональных изменений в лейкоцитарном составе крови экспериментальных животных, эритроцитарном их пуле, биохимических процессах, фагоцитарной реакции и структурной перестройки скелетной мышечной ткани, ряда внутренних органов при имплантации различных образцов в мышцу бедра крыс подробно обсуждены по ходу изложения материала и поэтому вторично здесь не приводятся.

Таким образом, выполненные доклинические исследования наноструктурированного диоксида титана и низкомолекулярного катионного пептида варнерина имеют определенную ценность для практической деятельности врача-стоматолога и позволяют их рекомендовать для проведения пилотных клинических исследований.

Результаты клинической части работы представлены за период 2013-2016 гг., в течение которых проведено лечение 170 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, имеющими переломы и ПДЧК с изготовлением 139 конструкций сложно-челюстных аппаратов и протезов. В соответствии с принципами доказательной медицины, пациентов разделили на две группы. Основную группу составили 40 пациентов, которым был оказан развернутый комплекс диагностических мероприятий по разработанному алгоритму, проведены этапы ортопедического лечения с применением разработанных способов, модифицированных и авторских конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов, с учетом функционально-физиологического подхода.

Группа сравнения - 130 пациентов, которым оказывалось ортопедическое лечение по общепринятой схеме, с использованием традиционно используемых конструкционных материалов и методик в практике челюстно-лицевой стоматологии на этапах комплексного специализированного лечения.

В исследуемый промежуток времени имелась выраженная тенденция прироста количества пациентов с переломами, ПДЧК и, соответственно, общего числа изготовленных

ортопедических конструкций. Среди возрастных категорий преобладали пациенты молодого возраста до 44 лет (48,2%) и среднего - от 45 лет до 69 (36,5%).

В зависимости от диагноза, предполагаемого объема хирургического вмешательства и функциональных задач ортопедического лечения, всех пациентов условно разделили на пять подгрупп:

1 подгруппа. Пациенты с переломами челюстных костей - 81 чел. (47,6 % в структуре всей совокупности пациентов);

2 подгруппа. Пациенты в предоперационном периоде на подготовительном ортопедическом этапе - 46 чел. (27,1 %);

3 подгруппа. Пациенты после резекции части челюсти по поводу травм и новообразований - 16 чел. (9,4 %);

4 подгруппа. Пациенты с осложнениями после хирургического этапа лечения, лучевой терапии и применения бисфосфонатов - 13 чел. (7,6 %);

5 подгруппа. Пациенты, которым проведена гайморотомия с пластическим закрытием ортоантрального сообщения - 14 чел. (8,2 %).

При этом, к 2016 году статистически значимо достоверно увеличилось количество пациентов с переломами челюстных костей (1-я подгруппа), абсолютный показатель прироста составил 19, а относительный показатель роста - 226,7%. В предоперационном периоде (2-я подгруппа) наблюдалось снижение роста относительного показателя на 61,5%, а абсолютного на 5. В 3-й подгруппе пациентов, обратившихся после резекции части челюсти по поводу травм и новообразований за период 2013-2016 гг. наблюдалось снижение относительного показателя на 50%, абсолютного на 2, в сравнение с предыдущим годом. В 4-й подгруппе расчет показателей динамического ряда за последние два года показывает статистически достоверное снижение относительных и абсолютных показателей на 33,3% и 2, соответственно. В 5-й подгруппе - на 33,3% и 2, соответственно.

При анализе показателей динамического ряда 2-й и 4-й подгрупп исследуемых пациентов была выявлена обратная взаимосвязь: чем меньше количество пациентов в предоперационном периоде, направлено на подготовительный ортопедический этап, тем выше становится % осложнений в послеоперационном периоде, что подтверждено статистически непараметрическим методом (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ )).

Диагностический процесс у пациентов с переломами и ПДЧК осуществлялся в два этапа:

- первый: малый функциональный анализ (личная беседа, пальпация мышц головы и шеи, фотодокументация, оценка жевательной эффективности, получение оттисков и изготовление контрольно-диагностических гипсовых моделей (при необходимости), принятие решения о проведении последующих диагностических мероприятий и их объема);

- второй: применялся разработанный алгоритм индивидуализированного использования параклинических методов обследования данной категории пациентов, с развернутым функциональным анализом с помощью дополнительного специального оборудования, измерительной аппаратуры, вычислительной техники.

На этапе обследования у всех пациентов исследовали стоматологический статус. Интенсивность кариеса у пациентов основной группы и группы сравнения составила  $14,8 \pm 0,2$  и  $15,6 \pm 0,4$  соответственно; распространенность кариеса зубов и его осложнений выявлены в 90% основной и в 95% - в группе сравнения. Значение индекса КПУ составило в основной группе  $9,2 \pm 0,4$ , а в группе сравнения –  $9,6 \pm 0,3$ . Установлено, что большая часть компонентов индексов в основной и группе сравнения пришлось на зубы с кариозным поражением: 52,3% и 53,9% соответственно. Пломбированные зубы составили в основной группе - 15,4%, в группе сравнения – 13,2%. Показатель удаленных зубов - 32,3% и 32,9%, соответственно. Среднее значение состояния тканей пародонта по индексу СРITN в основной группе составило  $2,100 \pm 0,246$ , в группе сравнения -  $2,300 \pm 0,248$ . Таким образом, в обеих группах обследованных пациентов, индекс СРITN соответствовал явлениям воспаления и отека десны, с наличием зубного камня. Среднее значение индекса Силнес-Лоу (Silness, Loe) в основной группе пациентов составило  $1,545 \pm 0,151$ , а в группе сравнения -  $1,841 \pm 0,118$ . В большинстве случаев у пациентов с переломами и ПДЧК наблюдалось ограничение подвижности нижней челюсти (вертикальное, сагиттальное, трансверзальное), щелканье и боли в области ВНЧС при открывании полости рта. Как в основной, так и в группе сравнения, чаще встречались сочетания затрудненного открывания полости рта (45% и 55% соответственно) и болевые ощущения в состоянии покоя (35% и 25% соответственно) и при движении нижней челюсти (55% и 45%, соответственно). По результатам предварительного обследования ВНЧС принималось решение о необходимости проведения дополнительных аппаратурных методов обследования, в том числе, в режиме мониторинга эффективности лечебных мероприятий при ортопедическом лечении.

В обследуемых группах пациентов требовалась предварительная хирургическая подготовка в 62,3%, терапевтическая - в 54,7%. В общей структуре нуждающихся в ортопедическом лечении, преобладала необходимость изготовления искусственных коронок и штифтово-культевых конструкций (84,1% и 32,9%, соответственно); частичных и полных съёмных протезов - в 36,5 и 10,0%, соответственно; протезов и аппаратов на предоперационной ортопедической подготовке - 25,3% и сложно-челюстных протезов и аппаратов, шин - 11,2%.

Таким образом, пациенты с переломами и ПДЧК имели отягощенный стоматологический статус с высокой интенсивностью и распространенностью кариеса; с необходимостью проведения индивидуальной, профессиональной гигиены полости рта и обучения

гигиеническим навыкам. В большинстве случаев требовалось проведение хирургической и терапевтической подготовки для дальнейшего ортопедического лечения. В 36,7% требовалась изготовление ортопедических конструкций у пациентов на подготовительном предоперационном этапе.

Учитывая индивидуальность каждого конкретного случая для ортопедического лечения пациентов с переломами и ПДЧК были предложены, разработаны и модифицированы рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов. Так, предложена конструкция одно- и двучелюстной окклюзионной шины для иммобилизации перелома нижней челюсти без смещения или при смещении в одной плоскости до 3 мм (патент РФ на полезную модель № 149291 от 28.11.2014; удостоверение на рационализаторское предложение № 2667 от 13.01.2015), которые могут быть применены, если на челюстях остались одиночностоящие и не антагонизирующие между собой зубы, а межальвеолярная высота не фиксирована. Модифицирована конструкция шины Порта (Лимберга) для иммобилизации переломов нижней челюсти при полном отсутствии зубов без смещения или при смещении в одной плоскости до 3 мм (удостоверение на рационализаторское предложение № 2649 от 17.04.2014). При необходимости поэтапного выведения фрагментов нижней челюсти в положение центральной окклюзии (центрального соотношения челюстей) на подготовительном этапе к хирургическому лечению или последующему изготовлению сложно-челюстных протезов, в случаях их смещения под действием мышечного аппарата ЧЛЮ, нами предложена модификация конструкции шины Ванкевич (удостоверение на рационализаторское предложение № 2727 от 28.03.2017).

Исходя из функционально-физиологического подхода, предложенные и модифицированные конструкции фиксируют межальвеолярную высоту, соответствующую высоте относительного физиологического покоя, что даёт возможность исключить в процессе пользования данными конструкциями постоянное напряжение, утомляемость мышечного аппарата ЧЛЮ, благоприятно влияя на консолидацию переломов челюстных костей.

Нами предложены и модифицированы ортопедические конструкции для подготовительного этапа к хирургическому лечению. В частности, конструкция каппы (патент РФ на полезную модель № 153858 от 09.07.2015), которая способна выполнять ряд функционально-физиологических задач, а именно: препятствовать смещению фрагментов нижней челюсти под действием мышечного аппарата ЧЛЮ и способствовать стабилизации результатов хирургического лечения, с дополнительной профилактики парафункции жевательных мышц. В тех случаях, когда пациенту представлялось возможным изготовление несъёмных конструкций протезов и аппаратов на подготовительном ортопедическом этапе перед хирургическим лечением, предпочтение отдавалось последним. Так, нами модифицирована конструкция

паяной зубной шины с зацепными крючками для иммобилизации нижней челюсти (или её фрагментов) при подготовке к хирургическому лечению - костной пластике; при переломах в пределах зубного ряда без смещения, множественных переломах и переломах нижней челюсти с дефектом кости (удостоверение на рационализаторское предложение № 2693 от 12.04.2016). Предложенный способ изготовления назубной паяной шины значительно ускоряет, упрощает и удешевляет лабораторный процесс изготовления временной конструкции, обеспечивая жесткую иммобилизацию отломков или фрагментов челюсти.

Нами были разработаны и модифицированы сложно-челюстные конструкции для лечения приобретенных дефектов верхней и нижней челюсти. С целью создания достаточного герметизма obtурирующей части сложно-челюстных протезов на верхнюю челюсть предложена авторская методика снятия оттиска с верхней челюсти при повторном протезировании приобретенных дефектов верхней челюсти с наличием oro-назального сообщения (удостоверение на рационализаторское предложение № 2661 от 11.11.2014).

При изготовлении конструкций сложно-челюстных протезов с наличием дефектов челюстных костей впервые предлагается использование полиамидного термопластичного материала Vertex ThermoSens. Нами предложена рациональная конструкция пострезекционного протеза-obтуратора на верхнюю челюсть (патент РФ №172668 от 18.07.2017), изготовленного из полиамидного материала Vertex ThermoSens. При отсутствии металлических частей в конструкции сложно-челюстного протеза достигается легкость и прочность конструкции, эстетичность и психологическая удовлетворенность в процессе социальной адаптации пациента. Кроме этого, отсутствие металлических включений не препятствия к проведению лучевой терапии при наличии у больных злокачественных новообразований ЧЛО.

Понимая необходимость обоснования использования Vertex ThermoSens в сложно-челюстном протезировании, нами в рамках биомеханического исследования рассчитана задача на прочность элементов предложенного протеза-obтуратора из модифицированного наноразмерным диоксидом титана термопластичного полиамидного конструкционного материала Vertex ThermoSens. Анализ максимального перемещения протеза показал достаточную стабильность, составив не более 0,37 мм; уровень максимальных напряжений - 45,25 Мпа, этот же показатель для акриловой пластмассы – 32,14МПа. Максимальные напряжения в конструкции при окклюзионной нагрузке в зоне контакта с окклюзионной накладкой из модифицированного наноразмерным диоксидом титана полиамида - составили 35 МПа, что позволяет снизить напряжения в тканях зуба на 11% и является более физиологичным при функциональных нагрузках. При этом максимально-допустимые напряжения составили 6 Мпа, чем выполняется условие прочности модифицированного конструкционного материала.

Максимальные деформации определены в 0,001, что позволяют говорить о достаточной стабильности и фиксации конструкции.

Таким образом, прочностные характеристики базисного конструкционного материала, армированного наноразмерным диоксидом титана соответствуют требованиям ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисных зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний» и международному стандарту ISO 1567:1999 Dentistry – Denture base polymers (Стоматология. Полимеры для базисов зубных протезов).

Проведенные нами исследования в экспериментальной части работы *in vivo/in vitro* свидетельствуют о том, что пористый наноструктурированный диоксид титана в форме анатаза обладает выраженным антибактериальным эффектом и усиленном при совместном использовании его с низкомолекулярным катионным пептидом варнерином, но в определенной дозе. Данный факт позволил нам предложить способ модифицирования поверхности титановых имплантатов и конструкцию дентального имплантата (патент РФ на изобретение №2630578. – 11.09.2017; патент РФ на полезную модель 153902 от 10.07.2015).

Впервые предложено местное применение водного раствора низкомолекулярного катионного пептида варнерина для использования в стоматологии в качестве способа профилактического средства и для лечения воспалительных явлений слизистой оболочки полости рта у пациентов с переломами и ПДЧК в пред- и послеоперационном периоде, в том числе после удаления зубов простого и сложного, пародонтологических операциях (патент РФ на изобретение № 2582228 от 30.03.2016).

Разработанный алгоритм использования параклинических методов обследования у пациентов с переломами и ПДЧК, способствовало решению вопроса о проведении необходимых диагностических мероприятий, с учетом функционально-физиологических подходов для оптимизации тактики ведения пациентов. В зависимости от нарушенного элемента ЧЛЮ, проводили оценку нижеописанных параметров до ортопедического лечения и после - в отдаленные сроки (12 месяцев). Оценка гемодинамики в тканях пародонта методом УЗ доплерографии проведена у 93 человек до лечения, из них: 26 чел. – основная группа (19 – переломы челюстных костей (1 п/гр.); 7 – дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.)); 67 чел. – группа сравнения (51 – переломы челюстных костей (1 п/гр.); 16 – дефекты нижней челюсти (3, 4 п/гр.)), у которых исследование проведено в режиме мониторинга по предложенному алгоритму. Линейные показатели скорости кровотока в тканях пародонта у обследуемых пациентов до лечения: максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) в основной и группе сравнения  $0,446 \pm 0,025$  см/с и  $0,523 \pm 0,040$  см/с, соответственно; средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) в основной группе пациентов составила  $0,196 \pm 0,018$  см/с и в группе сравнения -  $0,253 \pm 0,028$  см/с; конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) в основной группе

пациентов соответствовала  $0,185 \pm 0,014$  см/с, в группе сравнения -  $0,231 \pm 0,025$  см/с. Объёмные скорости кровотока – максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) и средняя систолическая ( $Q_{am}$ ) были равны  $0,021 \pm 0,001$  мл/с и  $0,009 \pm 0,001$  мл/с в основной группе пациентов и  $0,024 \pm 0,002$  мл/с и  $0,012 \pm 0,001$  мл/с - в группе сравнения. В микрососудах пациентов основной группы и группы сравнения индекс периферического сопротивления - Пурсело до этапа ортопедического лечения составил  $0,587 \pm 0,011$ , в группе сравнения -  $0,561 \pm 0,021$ ; индекс Гослинга соответствовал  $1,406 \pm 0,057$  в основной группе и  $1,353 \pm 0,048$  в группе сравнения. Таким образом, результаты оценки гемодинамики в тканях пародонта обследуемых группах пациентов до ортопедического лечения свидетельствовали о нарушении микроциркуляции крови. В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗ доплерография проведена у 21 человека основной группы и 46-ти из группы сравнения. Максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{as}$ ) в основной группе после ортопедического лечения статистически значимо увеличилась до  $0,735 \pm 0,003$  см/с, и приблизилась к показателям нормальных значений ( $0,724 \pm 0,012$  см/с), чего не произошло в группе сравнения ( $0,700 \pm 0,014$  см/с) при  $p < 0,05$ . Средняя систолическая скорость кровотока ( $V_{am}$ ) в основной группе пациентов статистически достоверно приблизилась к норме ( $0,456 \pm 0,006$  см/с); данный показатель в группе сравнения составил  $0,371 \pm 0,020$  см/с, при  $p < 0,05$ . Конечная диастолическая скорость ( $V_{akd}$ ) в основной группе увеличилась достоверно более, чем в два раза, после проведенных лечебных мероприятий и соответствовала нормальным показателям ( $0,435 \pm 0,008$  см/с). Этот же показатель в группе сравнения был ниже нормы ( $0,405 \pm 0,025$  см/с), составив  $0,326 \pm 0,026$  см/с, при  $p < 0,05$ . Объёмные скорости кровотока – максимальная систолическая ( $Q_{as}$ ) и средняя систолическая ( $Q_{am}$ ) также были ниже показателей нормальных параметров в группе сравнения и составили  $0,032 \pm 0,001$  мл/с,  $0,017 \pm 0,001$  мл/с, соответственно, в сравнении с основной. При этом, в основной группе показатели объёмных скоростей кровотока соответствовали значениям  $0,064 \pm 0,021$  мл/с ( $Q_{as}$ ), при  $p > 0,05$  и  $0,021 \pm 0,001$  мл/с ( $Q_{am}$ ), при  $p < 0,05$ , что говорит о значительном улучшении объёмных скоростей кровотока. В микрососудах пациентов основной и группы сравнения регистрируется статистически не значимое снижение индекса Пурсело после этапа ортопедического лечения ( $0,661 \pm 0,018$  и  $1,092 \pm 0,090$  соответственно). Такая же картина наблюдается с индексом Гослинга ( $0,409 \pm 0,009$  и  $0,540 \pm 0,031$  соответственно).

Таким образом, по результатам УЗ доплерографии микроциркуляторных показателей слизистой оболочки полости рта достоверные положительные сдвиги после проведенного ортопедического лечения наблюдаются у пациентов с переломами и ПДЧК как в основной, так и в группе сравнения (через 12 месяцев). При этом, изменения более, чем в два-три раза улучшены у пациентов основной группы.

Электромиографическое исследование собственно жевательных мышц проведено у 54 человек до лечения, из них 32 чел. – группа сравнения, 22 чел. – основная группа. В отдаленные сроки (12 месяцев) ЭМГ собственно жевательных мышц этих же пациентов проведена у 20 человек основной группы и 23 человек - группы сравнения. После проведенного ортопедического лечения наблюдалось достоверное статистически значимое увеличение исследуемых количественных показателей ЭМГ жевательных мышц как в основной, так и в группе сравнения. При этом, более приближенные показатели к значениям норм, отмечены в основной группе:  $35,100 \pm 1,023$  мкВ и  $35,350 \pm 1,571$  мкВ (справа и слева в состоянии покоя). Этот же показатель в группе сравнения:  $27,250 \pm 1,460$  мкВ и  $27,450 \pm 1,504$ , соответственно. В основной группе пациентов при максимальном напряжении собственно жевательных мышц справа и слева имелись показатели, равные  $449,500 \pm 21,179$  мкВ и  $455,650 \pm 19,361$  мкВ, а в группе сравнения -  $382,400 \pm 17,517$  мкВ и  $367,750 \pm 17,541$  мкВ.

Таким образом, в основной группе пациентов средняя амплитуда биоэлектрической активности собственно жевательных мышц после ортопедического лечения улучшились на 29,24 % в состоянии покоя и на 34,08 % - при максимальном напряжении, что в два раза выше, чем в группе сравнения, эти же показатели увеличились на 15,28 и 17,35 %, соответственно.

В основной группе пациентов и группе сравнения с наличием дефекта(ов) нижней челюсти (2, 3, 4 подгруппы) до, в процессе и после, ортопедического лечения проводили ультразвуковое исследование ВНЧС справа и слева. Всего УЗИ ВНЧС до лечения исследовано у 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти. Из них, 7 чел. – основная группа (в режиме мониторинга, на этапах лечения с использованием предложенных конструкций) и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) УЗИ ВНЧС проведено у 7 человек основной группы и 8 человек - группы сравнения. По данным УЗИ ВНЧС до ортопедического лечения со стороны окружающих мягких тканей чаще наблюдался периферический отек (22,2%), истончение наружных связок ВНЧС (38,8% %), утолщение капсулы ВНЧС (44,4%). В половине случаев со стороны суставной головки ВНЧС определялась узурация (27,7%) и остеофитоз (22,2%). Выявляли сужение межсуставного пространства (38,8%) и расширение – в 33,3% случаев. Данные ультразвукового исследования ВНЧС на этапе диагностического процесса соответствовали подтверждением данным, полученным при физикальном обследовании области ВНЧС при оценке стоматологического статуса пациентов основной и группы сравнения с переломами и ПДЧК. В отдаленные сроки в основной группе пациентов наблюдалось значительное улучшение оценочных критериев ВНЧС почти в два раза. Так, окружающие область ВНЧС мягкие ткани в 94,4% случаев не имели патологических изменений, этот же показатель в группе сравнения пациентов приблизился к 56,2%. Межсуставное пространство ВНЧС в основной группе пациентов приблизилось к нормальным

параметрам в 88,8% случаев, в группе сравнения эта же исследуемая область соответствовала норме в 31,2% случаев.

Жевательную эффективность у пациентов с приобретенными дефектами нижней челюсти основной группы и группы сравнения (2, 3, 4 подгруппы) до этапа ортопедического лечения и после определяли по методике, разработанной Долгалевым А.А. и модифицированной Бейнаровичем С.В. Всего жевательная эффективность до лечения оценена у 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти. В отдаленные сроки (12 месяцев) жевательную эффективность оценили у 7 человек основной группы и 9 человек - из группы сравнения.

Оценка жевательной эффективности в основной и группе сравнения до ортопедического лечения составила  $92,300 \pm 10,684 \text{ мм}^2$  и  $90,750 \pm 10,435 \text{ мм}^2$ , соответственно. После проведенного ортопедического лечения пациентов с дефектами челюстных костей жевательная эффективность (отдаленные сроки) в основной группе улучшилась на 46% и достигла 89% ( $178,650 \pm 1,732 \text{ мм}^2$ ), а в группе сравнения составила 71%, с улучшением на 26% ( $142,050 \pm 3,187 \text{ мм}^2$ ).

За период 2013-2016 гг. среди общего числа пациентов с функциональными расстройствами речевого аппарата обследовано 21 чел. (12,3 % в общей совокупности пациентов). Из них в основную группу вошли 9 человек (4 человека с дефектами верхней челюсти (3 п/гр.), 5 человек с дефектом нижней челюсти (3, 4 п/гр.)) и 12 чел. - в группу сравнения (6 человек с дефектами верхней челюсти (3 п/гр.), 6 человек - с дефектом нижней челюсти (3, 4 п/гр.)). У 12 человек (7,0 % в общей совокупности пациентов) выявленные нарушения до ортопедического лечения в большинстве случаев были связаны с наличием oro-назального сообщения, вследствие оперативных вмешательств на верхней челюсти по поводу новообразований, травматических повреждений (3 п/гр.). В 5,3% случаев от общего количества пациентов (9 человек), артикуляционное нарушение сопровождалось дефектами ветви и тела нижней челюсти, возникших вследствие резекции новообразований нижней челюсти, дефектов травматического происхождения и осложнений после проведенного лечения (3, 4 п/гр.). В структуре нарушений до этапа ортопедического лечения у всех обследованных пациентов в обеих группах отмечалась нечёткая, неразборчивая, монотонная, негромкая речь. Нормальному произношению соответствовали только гласные звуки А, И, Э, остальные – изолированно имели нечеткое произношение, некоторые из них были грубо искажены или отсутствовали.

В отдаленные сроки логопедическое обследование прошли 9 человек основной группы и 12 человек группы сравнения. Произношение звуков с конструкциями сложно-челюстных протезов в обеих группах обследованных пациентов, как изолированно, так и в речевом потоке соответствовало норме, было четким, чистым, разборчивым, в некоторых случаях сохранялось легкое искажение гласных Э, Ы и верхне-передних звуков. Дыхание при речевом потоке с

фиксированным сложно-челюстным протезом в полости рта имело хорошо выраженное направление вперед, улучшилась артикуляционная моторика во всех случаях. Таким образом, в основной группе и группе сравнения удалось добиться нормализации артикуляционной моторики и функционирования костно-мышечного аппарата ЧЛЮ, что имеет немаловажное значение в процессе социальной адаптации и психологической удовлетворенности данной категории пациентов. При этом, артикуляция в большей степени улучшилась у основной группы пациентов.

Наиболее выраженные структурно-функциональные нарушения среди обследованных пациентов возникают при нарушении целостности челюстных костей в виде приобретенных дефектов, приводя к снижению качества жизни. Для оценки КЖ использовали краткую версию валидированного неспецифического опросника SF-36. Всего до лечения проведена оценка КЖ у 23 человек, имеющих дефекты верхней и нижней челюсти (2, 3, 4 п/гр.). Из них, 10 чел. – основная группа и 13 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) оценено КЖ у этих же пациентов основной группы и группы сравнения. До ортопедического лечения были отмечены невысокие показатели КЖ в обеих группах исследования, особенно по шкалам психологического компонента здоровья обследуемых: SF, VT, MH и физического компонента - RP. В отдаленные сроки (12 месяцев) после проведенного ортопедического лечения наблюдалось достоверное улучшение всех показателей физического и психологического компонентов здоровья в обеих группах. Более высокие значения по всем шкалам отмечены в основной группе пациентов: улучшение физического компонента в основной группе с  $43,127 \pm 0,946$  до  $54,911 \pm 0,584$ , а в группе сравнения с  $42,785 \pm 0,530$  до  $53,448 \pm 0,585$ . Имелась тенденция к более благоприятным показателям в основной группе в соотношении с группой сравнения. Улучшение психологического компонента в основной группе пациентов наблюдалось с  $20,095 \pm 1,724$  до  $53,265 \pm 0,994$ , а группе сравнения - с  $16,640 \pm 0,617$  до  $46,512 \pm 0,815$ . При этом, в основной группе пациентов данный показатель достоверно выше в соотношении с группой сравнения.

Для оценки клинически важных специфических симптомов при наличии дефектов челюстных костей, нами был предложен опросник «Способ оценки КЖ у пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (удостоверение на рац. предложение № 2683. – 29.10.2015), по которому до лечения проведена оценка КЖ у 16 человек, имеющих дефекты нижней челюсти. Из них, 7 чел. – основная группа и 9 чел. – группа сравнения. В отдаленные сроки (12 месяцев) оценка качества жизни проведена у 7 человек основной группы и 8 человек - группы сравнения.

При этом, до лечения в основной группе 30,0% больных оценили свой уровень жизни как удовлетворительный, 55,0% - как низкий; в группе сравнения 25,4% больных отметили

качество жизни «удовлетворительно», а 53,0% - «низкое». Средний показатель оценочного критерия до этапа ортопедического лечения в основной группе пациентов составил  $60,70 \pm 4,29$  балла, а в группе сравнения -  $59,75 \pm 4,39$  балла, что соответствовало низкому уровню жизни. В отдаленные сроки после проведенного ортопедического лечения пациенты основной группы отметили улучшение своего качества жизни до нормального в 75% случаев, а в 25% - удовлетворительного. В группе сравнения 45,4% пациентов определили по сумме баллов нормальное качество жизни, а в 54,6% – удовлетворительное. Средний оценочный критерий качества жизни пациентов в основной группе составил  $22,0 \pm 1,60$  баллов, что соответствует нормальному уровню жизни, а в группе сравнения  $30,70 \pm 2,16$  баллов - как удовлетворительный уровень жизни.

Таким образом, резюмируя вышеописанные результаты обследования по разработанному алгоритму можно говорить об улучшении показателей микроциркуляции крови в тканях пародонта, электромиографических значений собственно жевательных мышц, состояния ВНЧС, жевательной эффективности, параметров звукопроизношения, качества жизни в обеих группах обследованных пациентов после ортопедического лечения. Тем не менее, более выраженный диапазон положительных изменений показателей по результатам отдаленного анкетирования выявлен в основной группе исследуемых лиц, которым на этапе ортопедического лечения применялись авторские модифицированные методики, рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов, разработанные с позиции функционально-физиологического подхода. Данные факты имеют немаловажное значение в процессе медицинской и социальной адаптации, психологической удовлетворенности результатами лечения пациентов с переломами и ПДЧК.

## ВЫВОДЫ

1. Полученный по разработанной технологии наноструктурированный диоксид титана в форме анатаз не препятствует процессу остеоинтеграции и не вызывает патологических изменений в области контакта с костной тканью, обладает свойствами ингибирования образования микробной пленки, снижая риск развития воспалительных осложнений со стороны костной ткани при реконструктивном хирургическом лечении и операции дентальной имплантации.

2. Введение в состав полиамида Vertex ThermoSens наноразмерного диоксида титана (до 1 мас.%) улучшает прочностные характеристики конструкционного материала, увеличивая максимальное напряжение на 8,4%, модуля Юнга на 7,2%, соответствует требованиям ISO 1567:1999 Dentistry - Denture base polymers и ГОСТ 31571-2012, предъявляемым к базисным материалам и может быть использован для изготовления упрочненных, облегченных и эстетичных сложно-челюстных протезов при ортопедическом лечении пациентов с приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти.

3. При внутримышечном введении образцов диоксида титана с поверхностной обработкой его варнерином в различных концентрациях выявлен дозозависимый эффект: при использовании варнерина в дозе 60 мг/мл обнаруженный комплекс защитно-приспособительных реакций свидетельствует об адекватном реагировании крыс 5-й группы на внешний раздражитель с полным восстановлением функционального и морфологического гомеостаза к 28 дню опыта; нарушение на органно-тканевом уровне у самцов 4-й группы сохраняющиеся до конца экспериментального наблюдения суммарно отображали степень напряжения защитных механизмов организма повлиявший на снижение адаптационных возможностей и устойчивости животных к повреждающему фактору –  $TiO_2$  нано с токсической концентрацией варнерина 120 мг/мл.

4. При изготовлении образцов  $TiO_2$  нано общая площадь их увеличивается в силу создания высокоразвитой поверхности, что способствовало при внутримышечной имплантации образованию соединительно-тканной капсулы вокруг инородного материала структурно упрочненной за счет фиксации в порах имплантата соединительнотканых структур, включая тонкие коллагеновые волокна.

5. Проведенные доклинические морфологические исследования свидетельствуют о высокой степени биосовместимости тканей лабораторных животных (крыс) с наноструктурированным диоксидом титана. При имплантации его в костную ткань нижней

челюсти морских свинок процессы остеогенеза протекают в ней более эффективно, чем при введении титана.

6. Совокупное использование низкомолекулярного катионного пептида варнерина, в оптимальной дозировке 60 мг/мл и исследованных материалов, на основе наноструктурированного диоксида титана, усиливает их совместный антибактериальный эффект, а их применение на этапах ортопедической реабилитации и хирургического реконструктивного лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами верхней и нижней челюсти, способствует ингибированию образования микробной пленки на конструкционном материале.

7. Структурно-функциональные нарушения ЧЛЮ у пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей сопровождаются и осложняются неблагоприятным стоматологическим статусом. Наибольшая потребность в предварительной хирургической (62,3%) и терапевтической подготовке (54,7%). В общей структуре нуждающихся преобладает необходимость изготовления сложно-челюстных протезов и аппаратов в предоперационном периоде (25,3%); в 11,2% требуется ортопедическое лечение переломов челюстных костей посредством аппаратов и шин. Лечебно-диагностический алгоритм маршрутизации таких пациентов по проведению дополнительных методов обследования определяет оптимальную тактику их ортопедического лечения с учетом поврежденного звеньев челюстно-лицевой области, что позволяет улучшить качество лечения и жизни данной категории больных.

8. Предложенные и модифицированные рациональные конструкции сложно-челюстных протезов и аппаратов разработаны с позиции функционально-физиологического подхода. Методом конечных элементов биомеханически обоснована рациональность применения сложно-челюстного протеза на верхнюю челюсть из модифицированного наноразмерным диоксидом титана полиамидного материала Vertex ThermoSens, что позволяет конструировать безметалловые, упрочненные и облегченные сложно-челюстные протезы с физиологичным распределением нагрузки на ткани протезного ложа и опорные зубы и с восполнением эстетических параметров.

9. Клиническая эффективность разработанных и модифицированных ортопедических конструкций для лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей с позиции функционально-физиологического подхода с применением предложенного алгоритма параклинических методов исследований улучшает качество лечения, подтвержденное их клинической эффективностью разработанным опросником оценки качества жизни в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доклинические экспериментально-лабораторные исследования разработанных конструкционных материалов и покрытий на основе наноструктурированного диоксида титана, низкомолекулярного катионного пептида варнерина позволяют рекомендовать их для клинических исследований при оформлении соответствующих документов.
2. Совместное обсуждение ортопеда-стоматолога с хирургом-стоматологом тактики ведения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей позволит оптимально спланировать этапы лечения и снизить количество возможных осложнений в комплексной специализированной помощи пациентам в пред- и послеоперационном периоде.
3. Рекомендовано использование разработанного алгоритма использования параклинических методов обследования пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей для определения оптимальной тактики ведения и мониторинга проводимого лечения.
4. Необходимо дифференцированный подход при выборе конструкционного материала для изготовления сложно-челюстных протезов, аппаратов с учетом топографии дефектов и индивидуальных особенностей пациента.
5. Рекомендовано придерживаться функционально-физиологического подхода на ортопедическом этапе лечения пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей с использованием разработанных и модифицированных методик, способов и рациональных конструкций сложно-челюстных протезов и аппаратов, что способствует улучшению качества лечения.
6. При изготовлении сложно-челюстных протезов материалом выбора является полиамид Vertex ThermoSens, обладающий выгодными физико-механическими и эстетико-функциональными свойствами, не препятствующий при необходимости проведению лучевой терапии у пациентов при наличии онкологического заболевания ЧЛЮ.
7. Рекомендовано использование опросников для оценки качества жизни у пациентов с переломами, приобретенными дефектами челюстных костей до и после ортопедического лечения для оценки его эффективности и индивидуализированной оценки клинического состояния зубочелюстной системы, физического функционирования, психоэмоционального состояния, социального функционирования, ожидания от предстоящего протезирования и влияния на жизнь респондента результата ортопедического лечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспартатаминотрансфераза  
АСМ – атомно-силовая микроскопия  
ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
КЖ – качество жизни  
КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография  
МКЭ – метод конечных элементов  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОПТГ – ортопантомография  
ПДЧК – приобретенные дефекты челюстных костей  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЧК – челюстные кости  
ЧЛО – челюстно-лицевая область  
ЭМГ – электромиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Абрашова, Т.В. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Т.В. Абрашова, Я.А. Гушин, М.А. Ковалева и др. – СПб.: Изд-во «Лема», 2013. – 116 с.
2. Автандилов, А.Г. Стафилококки в ротовой полости и их роль в биодеструкции съёмных неметаллических протезов / А.Г. Автандилов, И.А. Воронов, И.Ю. Лебедеко, Л.В. Диденко и др. // Российский стоматологический журнал. - 2015. - №1. - С. 14-20.
3. Анциферов, В.Н. Нанотехнологии и наноматериалы, риски / В.Н. Анциферов, И.В. Анциферова. – Екатеринбург: УрО РАН. – 2014. – 222 с.
4. Аржанцев, А.П. Рентгенодиагностика травм челюстно-лицевой области. REJR | www.rejr.ru | А.П. Аржанцев // 2014. - №2(4). - С.15-27.
5. Арутюнов, А.С. Анализ первичной микробной адгезии и колонизации базисных пластмасс у онкологических пациентов с послеоперационными дефектами челюстей / А.С. Арутюнов, А.Н. Седрамян, А.Г. Трефилов, Т.В. Царева // Стоматолог. - 2008. - №11. - С. 35-46.
6. Арутюнов, С.Д. Взаимосвязь шероховатости и рельефа поверхности базисного стоматологического полиметилметакрилатного полимера и формирования микробной биопленки при разных способах полировки образцов / С.Д. Арутюнов, Е.В. Ипполитов, А.А. Пивоваров, В.Н. Царев // Казанский медицинский журнал. – 2014. - №95(2). – С. 224-231.
7. Арутюнов, А.С. Клинико-организационные основы повышения эффективности ортопедической стоматологической реабилитации онкологических больных с приобретенными дефектами верхней челюсти : дис. ... д. мед. наук : 14.01.14 / Арутюнов Александр Сергеевич. – М., 2012. - 299 с.
8. Арутюнов, А.С. Причины возникновения челюстно-лицевых дефектов и потребности больных в ортопедической реабилитации / А.С. Арутюнов, И.С. Кицул, И.Ю. Лебедеко, В.Г. Васильев, И.Н. Попова, Д.О. Санодзе, Д.И. Грачев // Российский стоматологический журнал. - 2010. - №6. - С. 42-45.
9. Арутюнов, А.С. Медико-организационные принципы оказания ортопедической стоматологической помощи больным с послеоперационными челюстно-лицевыми дефектами / А.С. Арутюнов, И.С. Кицул, И.Ю. Лебедеко // Стоматология. - 2011. – №3. – С. 4-6.
10. Арутюнов, А.С. Причины возникновения челюстно-лицевых дефектов и потребности больных в ортопедической реабилитации / А.С. Арутюнов, И.С. Кицул, И.Ю. Лебедеко, В.Г. Васильев и др. // Российский стоматологический журнал. – 2010. – №6. - С. 42-45.

11. Арутюнов, А.С. Особенности состава биопленки на базисах протезов из полиуретана у онкологических пациентов с послеоперационными дефектами челюстей / А.С. Арутюнов, Д.В. Кравцов, А.П. Малькова, Л.К. Ваганова // Сборник научных работ Всероссийской научно-практической конференции. Гармонизация лечебного и учебного процессов в ортопедической стоматологии. - М.: МГМСУ. - 2009. - С. 64-69.
12. Арутюнов, С.Д. Формирование биопленки на временных зубных протезах: соотношение процессов первичной микробной адгезии, коагрегации и колонизации / С.Д. Арутюнов, В.Н. Царев, Е.В. Ипполитов, С.В. Апресян и др. // Стоматология. - 2012. - №5. - С.5-10.
13. Арутюнов С.Д. Электромиографическое исследования мышц челюстно-лицевой области при ортопедическом лечении больных со сниженной межальвеолярной высотой / С.Д. Арутюнов, Л.С. Персин, Ю.С. Ковалев // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. -1997. - №1. - С. 27-31.
14. Асташина, Н.Б. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с приобретенными дефектами челюстей : дис. ... д. мед. наук : 14.01.14 / Асташина Наталья Борисовна. - Пермь, - 2009. - 272 с.
15. Афанасьев, В.В. Клинико-микробиологические аспекты формирования микробной биопленки на конструкционных материалах, используемых для починки и перебазировки съёмных зубных протезов / В.В. Афанасьев, С.Д. Арутюнов, М.С. Деев, Е.В. Ипполитов и др. // Российский стоматологический журнал. 2015. - №2. - С. 44-46.
16. Афанасьев, В.В. Травматология челюстно-лицевой области / В.В. Афанасьев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 256 с.
17. Афанасьев, В.В. Военная стоматология и челюстно-лицевая хирургия : учебное пособие / В.В. Афанасьев, А.А. Останин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 240 с.
18. Ахтямов, И.Ф. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Л.Д. Зубаирова и др. // 2013. - №2. - С. 60-64.
19. Бадалян, Л.О. Клиническая электронейромиография / Бадалян Л.О., Скворцов И.А. - М.: Медицина : руководство для врачей. – 1986. – 368 с.
20. Бажанов, Н.Н. Использование компьютерных технологий в восстановительной и реконструктивной хирургии опорных тканей лица Н.Н. Бажанов, Г.П. Тер-Асатуров, А.-С.З. Шалумов // Стоматология. – 2000. - №1. – С. 39-41.
21. Балховских, М.А. Микропротезирование зубов у детей и подростков : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Балховских Марина Анатольевна. - Пермь, 1990. – 132 с.
22. Баринов, С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины / С.М. Баринов // Успехи химии. - 2010. - №1(79). - С. 15-32.

23. Беззубик С.Д., Гречуха А.М. Экспериментальное обоснование биоактивного стеклокристаллического материала Биоситал-11 для замещения костных дефектов челюстных костей. *Стоматология*. - 2009. - №3. - С. 26-28.
24. Безруков, В.М. Эктопротезы средней зоны лица: основные методы и клинические аспекты их применения в практике челюстно-лицевого протезирования. Обзор литературы / Безруков В.М., Брусов А.Б., Чучков В.М. // *Стоматология*. - 1999 - №1. – С. 47-49.
25. Безруков, В.М. Изучение травматизма челюстно-лицевой области по материалам диссертационных исследований / В.М. Безруков, Т.М. Лурье // *Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России*. - М. - 2000. - С. 294 – 295.
26. Бейнарович, С.В. Новейшие методы исследования в ортопедической стоматологии / С.В. Бейнарович // *Медицина Урала* - 2014. - №2. - С. 9-10.
27. Белова, О.М. Анализ ошибок и осложнений при хирургическом лечении пациентов с деформациями челюстей / О.М. Белова, В.И. Гунько // *Вестник РУДН, серия Медицина*. – 2010. - №1. - С. 69-74.
28. Беляков, Д.В. Оптимизация ортопедического лечения с использованием зубных протезов из сплавов на основе палладия : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Беляков Денис Владимирович. – М., – 2012. - 86 с.
29. Бер, М. Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж. Джованьоли. – М.: «Азбука», 2007. – 355 с.
30. Берсанов, Р.У. Влияние современных конструкций зубных протезов на динамику показателей качества жизни пациентов / Р.У. Берсанов, А.Я. Лернер, А.В. Жаров, А.В. Лесняк и др. // *Российский стоматологический журнал*. - 2015. - №6. - С.43-44.
31. Бетельман, А.И. Ортопедическая стоматология / А.И. Бетельман. – М.: Медицина, 1965. – 411 с.
32. Богомолова, Н.Н. Улучшение функциональных характеристик интрамедуллярных имплантатов путем нанесения многослойных биосовместимых покрытий / Н.Н. Богомолова, А.И. Мальчихина, Е.В. Шестериков, С.И. Твердохлебов и др. // *Материалы III Международной научно-практической конференции. Особенности формирования наноструктурированных биокерамических покрытий*. – Томск, 2013. - 17-21 с.
33. Букина, Ю.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра // Ю.А. Букина, Е.А. Сергеева. *Вестник Казанского технологического университета. Биохимия и биотехнология*. – 2012. - № 14(15). - С. 170-172.
34. Вагнер, В.Д. Значение стоматологического здоровья для качества жизни пациентов / В.Д. Вагнер, К.Г. Гуревич, М.В. Пешков, О.Н. Архарова // *Проблемы стоматологии*. – 2013. - №2. – С. 21-25.

35. Вафин, С.М. Изучение первичной адгезии микробов к полимерным материалам / С.М. Вафин, И.Ю. Лебеденко // *Стоматолог-практик*, 2014. - №4.-С. 20-21.
36. Вафина, И.И. Медико-социальные проблемы челюстно-лицевого травматизма (по материалам г. Казани): автореф. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Вафина Ильсеяр Исламовна. – Казань, 2005. – 23 с.
37. Вельшер, Л.З. Клиническая онкология: избранные лекции / Л.З. Вельшер, Б.И. Поляков, С.Б.Петерсон. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
38. Верховский, А.Е. Сравнительная характеристика первичной микробной адгезии базисных материалов съёмных пластиночных протезов, полимеризованных различными методами / А.Е. Верховский, Н.Н. Аболмасов, Е.А. Федосов, О.В. Азовсков // *Уральский медицинский журнал*. - 2013. - №8. - С.32-35.
39. Волкова, Л.В. Низкомолекулярные катионные пептиды лейкоцитов, индуцированные различными антигенами / Волкова Л.В., Гришина Т.А. // *Вестник ПНИПУ*. – 2015. - №4,. С. 35-48 с. Вельшер, Л.З. и др. Онкология / Л.З. Вельшер и др. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 512 с.
40. Ворожко, А.А. Возможности индивидуального подхода к планированию ортопедического лечения с учетом аллергического анамнеза пациента / А.А Ворожко, Клемин В.А. // *Современная ортопедическая стоматология*. - 2015. - №23. - С. 27-29.
41. Гаврюшина, Н.Т. Исследование прочности армированных композиционных образцов при трехточечном изгибе / Н.Т. Гаврюшина, Б.В. Букеткин // *Наука и образование*. – 2014. - №12. – С. 832-841.
42. Гажва, С.И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы). Гажва С.И., Гулуев Р.С., Гажва Ю.В. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – №4. – С. 1-9.
43. Гилева О.С. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU / О. С. Гилева, Е.В. Халилаева, Т.В. Либик и др. // *Уральский медицинский журнал* - 2009. - №8(62) - С.104-109.
44. Гильманова, Н. С. Адаптация к полным съёмным зубным протезам лиц среднего возраста в зависимости от их психоэмоционального статуса : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.21 / Гильманова Наталья Сергеевна. - М., 2007. - 25 с.
45. Гинцбург, А. Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / А. Л. Гинцбург, Ю. М. Романова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2011. - №3. - С. 99-109.
46. Головин, К.И. Клинико-экспериментальное обоснование ортопедического лечения с применением внутрикостных винтовых имплантатов из циркония : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / Головин Константин Игоревич. – М., 2002. - 158 с.

47. Головина, Е. С. Профилактика воспалительных процессов в тканях периимплантатной зоны / Е.С. Головина, Е.А. Кривошей, М.А. Плотникова // Экран муниципального здравоохранения. – Самара: ГОУ ВПО СМГУ. - 2009. – С. 99–100.
48. Голощاپов, Д.Л. Получение нанокристаллического гидроксиапатита методом химического осаждения с использованием биогенного источника кальция / Д.Л. Голощاپов, В.М. Кашкаров, Н.А. Румянцева и др. // Конденсированные среды и межфазные границы. Изд. Воронежского государственного университета, 2011. - №4(13). - С. 427-441.
49. Голубева, И.С. Анализ бактерицидной активности пленок диоксида титана : дис. ... канд. биол. наук : 03.02.03 / Голубева Ирина Сергеевна. - Саратов, 2013. – 132 с.
50. Горбуленко, В.Б. Комплексное лечение больных с приобретенными дефектами и деформациями лица / В.Б. Горбуленко, С.В. Козлов, Е.Ф. Труханов // Сб. науч. тр. Всеармейской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии». – СПб. - 2009.
51. Горячкина, Л.А. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л. А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009 – 430с.
52. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. - М.: Издательство «Московское информационное агентство», 2009. - с. 336.
53. Гуйтер, О.С., Митин Н.Е., Устюгова А.Е., Сорокина М.А. Этиологические факторы, способствующие возникновению дефектов и деформаций челюстно-лицевой области / О.С. Гуйтер, Н.Е. Митин, А.Е. Устюгова, М.А. Сорокина // Наука молодых. – 2015. - №4. – С. 91-97.
54. Гуйтер, О.С. Ортопедическое лечение больных с приобретенными дефектами верхней челюсти : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Гуйтер Ольга Сергеевна. – М., 2014. - 151 с.
55. Гуров, А.А., Карманов В.И., Порозова С.Е., Шоков В.О. Синтез и свойства нанопорошка диоксида титана для получения функциональных материалов / А.А. Гуров, В.И. Карманов, С.Е. Порозова, В.О. Шоков // Вестник ПНИПУ: Машиностроение, материаловедение. - 2014. - №1. - С. 23-29.
56. Гуров, А.А. Создание полифазных керамических образцов на основе наноразмерного диоксида титана / А.А. Гуров, С.Е. Порозова // Master's Journal. - 2016. - № 1. - С. 36-40.
57. Гуров, А.А. Получение диоксида титана из водно-этанольных растворов с полимерными добавками / А.А. Гуров, С.Е. Порозова // Сб. материалов III Всерос. молодеж. конф. с элементами научной школы «Функциональные материалы и высокочистые вещества». - М.: Изд-во ИМЕТ РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева. - 2012. – С. 187–188.
58. Давыдов, М.И. Онкология / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 920 с.

59. Долгушин, И.И. Иммунорегуляторные пептиды нейтрофилов. / И.И. Долгушин // Цитокины и воспаление. - 2002. - №2(1). – С. 66.
60. Дубова, Л. В. Биосовместимость стоматологических материалов - оценка безопасности по способности к гистаминолиберации / Л. В. Дубова, А. И. Воложин, А. А. Бабахин // Стоматология. - 2006. - №2. - С. 8.
61. Евграфова, О.Л. Диагностика онкологических заболеваний челюстно-лицевой области / О.Л. Евграфова, Н.Е. Пермякова, С.В. Игнатьева // Методические рекомендации для врачей стоматологического профиля и врачей-онкологов. -Ижевск. - 2012. - С.26.
62. Жогин, А.В. Исследование роли нейтрофилокинов в регуляции агрегатного состояния крови доноров / А.В. Жогин, А.В. Зурочка // Цитокины и воспаление. – 2002. - №2(1). – С. 67.
63. Жолудев, С.Е. Применение заготовок сплава КХС в виде гранул для профилактики гальванозов полости рта / С.Е. Жолудев, В.С. Семенчишина // Уральский медицинский журнал. - 2015. - №6. - С.48-51.
64. Жолудев, С.Е. Металлы и сплавы, применяемые в ортопедической стоматологии / С.Е. Жолудев. - Екатеринбург, 1995. - 70 с.
65. Жулев, Е.Н., Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю. Челюстно-лицевая ортопедическая стоматология / Е.Н. Жулев, С.Д. Арутюнов, И.Ю. Лебеденко. – 2008. - 155 с.
66. Зайцева, Н.В. Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза / Н.В. Зайцева, Д.В. Ланин, В.А. Черешнев.- Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та. - 2016. – 236 с.
67. Зеленова, Е.Г. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Савина, С.П. Рассанов. - Учебное пособие. - Н.Новгород, 2004. - С. 84.
68. Зорина, О.А. Положительный эффект применения аутологичных иммунопептидов при хирургическом лечении воспалительно-деструктивных поражений пародонта / О.А. Зорина, Л.В. Ганковская, Р.А. Балыкин, Т.П. Иванюшко и др. // Российский стоматологический журнал. – 2017. - №1(21). – С. 4-7.
69. Зотов, А. И. Базисные полимеры, применяемые в стоматологии для изготовления съёмных пластиночных протезов и аппаратов / А. И. Зотов, Д. Н. Демченко // Молодой ученый. - 2015. - №13. - С. 270-274.
70. Зубахин, А.А. Средство, стимулирующее эритропоз / А.А. Зубахин, Д.Н. Маянский, Э.Г. Щербакова. - Патент РФ. - № РФ 2061496. - 10.06.1996.
71. Игнатов, В.П. Формирование биосовместимых покрытий с заданными свойствами / В.П. Игнатов и др. // Сборник тезисов докладов «Биоматериалы в медицине». Всероссийское совещание. - М., 2009. - С. 43-44.

72. Иорданишвили, А. К. Клиническая ортопедическая стоматология / А. К. Иорданишвили А. К. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - С. 219-240.
73. Искендеров, Р.М. Применение CAD/CAM технологий в зуботехнической лаборатории / Р.М. Искендеров // Российский стоматологический журнал. - 2016. - №1. - С. 52-56.
74. Кабак С.Л., Походенько-Чудакова И.О., Шевела Т.Л. Анализ репаративной регенерации костной ткани при первичной стабилизации дентального имплантата на основании данных морфологического исследования / С.Л. Кабак, И.О. Походенько-Чудакова, Т.Л. Шевела // Стоматолог. - 2014. - №4. - С. 30-33.
75. Кабанова, А.А. Метод определения способности микроорганизмов – возбудителей гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области формировать биопленки / А.А. Кабанова, Ф.В. Плотников // Современная стоматологии. – 2013. - №1. - С. 82-84.
76. Кадыров, М.Х. Реконструктивная хирургия дефектов нижней челюсти. дис. ... д. мед. наук : 14.00.27 / Кадыров Маъруфжон Худойбердиевич – М., 2007. – 156 с.
77. Казаков, С.В. Ортопедическое лечение больных с дефектами челюстей. Экспериментально-клинические исследования: дис.. канд. мед. наук : 14.00.21 / Казаков Сергей Владимирович.- Пермь, 2004. – 159 с.
78. Каливраджиян, Э. С. Влияние протезов различных конструкций на опорные ткани протезного ложа / Э. С. Каливраджиян и др. // Актуальные вопросы ортопедической стоматологии: посвящается 40-летию кафедры ортопедической стоматологии. — Воронеж. - 2000. - С. 151-156.
79. Каливраджиян, Э. С. Введение наноразмерного серебра в полимер для изготовления базисов съёмных протезов / Э. С. Каливраджиян, В. И. Кукуев, А. В. Подопригора // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2011. - № 3(18). - С. 126-127.
80. Каливраджиян, Э. С. Изучение свойств базисных пластмасс с добавлением наноразмерного серебра / Э. С. Каливраджиян, А. В. Подопригора, В. С. Калиниченко // Институт стоматологии. - 2011. - №3. - С. 92.
81. Каливраджиян, Э.С. Модификация базисного полимера для изготовления съёмных протезов и ортодонтических аппаратов наноразмерным серебром / Каливраджиян Э.С., А.В. Подопригора, Т.Д. Гордеева, А. Шадад // Современная ортопедическая стоматология. - 2014. - №21. - С. 64-65.
82. Калиниченко, В. С. Анализ свойств базисных пластмасс с добавлением наносеребра / В. С. Калиниченко, А. В. Подопригора, Е. Ю. Каверина, П. И. Манеляк // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2011. - №1(10). - С. 112-113.

83. Кан, В.В. Методы оценки качества жизни у пациентов стоматологического профиля / В.В. Кан, А.В. Лазаренко, В.Ф. Капитонов // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2012. - №10(18). – Режим доступа: [www.sisp.nkras.ru](http://www.sisp.nkras.ru).
84. Каплин, В.Н. Нетрадиционная иммунология / В.Н. Каплин. – Пермь, 1996. – 233 с.
85. Карасева, В.В. Применение армирующей кварцевой сетки Quartz Splint Mesh для профилактики переломов базисов пластиночных съемных протезов у пациентов со сквозными дефектами твердого неба / В.В. Карасева // Проблемы стоматологии. – 2015. - №11(5-6). – С. 47-53.
86. Карасева, В.В. Ортопедическая реабилитация при неправильно сросшемся переломе нижней челюсти / В.В. Карасева // Проблемы стоматологии. - 2012. - №4. - С. 54-56.
87. Карасева, В.В. Клинический случай ортопедического лечения пациентки с двухсторонним некрозом тела нижней челюсти / В.В. Карасева // Проблемы стоматологии. 2011. – №1. - С. 44-45.
88. Карасева, В.В. Особенности адаптации к съёмным протезам на верхней челюсти со сложно-челюстной патологией / В.В. Карасева // Проблемы стоматологии. 2012. – №5. – С. 42-46.
89. Каркищенко, Н.Н. Основы биомоделирования. – М.: Изд-во ВПК, 2004. - 608 с.
90. Карпенко, Г.В., Воробьева М.В. Методы диагностики и планирования конструкций протезов у пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти / Г.В. Карпенко, М.В. Воробьева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2015. - №5(10). - С. 1161.
91. Кипарисов, Ю.С. Эффективность ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области с применением дентальных мини-имплантатов / Ю.С. Кипарисов // Пермский медицинский журнал. - 2016. - №3(33). - С. 110-114.
92. Кислых, Ф.И. Лечение больных с дефектами челюстных костей / Ф.И. Кислых, ГИ. Рогожников, М.Д. Кацнельсон, Н.Б. Асташина, В.В. Комлев. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород : Изд-во НГМА, 2006. - 196 с.
93. Кицул, И.С. Опыт изучения частоты возникновения травм и ранений, как причин челюстно-лицевых дефектов / И.С. Кицул, А.С. Арутюнов, И.Ф. Грачев // Материалы межрегион. науч.-практ. конф. «Современные управленческие и диагностические технологии в практическом здравоохранении». - Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. - Вып. 2. – С. 57-59.
94. Колесов, О.Ю. Анализ осложнений, встречающихся при протезировании с использованием имплантатов / О.Ю. Колесов, Т.В. Колесова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». - 2012. - №8(14). - С. 169-170. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru>.

95. Колобов, Ю.Р. Закономерности формирования биоактивных/биоинертных покрытий и их влияние на свойства медицинских титановых сплавов / Ю.Р. Колобов, Г.В. Храмов, С.И. Кудряшов, А.Ю. Колобова // Материалы Международной научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». - Томск, 2010. - 107-112 с.
96. Колобовникова, Ю.В. Эозинофил в норме и при патологии // Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова. – Томск : изд-во «Печатная мануфактура», 2014. – 124 с.
97. Колобовникова, Ю.В. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию / Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий // Гематология и трансфузиология. – 2012. - №1(57). – С. 30-36.
98. Комлев, С.С. Методика ортопедического лечения термопластическими протезами с оценкой качества жизни пациента / С.С. Комлев // Уральский медицинский журнал. - 2015. - №3. - С.37-39.
99. Конюхова, С.Г. Экспериментально-клиническое исследование эффективности титановых конструкций при замещении дефектов твердых тканей зубов и зубных рядов: дис.. д. мед. наук : 14.00.21 / Конюхова Светлана Георгиевна.- Пермь, 2004. – 331 с.
100. Копецкий, И.С. Огнестрельные ранения челюстно-лицевой области мирного времени / И.С. Копецкий // Вестник РГМУ. – 2012. - №1. – С. 12-15.
101. Коржевский, Д.Э. Морфологическая диагностика. Подготовка материалов для гистологического исследования и электронной микроскопии / Д.Э. Коржевский, Е.Г. Гилерович, О.В. Кирик. – Спб.: Спецлит, 2013. - с. 127.
102. Коробов, В.П. Продукция анти-бактериального фактора широкого спектра действия клетками *Staphylococcus warneri* / В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, Т.В. Полюдова // Доклады РАН. - 2003. - №5(390). - С. 703-705.
103. Коробов, В.П. Выделение и характеристика нового низкомолекулярного антибактериального пептида семейства лантибиотиков / В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, Т.В. Полюдова, В.К. Акименко // Микробиология. - 2010. - № 2(79). - С. 228-238.
104. Коробов, В.П. Изменение антибиотикочувствительности стафилококков в условиях реализации эффекта пептидного антибактериального фактора / В.П. Коробов, А.В. Титова, Л.М. Лемкина, И.В. Механошина // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. - №2(47). – С. 11-15.
105. Коробов, В.П. Разрушение биопленок коагулазонегативных стафилококков катионным пептидом варнерином / В.П. Коробов, Л.М. Лемкина, Л.Б. Филатова, Т.В. Полюдова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. - №5(3). – Т. 13. - С. 156-159.

106. Коробов, В.П. Активация аутолитической активности бактерий *S. epidermidis* 33 низкомолекулярным катионным пептидом варнерином / В.П. Коробов, Т.В. Полюдова, Л.Б. Филатова и др. // Микробиология. - 2010. - № 1(79). - С. 133-135.
107. Костюкова, В.В. Сравнительный обзор внутриротовых трехмерных цифровых сканеров для ортопедической стоматологии / В.В. Костюкова, А.Н. Ряховский, М.М. Уханов. – Стоматология. – 2014. - №1. - С. 53-59.
108. Кочурова, Е.В. Положительный хронометраж изготовления obtурирующего протеза на верхнюю челюсть / Е.В. Кочурова, С.В. Козлов, О.С. Гуйтер // Российский стоматологический журнал. - 2014. - №2. - С. 32-33.
109. Кравцов, Д.В. Клинико-микробиологическое обоснование и оценка эффективности применения зубочелюстных протезов-obтураторов из различных конструкционных материалов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Кравцов Дмитрий Викторович. – М., 2012. - 124 с.
110. Кравченко, И.Н. Гематологические показатели свободных от патогенной флоры крыс CD (SPRAGUE-DAWLEY) и мышей CD-1 в норме / И.Н. Кравченко, О.Н. Хохлова, Н.Н. Кравченко, А.Н. Пужалин, И.А. Дьяченко, А.Н. Мурашев // Биомедицина. – 2008. – №2. – С. 20-30.
111. Кречина, Е. К. Определение гемомикроциркуляции в тканях пародонта с использованием методов лазерной и ультразвуковой доплерографии / Е. К. Кречина, В. В. Маслова, Э. Н. Рахимова, А. В. Шидова. - М.: Новая медицинская технология, 2008. - 19 с.
112. Кречина, Е.К. Применение метода ультразвуковой доплерографии для оценки тканевого кровотока при воспалительных заболеваниях пародонта / Е.К. Кречина, Э.Н. Рахимова, М.Б. Гирина. – М., 2005. – 24 с.
113. Кропотов, М.А. Реконструктивные операции на нижней челюсти у больных злокачественными образованиями челюстно-лицевой области / М.А. Кропотов, В.А. Соболевский // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - №S1. – С. 58.
114. Кулаков, О.Б. Стоматологический имплантат «Дивадентал» / О.Б. Кулаков, Л.В. Цепков, В.В. Матюнин, Ю.В. Иванов. - Патент РФ № 2118136 С 1 кл. А 61 С 8 00. - 06. 11. 97.
115. Курляндский, В.Ю. Функциональный метод лечения огнестрельных переломов челюстей / В.Ю. Курляндский. – М., 1944 г. - 304 с.
116. Лазебная, М.А. Синтез и исследование свойств кремний-замещенного наноразмерного гидроксипатита / М.А. Лазебная, Х. Н. Ч. Нгуен, М.А. Трубицын // Сборник тезисов III Всерос. шк.-семинара для студентов, аспирантов и молодых ученых. - Белгород: Изд-во БелГУ, 2010. - С. 75-77.

117. Лапина, Н.В. Показатели качества жизни – как субъективная оценка функционального состояния стоматологических больных с невротическими расстройствами до и после ортопедического лечения / Н.В. Лапина // Казанская наука. - 2011. - №2. - С. 240-243.
118. Лапина, Н.В. Динамика показателей «качество жизни» по опроснику MOS SF-36 в субъективной оценке эффективности лечения больных с деформациями зубных рядов / Н.В. Лапина, Е.Е. Олесов, Е.Ю. Хавкина, А.Д. Аксаментов, А.С. Золотарев // Российский стоматологический журнал. - 2011. - №6. - С. 42-44.
119. Лебеденко, И.Ю. Сравнительный анализ качества жизни больных с синдромом болевой дисфункции ВНЧС при ревматоидном артрите / И.Ю. Лебеденко, В.М. Гринин, А.А. Абдуллаев // Стоматология. - 2003. - №3. - С. 44.
120. Лебеденко, И. Ю. «Стом-Акрил» - полтора года применения в съемном зубном протезировании / И. Ю. Лебеденко // Сб. тезисов Российского научного форума с международным участием «Стоматологи на пороге третьего тысячелетия». - М., 2001. - С. 543-544.
121. Лебеденко, И.Ю. Использование отечественных сплавов благородных металлов в ортопедической стоматологии / И.Ю. Лебеденко, В.А. Парунов, С.В. Анисимова // Стоматология. - 2006. - №5. - С. 52-55.
122. Лебеденко, И. Ю. Ортопедическая стоматология / И. Ю. Лебеденко, Э. С. Каливрадзияна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с.
123. Левченко, О.В. Хирургическое лечение краниоорбитальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы : дисс. ... д. мед. наук. : 14.01.18 / Левченко Олег Валерьевич. - М., 2012. - 203 с.
124. Лежнев, Д.А. Лучевая диагностика травматических повреждений челюстно-лицевой области : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Лежнев Дмитрий Анатольевич. – М., 2008. - С. 176.
125. Леонова, Л.А. Изучение процесса синтеза гидроксиапатита / Л.А. Леонова, Т.И. Гузеева, В.В. Гузеев // Химия в интересах устойчивого развития. - 2010. - №1. - С. 107-110.
126. Леонова, Л.А. Синтез гидроксиапатита и формирование биоактивных покрытий из композиционных материалов на его основе и сверхвысокомолекулярного полиэтилена на титане: автореф. дис. ... канд. техн. наук: 05.17.02 / Леонова Лилия Александровна. – Томск, 2010. - 20 с.
127. Леонова, Л.А. Синтез биологически совместимого гидроксиапатита / Л.А. Леонова // Материалы Международной научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». - Томск, 2010. - 107-112 с.
128. Леонтьев, В.К. Здоровые зубы и качество жизни / В.К. Леонтьев // Стоматология. - 2005. - №5. - С.10-13.

129. Летягина, Р.А. Обоснование применения новых материалов сплава титана VT5Л и «Углекон-М» для стоматологической имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Летягина Раиса Андреевна. - Пермь, 1995. - 42 с.
130. Лили, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лили; пер. с англ. под ред. и с предисл. Португалова. - М.: Мир, 1969. - 639 с.
131. Литвинов, В.В. Морфологическая оценка катетер-ассоциированной инфекции в эксперименте / В.В. Литвинов // Пермский медицинский журнал. -2014. - №2(31). – С. 109-116.
132. Литвинов, В.В. Экспериментальные подходы к созданию модели катетер-ассоциированной инфекции, обусловленной биопленками стафилококков / В.В. Литвинов, Л.М. Лемкина, Г.Г. Фрейнд, В.П. Коробов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. - №38(4). - С. - 105-106.
133. Логинова, Н.К. Функциональная диагностика в стоматологии / Н.К. Логинова. – М.: Изд-во «Партнер», 1994. – 74 с.
134. Логинова О.О. Физико-химические и кинетические свойства гетерогенного биокатализатора на основе трипсина, иммобилизованного на матрице хитозана / О.О. Логинова, М.Г. Холявка, В.Г. Артюхов // Биофармацевтический журнал. - 2015. - №7(2). С. 13-16.
135. Лозинская, Е.Ф. Определение  $X_{\text{TiO}_2}$  вод с использованием в качестве катализатора нанодисперсного диоксида титана / Е.Ф. Лозинская, Т.В. Николаева, Ю.В. Шустова // Сб.тр. III Междунар. эколог. конгресса ELPIT 2011 «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов». - 2011. - Т.4. - С. 176–181.
136. Лукьянов, С.И. Температурная зависимость модуля Юнга нанотрубок на основе диоксида титана  $\text{TiO}_2$ : молекулярно-механическое моделирование / С.И. Лукьянов, А.В. Бандура, Р.А. Эварестов // Физика твердого тела. – 2015. - №12 (57). – С. 2391-2399.
137. Любченко, А.В. Современное состояние проблемы эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава (обзор литературы). / А.В. Любченко // Вестник проблем биологии и медицины. - 2014. - №4. - Т. 2(114). - С. 20-25.
138. Лясникова, А.В. Технология создания многофункциональных композиционных покрытий / А.В. Лясникова, О.А. Дударева. - М.: Спецкнига, 2012. - 301 с.
139. Мадай, Д.Ю., Черныш В.Ф., Низова Р.Ф. Неогнестрельные повреждения лица и челюстей / Д.Ю. Мадай, В.Ф. Черныш, Р.Ф. Низова. - СПб: Научное издание, 2008. - С. 329-358.
140. Макаревич, А.А. Качество жизни челюстно-лицевых онкологических больных после ортопедической реабилитации: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Макаревич Арсен Александрович. – М., 2009. – 168 с.

141. Мальгинов, Н.Н. Диагностика речевых нарушений и пути их устранения у пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти / Н.Н. Мальгинов, И.В. Решетов, А.Ф. Зубков, И.С. Коржов // Российский стоматологический журнал. - 2015. - №6. - С. 45-50.
142. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. // М., Нурохиа Medical LTD, 1993. – 331 с.
143. Мелехин, С.В. Влияние антибактериального пептидного комплекса на морфометрические параметры и клеточный состав органов иммунной системы у лабораторных животных / С.В. Мелехин, Н.И. Гуляева, Е.А. Березина, Л.В. Волкова // Материалы Междунар. науч.-практ. телеконф. «Актуальные проблемы современной науки»: Томск, 2012. - №1(1). - С. 34–36.
144. Мельникова, И.П. Особенности формирования наноструктурированных биокерамических покрытий / И.П. Мельникова, А.В. Лясникова, В.Н. Лясников // Материалы III Международной научно-практической конференции: Томск, 2013. – С. 107-112.
145. Мельникова, И. П. Исследование возможности повышения функциональных характеристик биосовместимых покрытий медицинских имплантатов за счет изменения морфологии частиц порошков перед электроплазменным напылением / И. П. Мельникова, А. В. Лясникова, В. Н. Лясников // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2010. - №3(46). - С. 68-76.
146. Мельникова, И.П. Улучшение функциональных характеристик биосовместимых плазмонапыленных покрытий медицинских имплантатов путем повышения равномерности их пористой и стабилизации кристаллической структуры. / И. П. Мельникова, А. В. Лясникова, В. Н. Лясников // Биотехносфера, 2013. - №5-6. - С. 56-61.
147. Митин, Н.Е. Восстановление нарушенной речевой функции: эффективность применения съёмных миогимнастических элементов в период послеоперационной реабилитации пациентов стоматологического профиля / Н.Е. Митин, Е.О. Пономарев, Д.Н. Мишин // Российский стоматологический журнал. - 2015. - №4. - С. 36-38.
148. Митин, Н.Е. Анализ современных методов оценки и регистрации окклюзии зубов на этапах стоматологического лечения / Н.Е. Митин, Л.П. Набатчикова, Т.А. Васильева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П.Павлова. - 2015. - №3. – С. 134-139.
149. Мишинов, Б.П. Оптимизация условий получения пористой керамики гелевым литьем субмикронного порошка диоксида титана / Б.П. Мишинов, С.Е. Порозова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2(2). – Режим доступа: URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=2298>.

150. Мозговая, С.В. Накостный остеосинтез титановыми минипластинками при лечении больных с переломами нижней челюсти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Мозговая Светлана Васильевна. - Пермь, 1994. - 20 с.
151. Мудрак, Д.А. Молекулярно-генетические особенности устойчивости к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов - возбудителей нозокомиальных инфекций : автореф. дисс. ... канд. биол. наук : 03.00.07, 03.00.03 / Мудрак Дарья Евгеньевна. - М., 2010. - 24 с.
152. Мухамадиев, Д. Бисфосфонаты и имплантаты. Риски и клинические рекомендации для специалистов / Д. Мухамадиев, В. Тим // Стоматолог-практик. -2015. - №7. - С. 32-34.
153. Мушеев, И.У. Применение сплавов титана в клинике ортопедической стоматологии и имплантологии (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... д. мед. наук : 14.00.21 / Мушеев Илья Урьевич. - М., 2008. - 216 с.
154. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. - М.: Медицина, 2000. - 544 с.
155. Насыров, Р.Т. Пути улучшения качества жизни у больных с дефектами зубов и зубных рядов в процессе их реабилитации / Р.Т. Насыров, Ф.Ф. Маннанова, Л.Б. Новикова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. - №4(4). - С. 35-38.
156. Насыров, Р.Т. Комплексная оценка психоэмоциональных нарушений и качества жизни больных с дефектами зубных рядов в процессе ортопедической реабилитации : дис. канд. ... мед. наук : 14.00.21 / Насыров Рустам Тагирович. - Уфа, 2009. - с. 153.
157. Неменатов, И.Г. Морфологические и функциональные изменения в твердых тканях и пародонте у пациентов с клиновидными дефектами зубов. Ортопедическое лечение: дис. канд. ... мед. наук : 14.00.21 / Неменатов Илья Геннадьевич. - Пермь, 2012. - 156 с.
158. Нидзельский, М.Я. Дезинтеграция структуры в стоматологических протезах, изготовленных из акриловых пластмасс, в процессе пользования ими по данным электронной микроскопии / М.Я. Нидзельский, Л.Р. Крынычко, В.В. Кузнецов // Современная стоматология. - 2013. - №2. - С. 88-90.
159. Овчинникова, Т.В. Структурно-функциональное исследование природных пептидных антибиотиков: автореф. дис. ... д-ра хим. наук : 03.01.06 / Овчинникова Татьяна Владимировна. - М., 2011. - 77 с.
160. Оголь, Р.Ю. Ионно-плазменная технология изготовления несъемных зубных протезов из сплава титана ВТ1-00 : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Оголь Роман Юрьевич. - Пермь, 2002. - 112 с.

161. Огородников, М. Ю. Новый класс конструкционных материалов на основе полиуретана для ортопедической стоматологии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.21 / Огородников Михаил Юрьевич. - М., 2004. - С. 45.
162. Окулич, В.К. Роль микробных биоплёнок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе / В.К. Окулич, Ф.В. Плотников, А.А. Кабанова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. - №4. – С. 70-82.
163. Олесова, В.Н. Характеристика индеферентности основных протетических материалов / В.Н. Олесова, А.А. Адамчик, Н.А. Узунян // Институт стоматологии. - 2015. - №3. - С. 80-81.
164. Осколкова, Д.А. Качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени и дефектами зубных рядов / Осколкова Д.А., Плешакова Т.О., Косилова А.С., Луницына Ю.В., Токмакова С.И. // Проблемы стоматологии. – 2013. - №2. – С. 38-40.
165. Оспанова, А.К. [Метод мультислойной сборки как альтернатива антибактериальным покрытиям медико-биологических имплантатов](#) / А.К. Оспанова, Р.А. Омарова, У.А. Абдуразаков, Р.Н. Жартыбаев, М.К. Исакова, Б.Е. Савденбекова, М.А. Амхадова // Стоматология. - 2016. - №1. - С. 9-13.
166. Перепелкина, Н.Ю. Использование двух методик для оценки качества жизни пациентов после выполнения у них протезирования зубов / Н.Ю. Перепелкина, К.В. Шматов // Общественное здоровье и здравоохранение. - 2012. - №2. - С. 12-13.
167. Петри, Кристиан. CAD/CAM и зубной техник / Петри Кристиан // Зубной техник. - 2015. - №2. - С. 26-32.
168. Петров, С.В. Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека: руководство для врачей-морфологов / С.В. Петров, А.П. Киясов. – Казань, 1998. – 165 с.
169. Петровская, Т.С. Физико-химические основы и технологии получения биосовместимых покрытий на титановых имплантатах и регулирование их биологических свойств: дис. ... д-ра тех. наук : 05.17.11 / Петровская Татьяна Семеновна. – Томск, 2013. – 326 с.
170. Петровская, Т.С. Получение структурированных пленок на основе систем  $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-(Na}_2\text{O)}$  / Т.С. Петровская, Л.П. Борило // Стекло и керамика. - 2012. - №1. - С. 25-30.
171. Петровская, Т.С. Физико-химические основы и технологии получения биосовместимых покрытий на титановых имплантатах и регулирование их биологических свойств: дис. ... д-ра тех. наук: 05.17.11 / Петровская Татьяна Семеновна. – Томск, 2013. – 326 с.
172. Плотников, Ф.В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку / Ф.В. Плотников // Новости хирургии. – 2014. - №5(22). - С. 575-581.

173. Побожьева, Л.В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и слизистой оболочки / Л.В. Побожьева, И.С. Копецкий // Лечебное дело. - 2012. - №2. - С. 9-13.
174. Покровский, В.Н. Сравнительная клиничко-лабораторная оценка формирования микробной биопленки на базисных материалах зубных протезов из полиуретана и акриловых пластмасс / В.Н. Покровский, Р.Х. Сулемова, А.С. Арутюнов, М.Ю. Огородников, А.Н. Седракан, Е.В. Комов, А.Г. Трефилов // Стоматолог. - 2008. - №9. - С. 32-37.
175. Походенко-Чудакова, И.О. Известные и новые методики прогнозирования течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / И.О. Походенко-Чудакова, Ю.М. Казакова // Вятский медицинский вестник. – 2007. - №2-3. - С. 22-27.
176. Походенко-Чудакова, И.О. Прогнозирование течения гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области по данным биохимических показателей ротовой жидкости / И.О. Походенко-Чудакова, Ю.М. Казакова // Сб. мат. междунаро. конф. «Новые технологии военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени». – СПб., 2006. – С. 305-306.
177. Прохвятилов, Г.И. Использование ауторебра при костной пластике половинных дефектов нижней челюсти / Г.И. Прохвятилов, Г.А. Гребнев, В.В. Чернегов и др. // Сб. тр. X Междунаро. конф. челюстно-лиц. хирургов и стоматологов. - С.Пб., 2005. - С. 146.
178. Путляев, В.И. Современные биокерамические материалы / В.И. Путляев // Соросовский образовательный журнал. - 2004. - №1(8). - С. 44-50.
179. Пшеничников, И. А. Клиничко-экспериментальное обоснование применения сополимера метилметакрилата Дакрил-4Б для литьевого прессования базисов пластиночных протезов : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Пшеничников Игорь Александрович. - Воронеж, 1994. - 126 с.
180. Рабухина, Н.А. Общие принципы рентгенологического исследования при дефектах и деформациях лицевого скелета / Н.А. Рабухина, Г.И. Голубева, С.А. Перфильев, А.С. Караян // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2010. – №2. – С. 7 – 9.
181. Рапекта, С.И. Пластика дефектов нижней челюсти углеродными имплантатами "Углекон-М" : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Рапекта Светлана Ивановна. – Пермь, 2008. – 176 с.
182. Рассказова, Л.А. СВЧ-синтез гидроксиапатита и физико-химическое исследование его свойств / Л.А. Рассказова, Н.М. Коротченко, Г.М. Зеер // Журнал прикладной химии. - 2013. - №5(86). - С. 744-748.
183. Рединов, И.С. Интерпретация стоматологической и соматической характеристик пациентов с непереносимостью металлических включений в полости / И.С. Рединов, С.В. Кожевников // Институт стоматологии. - 2012. - №4. - С. 70-71.
184. Решетников, Е.А. Диагностика и лечение ранений / Е.А. Решетников. - М.: Медицина, 1984. - С. 140-175.

185. Рогожников, А.Г. Экспериментально-клиническое обоснование ортопедического лечения пациентов с дефектами коронок зубов штифтово-культевыми конструкциями из сплава циркония с ионно-плазменным напылением : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Рогожников Алексей Геннадьевич. - Пермь, 2008. - 161 с.
186. Рогожников, А.Г. Результаты экспериментальных исследований, направленных на оценку биологических свойств модифицированных гранул диоксида циркония / А.Г. Рогожников // Проблемы стоматологии. – 2015. - №11(3-4). – С. 49-56.
187. Рогожников, Г.И. Реставрация твердых зубов вкладками / Г.И. Рогожников, В.А. Логинов, Н.Б. Асташина и др. - М.: Медицинская книга, 2002. - 152 с.
188. Рогожников, Г.И. Сплавы титана в ортопедической стоматологии / Г.И. Рогожников, М.Б. Немировский, Т.В. Шарова, М.А. Балховских. - Пермь, 1991. - 189 с.
189. Рогожников, Г.И. Сплавы титана в ортопедической стоматологии / Г.И. Рогожников, В.А. Четвертных и др. - Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 2007. – 192 с.
190. Родионов, И.В. Физико-химические основы технологии формирования электрохимических оксидных покрытий на изделиях медицинского назначения: дис. д-ра техн. наук: 02.00.05/ Родионов Игорь Владимирович. - Саратов, 2011. - 317с.
191. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. - Пер с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
192. Ромейс, Б. Микроскопическая техника / Б. Ромейс; пер. с нем. В.Я. Александрова, З.И. Крюковой; под ред. и с предисл. И.И. Соколова. - М.: Изд-во иностр. литературы, 1954. – 713 с.
193. Ряховский, А.Н. Клинико-функциональная характеристика новой жевательной пробы для изучения состояния зубочелюстной системы и качественной оценки ортопедического лечения : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Ряховский Александр Николаевич. – Львов, 1988. - с.17.
194. Ряховский, А.Н. Новые высокопрочные нити для вантового шинирования / А.Н. Ряховский, Б.М. Хачикян, А.А. Карапетян // Институт стоматологии. – 2007. - №1. - С. 120-123.
195. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. - 312 с.
196. Сидоренко, С.В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека / С.В. Сидоренко // Инфекции в хирургии. - 2004. - №3(2). - С. 16-20.
197. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции/ А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. – Т.3. - №2. - С. 16-23.
198. Сипайлова, О.Ю. Антимикробные низкомолекулярные пептиды: факторы неспецифической защиты организма животных / О.Ю. Сипайлова, Д.В. Нестеров // Вестник Оренб. гос. ун-та. – 2013. - №12 - С. 169–172.

199. Скоблева, Т.Н. Влияние синтетического пептида из тимуса на лимфоциты у больных с перитонитом / Т.Н. Скоблева // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. - №8(3). – С. 122-125.
200. Соломонов, М. Е. Биопленка как эндодонтическая инфекция / М. Е. Соломонов // Клиническая эндодонтия. – 2008. - №3-4(2). - С. 31 – 34.
201. Стогов, М.В. Особенности остеорепаративных процессов при заживлении экспериментальных переломов с различной степенью травматизации костного мозга / М.В. Стогов, Н.А. Кононович, А.Н. Накоскин // Гений ортопедии. - 2008. - № 2. - С. 5-8.
202. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - НИИАХ СГМА, 2002. - 586 с.
203. Сухорукова, И.В. Влияние состава и шероховатости поверхности покрытия TiCaPCON-Ag на кинетику выхода Ag в физиологический раствор / И.В. Сухорукова, А.Н. Шевейко, Д.В. Штанский // Известия вузов. Порошковая металлургия и функциональные покрытия. – 2015. - №3. – С. 53-61.
204. Сущенко, А. В. Повышение эффективности лечения детей съёмными ортодонтическими аппаратами / А. В. Сущенко, Э. С. Каливрадзиян, А. В. Подопигора, Н. Д. Акимова // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2013. - №2. - С. 65-66.
205. Сычев, Д.А. Роль биопленок в патогенезе тяжелых инфекционных осложнений и современные возможности терапии / Д.А. Сычев // Актуальные проблемы противоинфекционной химиотерапии. – 2013. - №11(15). - С. 75-78.
206. Терентьев, А.А. Усиление апоптоза CD95+ лимфоцитов под влиянием синтетического пептида из альфа-фета протеина человека (АФП14-20) / А.А. Терентьев, Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси и др. // Современные наукоемкие технологии. – 2005. - №10. - С. 66-68.
207. Тихонов, В.А. Разработка технологии нанодисперсного диоксида титана из растворов тетрахлорида титана : дис. ... канд. тех. наук : 05.17.01 / Тихонов Вячеслав Александрович. - Пермь, 2016. - С. 126.
208. Тлустенко, В.П. Электромиографическая характеристика функционального состояния собственно-жевательных и височных мышц (часть 1) / В.П. Тлустенко, М.И. Садыков, А.М. Нестеров // Врач-аспирант. - 2011. - №4.3(47). - С. 493-499.
209. Тлустенко, В.П. Электромиографическая характеристика функционального состояния собственно-жевательных и височных мышц (часть 2) / В.П. Тлустенко, М.И. Садыков, А.М. Нестеров // Врач-аспирант. - 2012. - №1.4(50). - С. 567-571.
210. Тлустенко, В.П. Электромиографическая характеристика функционального состояния собственно-жевательных и височных мышц (часть 3) / В.П. Тлустенко, М.И. Садыков, А.М. Нестеров // Врач-аспирант. - 2013. – №4(59). – С. 85-90.

211. Токаревич, И.В. Современные методики оценки функции жевания / И.В. Токаревич, Ю.Я. Наумович // Современная стоматология. - 2009. - №3-4. - С. 14-19.
212. Трезубов, В.Н. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение / В.Н. Трезубов, Л.М. Мишнев, Е.Н. Жулев. - М., 2008. – 473 с.
213. Тризна, Е.Ю. Растворимые и иммобилизованные папаин и трипсин-деструкторы бактериальных биопленок / Е.Ю. Тризна, Д.Р. Байдамшина, М.Г. Холявка и др. // Гены и клетки. – 2015. - №3(X). – С. 1-7.
214. Трофимов, В.В. Титан, сплавы титана и применение их в стоматологии / В.В. Трофимов, О.В. Федчишин, В.А. Клименов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - №7(90). – С. 10-12.
215. Фадеев, А.Ю. Лабораторно-экспериментальное обоснование возможности применения циркониевых несъёмных зубных протезов: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Фадеев Александр Юрьевич. - Москва, 2002. - 18 с.
216. Фадеев, А.Ю. Изготовление зубных протезов из сплава циркония методом литья по выплавляемым моделям / А.Ю. Фадеев, Ю.А. Широкова // Сб. трудов конференции молодых ученых стоматологов-ортопедов г. Москвы, посвященной памяти проф. В.Ю. Курляндского. - М., 2000. - С. 52-53.
217. Филатова, Л. Б. Антибактериальное действие катионного пептида варнерина опосредовано активацией аутолитических систем атакуемых бактерий / Филатова Л. Б., Лемкина Л. М., Кононова Л. И., Полюдова Т. В., Коробов В. П. // Вестник Пермского университета. - 2010. - №1(1). С. 32-35.
218. Фролова, О.Н. Гистологическое обоснование применения имплантатов с термооксидными покрытиями / О.Н. Фролова // Мат. VII Всероссийской дистанционной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Современные проблемы устойчивого развития агропромышленного комплекса России». - 2010. - С. 61-63.
219. Хасанова, Л.Р. Клинико-экспериментальное обоснование применения дентальных имплантатов из наноструктурированного титана : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Хасанова Лилия Радмировна. - Екатеринбург, 2010. - 150 с.
220. Хватова, В.А. Электромиографическая характеристика функционального состояния мышц челюстно-лицевой области при дисфункциях ВНЧС / В.А. Хватова, Л.С. Персин, И.Г. Ерохина // Стоматология. – 1982. - №3. - С. 54–56.
221. Христофорандо, Д.Ю. Пластика субтотального дефекта подбородочного отдела нижней челюсти / Д.Ю. Христофорандо // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - 2005. - №1. - С. 71-72.
222. Царев, В.Н. Эффективность ортопедического лечения пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области с применением полиуретановых зубочелюстных

- протезов-обтураторов / В.Н. Царев, А.С. Арутюнов, Д.В. Кравцов // Стоматолог. - 2011. - №2. - С. 33-40.
223. Царев, В.Н. Микробиологическое обоснование выбора базисного материала зубочелюстных лечебных аппаратов больным с послеоперационными дефектами верхней челюсти / В.Н. Царев, А.С. Арутюнов, А.Н. Седрамян, О.А. Орлова, И.В. Спиранде // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2009. - Т.20. - №1(75). -С. 58-63.
224. Царев, В. Н. Пространственно-временная модель формирования биопленки полости рта: взаимосвязь процессов первичной адгезии и микробной колонизации / В. Н. Царев, А.Г. Трефилов, Г.А. Клейменова, А.В. Левкин // «Dental Forum» -2011. - №5(41). - С. 126-131.
225. Цепов, Л.М. Проблемы здоровья, нормы, качества жизни и патологии в стоматологии / Л.М. Цепов, А.И. Николаев // Пародонтология. - 2001. - №3. - С. 25-29.
226. Цимбалистов, А.В. Метод оценки функционального состояния зубо-челюстного аппарата / А.В. Цимбалистов, А.А. Синицкий, И.В. Войтяцкая и др. - Учебно-методическое пособие. - Спб, 2011. - с. 47.
227. Чайкина, М.В. Материалы для покрытия имплантатов и керамика на основе гидроксиапатита с замещениями / М.В. Чайкина, Н.В. Булина, И.Ю. Просанов и др. // Материалы Международной научно-практической конференции «Новые технологии создания и применения биокерамики в восстановительной медицине». - Томск, 2010. – 190-196 с.
228. Черешнев, В.А. Иммунология / В. А. Черешнев, К. В. Шмагель. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Центр стратегического партнерства. - 2014. - 520 с.
229. Чижов, Ю.В. Доступная методика определения предела допустимой концентрации (ПДК) свободного мономера в съёмных протезах из акриловых базисных пластмасс, применяющихся у лиц пожилого и старческого возраста (экспериментальное исследование) / Ю.В. Чижов, Л.Е. Маскадынов, Т.В. Казанцев и др. // Клиническая геронтология. - 2016. - №1-2. - С. 64-69.
230. Чуев, В.П. Импортзамещение в стоматологии. экономическая и социально-политическая целесообразность / В.П. Чуев // Стоматология России. - 2016. - №1. - С. 9-10.
231. Шамова, О.В. Молекулярно-клеточные основы реализации биологической активности антимикробных пептидов лейкоцитов: дис. ... д-ра биол. наук : 14.03.03 / Шамова Ольга Валерьевна. – СПб., 2013. - 343 с.
232. Шатров, И.М. Изучение с помощью опросника (ОНПР-49) влияния на качество жизни пациентов с дефектами твёрдых тканей зубов и зубных рядов реставрированными керамическими конструкциями / И.М. Шатров, Л.В. Ведерникова, С.Е. Жолудев // Уральский медицинский журнал. – 2013. - №5. - С. 87-90.

233. Шкурат, М.А. Резистентность микроорганизмов к атимикробным препаратам / М.А. Шкурат, И.О. Покудина, Д.В. Батталов // Живые и биокосные системы. – 2014. - № 10. – Режим доступа: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>.
234. Шлейко, В.В. Компьютерная томография как основной инструмент при планировании и прогнозировании комплексного стоматологического лечения / В.В. Шлейко, С.Е. Жолудев // Проблемы стоматологии. – 2013. - №2. - С. 55-57.
235. Штраубе, Г.И. Применение имплантатов из углерода в челюстно-лицевой хирургии (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д. мед. наук : 14.00.21 / Штраубе Галина Ивановна. – Пермь. – 2001. – С. 33.
236. Шур, З.Я. Ортопедическое лечение и протезирование челюстно-лицевых раненых и больных : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.21 / Шур Залмонд Яковлевич. - Пермь, 1955. – 445 с.
237. Юдина, Н. А. Контроль биопленки в современной стратегии профилактики и лечения стоматологических заболеваний / Н. А. Юдина, А. Ю. Курочкина // Стоматология. – 2009. - № 3. – С. 77-81.
238. Abd El Salam El Askary. Fundamentals of esthetic implant dentistry / Abd El Salam El Askary // 2007. – Режим доступа: [http://samples.sainsburysebooks.co.uk/9780470376331\\_sample\\_386638.pdf](http://samples.sainsburysebooks.co.uk/9780470376331_sample_386638.pdf)
239. Adaskevecius, R. Evaluation of dental arch form using 3D dental cast scanner technology / R. Adaskevecius, A. Vasiliauskas // Electronics and Electrical Engineering. – 2009. - №5 (93). - P. 99-102.
240. Ahmad, O. K. Assessment of the primary stability of dental implants in artificial bone using resonance frequency and percussion analyses / O. K. Ahmad, J. R. Kelly // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2013. – Vol. 28, №1. – P. 89–95.
241. Anwar, H. Eradication of biofilm cells of *Staphylococcus aureus* with tobramycin and cephalixin / H. Anwar, J.L. Strap, J.W. Costerton // Can. J. Microbiol. - 1992. - Vol. 38. - P. 618-625.
242. Bacalum, M. Cationic Antimicrobial Peptides Cytotoxicity on Mammalian Cells: An Analysis Using Therapeutic Index Integrative Concept / M. Bacalum, M. Radu // International Journal of Peptide Research and Therapeutics. - 2015. - №21(1). - P. 47-55.
243. Bartlett, P. The leeds method for titanium cranioplasty construction / P. Bartlett, L. Carter, J.L. Russell // Brit J Oral Maxillofac Surg. – 2009. - №47. – P. 238-40.
244. Bechinger, B. Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance / B. Bechinger, S.-U. Gorr // J. Dent Res/ - 2017. - №96(3). – P. 254-260.
245. Boles, B.R. Self-generated diversity producted “insurance effects” in biofilm communities / B.R. Boles, M. Thoendel, P.K. Singh // Proc. Nath Acad Sci USA. – 2004. - №101(47). - P. 16630-16635.

246. Boman, U.W. Oral healthrelated quality of life, sense of coherence and dental anxiety: an epidemiological cross-sectional study of middle-aged women / U.W. Boman, A. Wennström, U. Stenman, M. Hakeberg // BMC Oral Health. 2012. - №12. – P. 14.
247. Boutros, S.M. CAD/CAM технологии помогают создавать идеальные ортопедические конструкции с опорой на имплантаты / S.M. Boutros // Зубной техник. - 2015. - №6. - С. 28-33.
248. Busscher, H.J. Biofilm formation on Dental restorative and Implant Materials / H.J. Busscher, M. Rinastiti // J Dent Res. – 2010. - №7. – P. 657-665.
249. Byung, C.L. Initial Bacterial adhesion on resin, titanium and zirconia in vitro / C.L. Byung, M.G. Yong Jung, D.J. Kim, J.S. Han // J Adv Prosthodont. - 2011. - №3. - P. 81-84.
250. Ceri, H. The Calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms / H. Ceri, M.E. Olson, C. Stremick et al. // J. Clin. Microbiol. - 1999. - №37. - P. 1771-1776.
251. Chang, Y. Nanostructured metal coatings on polymers increase osteoblast attachment / Y. Chang, D. Storey, T. Webster // Int. J. Nanomedicine. - 2007. - №2. - P. 487-492.
252. Dai, T. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects / T. Dai, M. Tanaka, Y.Y. Huang et al. // Expert Rev. Anti-Infect. Ther. – 2011. - №9. – P. 857-79.
253. Donald, R.M. Biofilm: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R.M. Donald, J.W. Costerton // Clin Microbiol Rev. – 2002. - №5(2). - P. 167-193.
254. Dolan, R.M. Biofilms: microbial life on surfaces / R.M. Dolan // Emerg. Infect. Diseases. – 2002. - №45. - P. 471-483.
255. Durdu, S. Characterization and formation of hydroxyapatite on Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V coated by plasma electrolytic oxidation / S. Durdu, Ö. F. Deniz, I. Kutbay, M. Metin Usta // Journal of Alloys and Compounds. - 2013. - Vol. 551. - P. 422-429.
256. Ehrlich, G.D. Bacterial plurality as a general mechanism driving persistence in chronic infections / G.D. Ehrlich, F.Z. Hu, K. Shen et. al. // Clin Orthop Relat Res. – 2005. - №437. - P. 20-24.
257. Elchinger, P.H. Immobilization of proteases on chitosan for the development of films with anti-biofilm properties / P.H. Elchinger, C. Delattre, S. Faure et al. // Int. J. Biol. Macromol. – 2015. - №72. – P. 1063-1068.
258. Ezzatollah, J. Adhesion of *Streptococcus mutans* to Zirconia, Titanium Alloy and some other Restorative Materials: « An in-vitro Study» / J. Ezzatollah, N.M. Shahbaz, S. Elnaz et al. // J. Advances in Bioscience and Clinical Medicine. – 2015. - Vol. 3. - №2. – P. 13-20.
259. Faerovig, E. Effects of mandibular incisor extraction on anterior occlusion in adults with Class III malocclusion and reduced overbite / E. Faerovig, B.U. Zachrisson // Am. J. Orthod Dentofacial Orthop. - 2007. - Vol. 115. - №2. - P. 113-24.

260. Fox, J. Antibiotic resistance on the rise globally / J. Fox // ASM News. – 1997. - V. 63. - P. 655.
261. Goiato, M.C. Prosthetic treatments for patients with oronasal communication / M.C. Goiato, D.M. dos Santos, A. Moreno et al. // J Craniofac Surg. – 2011. - №22(4). - 1445-1447.
262. Gudmundsdóttir, Á. Potential Use of Atlantic Cod Trypsin in Biomedicine / Á. Gudmundsdóttir, H. Hilmarsson, B. Stefansson // Biomed. Res. Int. – 2013. – 749078. – P. 1-11.
263. Hancock, R.E. Host defense (cationic) peptides: what is their future clinical potential / R.E. Hancock // Drugs. 1999. - V. 57. - №4. - P. 469-473.
264. Hancock, R.E. Peptide antibiotics / R.E. Hancock, D.S. Chappie // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. - V. 43. - P. 1317-1323.
265. Harris, L.G. *Lucilia sericata* chymotrypsin disrupts protein adhesin-mediated staphylococcal biofilm formation / L.G. Harris, Y. Nigam, J. Sawyer et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 2013. - №79. – P. 1393-5.
266. Heinrich, A. Лазерное модифицирование титановых имплантатов с целью улучшения клеточной адгезии / A. Heinrich, K. Dengler, T. Koerner, B. Stritzker, C. Haczek, H. Deppe // Стоматолог-практик. - 2014. - №4. - С. 7-9.
267. Jamieson, L.M. Predictors of untreated dental decay among 15-34-year-old Australians Text / L.M. Jamieson, G.C. Mejia, G.D. Slade, K.F. Roberts Thomson // Commun. Dent. Oral Epidemiol. - 2009. - Vol. 37. - №1. - P. 27-34.
268. Jin-Jiang, H. The Design and Construction of K11: A Novel  $\alpha$ -Helical Antimicrobial Peptide / Jin-Jiang H., Jin-Chun L., Min L., Qing-Shan H., and Guo-Dong L. // International Journal of Microbiology. – 2012. - Article ID 764834. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/764834>.
269. Kaase, M. Description of the metallo- $\beta$ -lactamase GIM-1 in *Acinetobacter pittii* / M. Kaase, F. Szabados, N. Pfennigwerth et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2014. – Jan. - №69(1). P. 81-4.
270. Kamegawa, M. 3D morphological measurements of dental cast with occlusal relationship using micro focus X-ray CT / M. Kamegawa, M. Nakamura, S. Tsutsumi // Dent Mater J. – 2008. - №27(4). - P. 549-554.
271. Lawson, M. C. Inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilms using polymerizable vancomycin derivatives / Lawson M. C., Hoth KC, Deforest CA, Bowman CN, Anseth KS. et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. - 2010 Aug. - Vol. 468. - №8. - P. 2081–2091. – Режим доступа: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191335](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191335).
272. Legostaeva, E.V. Physical, chemical and biological properties of micro-arc calcium-phosphate biocoatings on titanium and zirconium / E.V. Legostaeva, K.S. Kulyashova, E.G. Komarova et al. // Materials Science and Engineering Technologies. - 2013. - V. 44. - №2-3. - P. 188-197.

273. Leles, C.R. Implant-supported obturator overdenture for extensive maxillary resection patient: a clinical report. / C.R. Leles, J.L. Leles, C. de Paula Souza et al. // J Prosthodont. - 2010 Apr. - №19(3). – P. 240-4.
274. Lewis, K. Riddle of Biofilm / K. Lewis // Resistance Antimicrobial agents and Chemotherapy. – 2001. - V. 45. - №4. - P. 999-1007.
275. Li, G. Study of adherence of normal oral bacteria on polymethyl methacrylate containing silver - supported silicate inorganic antibacterial / G. Li // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. - 2007. - Vol. 25. - №3. - P. 280-284.
276. Lippo, V.J. Adherence of *Streptococcus mutans* to Fiber-Reinforced Filling Composite and Conventional Restorative Materials / Lippo V.J. Lassila, S. Garoushi, Johanna Tanner, P. K.Vallittu, E. Söderling // The Open Dentistry Journal. – 2009. - №3. - P. 227-232.
277. Matsuzaki, K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides / K. Matsuzaki // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. – 2009. №1788(8). - P. 1687–1692.
278. McCallon, S.K. Optimizing wound bed preparation with collagenase enzymatic debridement / S.K. McCallon, D. Weir, J.C. Lantis // J. Am. Coll. Clin. Wound. Spec. - 2015. - №6(1-2). - P. 14-23.
279. McCarty, S.M. The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: A focus on the implications of aberrant levels of both host and bacterial proteases in wound healing / S.M. McCarty, C.A. Cochrane, P.D. Clegg et al. // Wound Repair and Regeneration. – 2012. - №20(2). - P. 125-36.
280. Meththananda, I.M. The relationship between Shore hardness of elastomeric dental materials and Young's modulus / I.M. Meththananda, S. Parker, M.P. Patel, M. Braden // Dent Mater. - 2009. – Aug. - №25(8). – P. 956-9.
281. Mine, A. A case report of a metal allergy patient whose prosthesis was identified allergenic by non - destructive metal element analysis and a dermatological patch test / A. Mine // Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi. - 2006. -Vol. 50. - №2. - P. 276 – 279.
282. Mota-Meira, M. MICs of mutacin B-Ny 266, nisin A, vancomycin, and oxacillin against bacterial pathogens / M. Mota-Meira, G. Lapointe, C. Lacroix, M.C. Lavoie // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. - V. 44. - P. 24-29.
283. Munck, A. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions / A. Munck , P.M. Guyre, N.J. Holbrook // EndocrRev 1984. - №5. – P. 25–44.
284. Muzyka, B.C. Oral fungal infections / B.C. Muzyka // Dent. Clin. North. Am. - 2005. - V.49. - №1. - P.49-65.
285. Pasparakis, M. Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell

- networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response / Pasparakis, M., Alexopoulou, L., Episkopou, V., et al. // *J. Exp. Med.* – 1996. - №184. – P. 1397–1411.
286. Ponader, S. In vivo performance of selective electron beam-melted Ti-6Al-4V structures / S. Ponader, C. von Wilmowsky, M. Widenmayer et al. // *J Biomed Mater Res.* – 2010. - №92A. - P. 56-62.
287. Postlethwaite, A.E. Fibroblast chemoattractants / Postlethwaite, A.E. Kang A.H. // *J. Methods in Enzymology.* – 1988. - P. 14.
288. Prathapachandran, J. Management of peri-implantitis / J. Prathapachandran, N. Suresh // *Dent. Res. J.* – 2012. – Vol. 9. - № 5. – P. 516–521.
289. Randall, D. Biofilms and Chronic Infections / D. W. Randall, D. E. Garth // *JAMA.* – 2008. – June. -№299(22). – P. 2682-2684.
290. Reem Abdul Rahim, B.D.S. Surface area measurements of upper dental cast with different final impressions / Reem Abdul Rahim, B.D.S., M.Sc. // *J Bagh College Dentistry.* – 2013. - June. - Vol. 25(2). - P. 36-40.
291. Reisine, S. T. Impact of dental conditions on patient's quality of life / S. T. Reisine, J. Fertig, S. Leder // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 1989. – Vol. 17. – P. 7-10.
292. Rieger, J.M. Comparison of speech and aesthetic outcomes in patients with maxillary reconstruction versus maxillary obturators aftermaxiiiectomy / J.M. Rieger, J.A. Tang, J. Wolfaardt, J. Harris, H. Seikaly // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2011. – Feb. - №40(1). – P. 40-7.
293. Rong, W. *Staphylococcus epidermidis* surfactant peptides promote biofilm maturation and dissemination of biofilm-associated infection in mice / W. Rong, A. K. Burban, Y.C. et all. // *J. Clin. Invest.* – 2011. - №121(1). – P. 238-248.
294. Roux, E. Ch. The living skeleton / E. Ch. Roux // Wolters Kluwer Health. - 2007. – 113 p.
295. Sharp, P.E. The laboratory rat / P.E. Sharp, M.C. La Regina. - 1998, by CRC Press LLC. – 240 p.
296. Stewart, P.S. Biofilm control by antimicrobial agents / P.S. Stewart, G.A. McFeters, C.T. Huang. - *Biofilms II: Process Analysis and Applications*, N. Y, 2000. - P. 373-405.
297. Surmenev, R. A. A review of plasma-assisted methods for calcium phosphate-based coatings fabrication / R. A. Surmenev // *Surface and Coatings Technology.* - 2012. - T. 206. - №8-9. - P. 2035-2050.
298. Surmeneva, M. A. The structure of an RF-magnetron sputter-deposited silicate-containing hydroxyapatite-based coating investigated by high-resolution techniques / M. A. Surmeneva, M. V. Chaikina, V. I. Zaikovskiy et all. // *Surface and Coatings Technology.* - 2013. - T.218. - P. 39-46.

299. Tang, J.A. A review of functional outcomes related to prosthetic treatment after maxillary and mandibular reconstruction in patients with head and neck cancer / J.A. Tang, J.M. Rieger, D.T. Wolfaard // *Int. J. Prosthodont.* – 2008. – Vol.21. - №4. – P. 337-354.
300. Tang, Z.X. Characterizations of immobilized neutral proteinase on chitosan nano-particles / Z.X. Tang, J.Q. Qian, L.E. Shi // *Process Biochem.* - 2006. - №41. - P. 1193-1197.
301. Tara, M.A. Clinical outcome of metal-ceramic crowns fabricated with laser-sintering technology / M.A. Tara, S. Eschbach, F. Bohlsen, M. Kern // *Int J Prosthodont.* – 2011. - №24. – P. 46-48.
302. Tarsi, R. Inhibition of *Streptococcus mutans* adsorption to hydroxyapatite by low-molecular-weight chitosans / R. Tarsi, R.A. Muzzarelli, C.A. Guzman, C. Pruzzo // *J. Dent. Res.* - 1997. - №76(2). – P. 665-672.
303. Thallinger, B. Antimicrobial enzymes: An emerging strategy to fight microbes and microbial biofilms / B. Thallinger, E.N. Prasetyo, G.S. Nyanhongo et al. // *J. Biotechnol.* – 2013. - №8. – P. 97-109.
304. Flemmig, T. Control of oral biofilms / T. Flemmig, T. Beikler. // *Periodontology.* - 2000 – 2011. – №55. – P. 9-15.
305. Uctasli, M.B. The effect of different finishing and polishing systems on the surface roughness of different composite restorative materials / M.B. Uctasli, H.D. Arisu, H. Omurlu et al. // *J Contemp Dent Pract.* – 2007. - №8. – P. 89-96.
306. Vojvodic, D. Prosthetic rehabilitation of a patient with mandibular resection prosthesis using mini dental implants (MDIs) case report / D. Vojvodic, A. Celebic, K. Mehulic, D. Zabarovic // *Coll Antropol.* – 2012. - №36 (1). - P. 307-311.
307. Vuong, C. Quorum-Sensing Control of Biofilm Factors in *Staphylococcus epidermidis* / C. Vuong, C. Gerke, G.A. Somerville et al.. // *J. Infect. Dis.* – 2003. - V. 188. - P. 706-718.
308. Zhao, G. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds / G. Zhao, L. Usui Marcia, Soyeon I. Lippman et al. // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2013. - Sep. - №2(7). - P. 389–99. – Режим доступа: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763221/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763221/).

Приложение 1

**Анкета оценки качества жизни у пациентов с дефектами челюстно-лицевой области**

<p><b>I. Оценка клинического состояния зубочелюстной системы</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Считаете ли необходимым обратиться к стоматологу по поводу дефекта челюстно-лицевой области?</li> <li>• Считаете ли необходимым обратиться к стоматологу по поводу отсутствия зубов?</li> <li>• Считаете ли необходимым обратиться к стоматологу по поводу болезненных ощущений в полости рта?</li> <li>• Имеются ли нарушения эстетики лица (внешнего вида)?</li> <li>• Нарушена ли эстетика улыбки?</li> </ul>
<p><b>II. Оценка влияния дефекта челюстно-лицевой области на физическое состояние пациента</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нарушение функции жевания из-за отсутствия зубов и/или наличия дефекта челюстно-лицевой области.</li> <li>• Ограничения в приеме привычной пищи (трудность приема жидкой или/и твердой пищи).</li> <li>• Болезненность полости рта и/или мягких тканей лица из-за наличия рубцов, дефекта челюстно-лицевой области</li> <li>• Затрудненное жевание, глотание из-за нарушения прикуса и/или наличия рубцов, дефекта</li> <li>• Нарушение речи из-за наличия дефекта челюстно-лицевой области.</li> </ul>
<p><b>III. Оценка влияния дефекта челюстно-лицевой области на психоэмоциональное состояние пациента</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Насколько сильно беспокоят Вас депрессивные чувства?</li> <li>• Насколько часто Вы себя чувствуете раздражительным?</li> <li>• Насколько часто Вы испытываете чувство страха за своё здоровье?</li> <li>• Нарушения ночного сна.</li> <li>• Закомплексованность из-за дефекта челюстно-лицевой области.</li> </ul>
<p><b>IV. Влияние дефекта челюстно-лицевой области на социальное функционирование респондента</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Страдают ли Ваши взаимоотношения с окружающими и членами семьи из-за наличия дефекта челюстно-лицевой области?</li> <li>• Испытываете затруднения и/или стеснение при откусывании пищи и ее пережевывании в обществе окружающих?</li> <li>• Влияние на выбор профессии, снижение трудоспособности из-за наличия дефекта челюстно-лицевой области</li> <li>• Трудности с поездками в командировки, в отпуск.</li> <li>• Нарушение семейных отношений.</li> </ul>
<p><b>V. Оценка ожиданий от стоматологической ортопедической реабилитации</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Как Вы считаете, насколько состояние внешности даст возможность чувствовать себя в целом довольным жизнью после стоматологической ортопедической реабилитации?</li> <li>• Как Вы считаете, насколько Вами будет удовлетворена способность выполнять свои функциональные обязанности после стоматологической ортопедической реабилитации?</li> <li>• Как Вы считаете, насколько Вы будете удовлетворены своим здоровьем после этапа стоматологической ортопедической реабилитации?</li> <li>• Как Вы считаете, насколько Вас удовлетворит стоматологический ортопедический этап лечения дефекта челюстно-лицевой области?</li> <li>• Как Вы считаете, Вы будете удовлетворены качеством своей жизни после этапа стоматологической ортопедической реабилитации?</li> </ul>
<p><b>VI. Оценка влияния на жизнь респондента результата стоматологической ортопедической реабилитации</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Насколько состояние внешности дает возможность чувствовать себя в целом довольным жизнью?</li> <li>• Насколько Вы удовлетворены своей способностью выполнять свои функциональные обязанности?</li> <li>• Насколько Вы удовлетворены своим здоровьем в целом?</li> <li>• Насколько Вы удовлетворены собой, что Вам удалось провести оптимальный вариант стоматологической ортопедической реабилитации дефекта челюстно-лицевой области?</li> <li>• Насколько Вы удовлетворены качеством своей жизни в данный момент?</li> </ul>

Инструкция: данные вопросы касаются того, что чувствуете относительно качества Вашей жизни, здоровья и других сфер. Если у Вас возникают сомнения в ответе, выберите,

пожалуйста, один, который кажется наиболее подходящим. Это может быть Ваша первая реакция на вопрос. Просим оценить Вашу жизнь в последние 4 недели.

### I. Оценка клинического состояния зубочелюстной системы - симптомы (С)

1. Считаете ли необходимым обратиться к стоматологу по поводу дефекта челюстно-лицевой области?

Нет	0
Сомневаюсь	1
Вероятно	2
Скорее да	3
Да	4
Безотлагательно	5

2. Считаете ли необходимым обратиться к стоматологу по поводу отсутствия зубов?

Нет	0
Сомневаюсь	1
Вероятно	2
Скорее да	3
Да	4
Безотлагательно	5

3. Считаете ли необходимым обратиться к стоматологу по поводу болезненных ощущений в полости рта?

Нет	0
Сомневаюсь	1
Вероятно	2
Скорее да	3
Да	4
Безотлагательно	5

Нет	0	4. Имеются ли нарушени
Очень незначительные	1	
Мало	2	
Немного	3	
Сильно	4	
Очень сильно	5	

я эстетики лица (внешнего вида)?

5. Нарушена ли эстетика улыбки?

Нет	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Немного	3
Сильно	4
Очень сильно	5

**II. Влиянии дефекта челюстно-лицевой области на физическое состояние пациента:**

6. Нарушение функции жевания из-за отсутствия зубов и/или наличия дефекта челюстно-лицевой области.

Нет	0
Очень мало	1
Мало	2
Немного	3
Сильно	4
Очень сильно	5

Нет	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Немного	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7.

Ограниче  
ния в  
приеме

привычной пищи (трудность приема жидкой или/и твердой пищи).

8. Болезненность полости рта и/или мягких тканей лица из-за наличия рубцов, дефекта челюстно-лицевой области.

Нет	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Немного	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Затрудненное жевание, глотание из-за нарушения прикуса и/или наличия рубцов, дефекта челюстно-лицевой области.

Нет	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Немного	3
Сильно	4
Очень сильно	5

10.

Нет	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Средней степени	3
Сильно	4
Очень сильно	5

Нарушени  
е речи из-  
за

наличия дефекта челюстно-лицевой области.

### III. Влияние дефекта челюстно-лицевой области на психоэмоциональное состояние пациента

11. Насколько сильно беспокоят Вас депрессивные чувства?

Нет	0
Очень слабо	1
Относительно слабо	2
Средне	3
Относительно сильно	4
Предельно сильно	5

12.

Никогда	0
Очень редко	1
Довольно редко	2
Ни часто, ни редко	3
Довольно часто	4
Всё время	5

Насколько  
часто Вы  
себя

чувствуете раздражительным?

13. Насколько часто Вы испытываете чувство страха за своё здоровье?

Никогда	0
Очень редко	1
Довольно редко	2
Ни часто, ни редко	3
Довольно часто	4
Всегда	5

14.

Нет	0
Очень редко	1
Довольно редко	2
Иногда	3
Довольно часто	4
Очень часто	5

Нарушени  
я ночного  
сна.

15.

Никогда	0
Очень редко	1
Довольно редко	2
Иногда	3
Довольно часто	4
Всегда	5

Закомплек  
сованност  
ь из-за

дефекта челюстно-лицевой области.

#### IV. Влияние дефекта челюстно-лицевой области на социальное функционирование респондента

16. Страдают ли Ваши взаимоотношения с окружающими и членами семьи из-за наличия дефекта челюстно-лицевой области?

Нет	0
Очень мало	1
Немного	2
Средне	3
Относительно сильно	4
Очень сильно	5

17. Испытываете затруднения и/или стеснение при откусывании пищи и ее пережевывании в обществе окружающих?

Нет	0
Очень редко	1
Иногда	2
Довольно часто	3
Часто	4
Всегда	5

18. Влияние на выбор профессии, снижение трудоспособности из-за наличия дефекта челюстно-лицевой области.

Никогда	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Средне	3
Довольно выражено	4
Очень сильно	5

19.

Нет	0
Очень незначительно	1
Мало	2
Средней степени	3
Довольно выражено	4
Большие трудности	5

Трудности  
с  
поездками

в командировки, в отпуск.

20.

Нет	0
Незначительно	1
Мало	2
Средне	3
Довольно выражено	4
Очень сильно	5

Нарушени  
е  
семейных

отношений.

**V. Оцените предположительно Ваши ожидания от стоматологической ортопедической реабилитации (баллы при ответе от отрицательного к положительному снижаются)**

21. Как Вы считаете, насколько состояние внешности даст возможность чувствовать себя в целом довольным жизнью после стоматологической ортопедической реабилитации?

Никогда	5
Очень редко	4
Довольно редко	3
Средне	2
Довольно часто	1
Всегда	0

22. Как Вы считаете, насколько Вами будет удовлетворена способность выполнять свои функциональные обязанности после стоматологической ортопедической реабилитации?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Удовлетворен(а)	1
Вполне удовлетворен(а)	0

23. Как Вы считаете, насколько Вы будете удовлетворены своим здоровьем после этапа стоматологической ортопедической реабилитации?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Удовлетворен(а)	0

24. Как Вы считаете, насколько Вас удовлетворит стоматологический ортопедический этап лечения дефекта челюстно-лицевой области?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Очень удовлетворен(а)	0

25. Как Вы считаете, Вы будете удовлетворены качеством своей жизни после этапа стоматологической ортопедической реабилитации?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Очень удовлетворен(а)	0

**VI. Влияние на жизнь респондента результата стоматологической ортопедической реабилитации** (баллы при ответе от отрицательного к положительному снижаются)

26. Насколько состояние внешности дает возможность чувствовать себя в целом довольным жизнью?

Никогда	5
Очень редко	4
Довольно редко	3
Средне	2
Довольно часто	1
Всегда	0

27. Насколько Вы удовлетворены своей способностью выполнять свои функциональные обязанности?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Удовлетворен(а)	0

28.

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Удовлетворен(а)	0

Насколько  
Вы  
удовлетво

рены своим здоровьем в целом?

29. Насколько Вы удовлетворены собой, что Вам удалось провести оптимальный вариант стоматологической ортопедической реабилитации дефекта челюстно-лицевой области?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Очень удовлетворен(а)	0

30. Насколько Вы удовлетворены качеством своей жизни в данный момент?

Очень неудовлетворен(а)	5
В основном неудовлетворен(а)	4
Ни да, ни нет	3
В основном удовлетворен(а)	2
Вполне удовлетворен(а)	1
Очень удовлетворен(а)	0

Пожалуйста, укажите Ваш:

возраст -

пол -

образование -

профессия -

причина обращения к ортопеду-стоматологу -

привыкание легко -

трудно -

невозможно -

Спасибо за Ваш труд по заполнению анкеты. Желаем здоровья!

Баллы по всем вопросам суммируют. При количестве **25 и менее баллов** оценивают уровень качества жизни пациента как нормальный. При этом отсутствуют клинические признаки ДЧЛО и нарушения физического функционирования, связанного с ним. Отмечается положительное психоэмоциональное состояние, наличие социальной активности, высокой жизненности.

При количестве **от 26 до 50 баллов** оценивают уровень качества жизни как удовлетворительный. Пациент нуждается в ортопедическом лечении ДЧЛО, при этом у пациента чаще всего отсутствуют выраженные отклонения от нормальных показателей психоэмоциональной сферы, нет ограничений социальной активности и физического функционирования.

При количестве **от 51 до 80 баллов** включительно оценивают уровень качества жизни как низкий. Имеющиеся нарушения и дефекты челюстно-лицевой области приводят к нарушению физической функции, психоэмоциональному дисбалансу, выраженному повышению уровня тревожности, а иногда и к наличию клинически выраженной депрессии, как следствие, нарушению социальной активности.

При количестве **более 80 баллов** оценивают уровень качества жизни как очень низкий, ограничивающийся стоматологической патологией. Имеющаяся патология имеет четко выраженные клинические проявления и ограничения физической активности, которые

провоцируют стойкие изменения психоэмоциональной сферы, характеризующиеся клинически выраженной тревожностью, депрессией и стойкими нарушениями социальной деятельности.

Анкету (I, II, III, IV, V) заполняют до начала этапа ортопедической реабилитации, через 2 месяца после окончания лечения и адаптации проводят повторное анкетирование (I, II, III, IV, VI). Пациента просят оценить свою жизнь за последние 2 недели.