

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЖЕУРОВА

Мария Олеговна

**АКТИВАЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРУЮЩЕГО
ГИСТИОНА ПРИ МУКОЗИТЕ И ПЕРИИМПЛАНТИТЕ**

3.3.3. Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Сирак Алла Григорьевна

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРИНЦИПАХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИИМПЛАНТНОГО МУКОЗИТА И ПЕРИИМПЛАНТИТА (обзор литературы).....	14
1.1. Этиопатогенез периимплантного мукозита и периимплантита.....	14
1.2. Сопутствующие заболевания, влияющие на развитие периимплантного мукозита и периимплантита.....	22
1.3. Лабораторная диагностика периимплантного мукозита и периимплантита.....	25
1.4. Лечение периимплантного мукозита и периимплантита.....	27
1.5. Влияние жевательной нагрузки и применения современных остеопластических материалов на регенерацию костной ткани при периимплантите.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Общая характеристика проведенных исследований.....	42
2.2. Схема эксперимента и методы работы с экспериментальными животными.....	44
2.3. Методика клиническо-морфологического исследования.....	49
2.4. Методы лабораторной части исследования в эксперименте и клинике...	50
2.5. Методы статистической обработки данных.....	53
ГЛАВА 3. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТЕОГЕНЕЗА В ПЕРИИМПЛАНТНОЙ ЗОНЕ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ПЕРИИМПЛАНТНОГО МУКОЗИТА И ПЕРИИМПЛАНТИТА.....	56
3.1. Гистологическая и иммуногистохимическая оценка периимплантной зоны в статике и при жевательных нагрузках.....	56

3.2. Оценка степени интенсивности репаративной регенерации кости в периимплантной зоне в статике и при жевательных нагрузках.....	63
3.3. Анализ качественных и количественных характеристик показателей доли ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани при периимплантите в статике и при жевательных нагрузках.....	67
ГЛАВА 4. МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ФЕРМЕНТНОГО АССОРЦИУМА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ДЕСНЫ ПРИ ПЕРИИМПЛАНТНОМ МУКОЗИТЕ И ПЕРИИМПЛАНТИТЕ.....	83
4.1. Гистологическая оценка стромы десны в норме, при периимплантном мукозите и периимплантите.....	83
4.2. Морфометрическая оценка распределения показателей клеточного и ферментного ассорциума микроциркуляторного русла десны при периимплантном мукозите и периимплантите.....	85
ГЛАВА 5. МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОРОТКОДИСТАНТНЫХ ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ И СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ДЕСНЫ ПРИ ПЕРИИМПЛАНТНОМ МУКОЗИТЕ И ПЕРИИМПЛАНТИТЕ.....	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	137
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149
Приложение 1.....	176
Приложение 2.....	178

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В последнее время в клинической практике все чаще используют имплантационные методы структурного и функционального назначения при лечении и реабилитации пациентов с различными формами ортопедической и травматологической патологии [37, 46, 135]. В связи с этим возникает необходимость исследования влияния имплантатов на состояние тканей, которые контактируют с объектом и требуют изучения и понимания механизмов процессов репарации и ремоделирования. Особенно интенсивно имплантология развивается в области стоматологии – при частичной и полной адентии [40, 41, 128]. Анализ рынка стоматологических услуг свидетельствует о том, что ежегодно в мире устанавливается более 20 млн имплантатов [58, 133]. Несмотря на это, актуальной проблемой стоматологии остается возможность прогнозирования отдаленных осложнений, связанных с развитием воспаления тканей, окружающих остеоинтегрированный имплантат [17, 100]. Для поиска путей решения проблемы необходимо четкое представление о характере воспалительного процесса, происходящего в периимплантных тканях [5, 53, 98, 199, 204].

Более глубокое понимание течения воспалительно-деструктивных процессов вокруг дентального имплантата после его установки, а также реакции организма на сам имплантат как инородное тело не только позволит усовершенствовать уже используемые консервативные и хирургические методы лечения периимплантита, но и будет способствовать профилактике данной патологии [3, 64, 105].

Большое количество исследований, посвященных воспалительным осложнениям вокруг установленных дентальных имплантатов – периимплантному мукозиту (ПМ) и периимплантиту, рассматривают проблему с точки зрения борьбы с воспалением десны и прогрессирующей потерей костной ткани [75, 82, 113, 122, 157, 190, 205]. Роль некоторых этиопатогенетических факторов, таких, как клетки десны, являющиеся представителями короткодистантных эффекторных систем,

носителей вазоактивных аминов, а также сосудов микроциркуляторного русла при различной степени повреждения десны при ПМ и периимплантите до конца не раскрыта.

Степень разработанности темы исследования. Весь период онтогенеза человеческого организма осуществляется постоянное саморазрушение и образование новых элементов костной ткани взамен утраченных структур [27, 50, 148]. Непрерывность данных процессов обеспечивает физиологический ремоделирующий гистион – генеральная совокупность клеток соединительной ткани, включающая фрагмент микроциркуляторного русла с прилежащими волокнистыми структурами, называемый базисной многоклеточной единицей [34, 184]. Некоторые авторы выделяют особую роль некоторых клеток, таких, как макрофаги, считая их ключевым компонентом регенеративного гистиона [78, 164].

В составе физиологического ремоделирующего гистиона на этапах регенерации клетки функционируют совместно, что объясняется положением о механотрансдукции: при изменении механических напряжений, воздействующих на кость, связанные с остеоцитами молекулы коллагена I и II типов, остеоонектин, фибронектин, ламинин и фибриноген смещаются относительно друг друга. Это вызывает трансмембранную передачу сигнала к модулирующим геном элементам цитоскелета, что приводит к преобразованию механических сигналов в клеточные [30, 171].

Сегодня специалистам в области челюстно-лицевой хирургии, стоматологии и травматологии очевиден факт необходимости циклических или постоянных физических нагрузок (например, сжатие, растягивание, скручивание, жевание), способствующих структурным изменениям как при физиологическом, так и при посттравматическом ремоделировании костной ткани [21, 159].

Известно, что жевательные нагрузки способствуют лучшей остеоинтеграции при условии стабильности дентального имплантата вне зависимости от профиля поверхности, длины и толщины [18, 173, 174]. Однако до настоящего времени неясным остается вопрос целесообразности функциональной нагрузки на систему кость-имплантат при воспалении, например, при периимплантите или в раннем

посттравматическом периоде после восстановления дефекта костной ткани, окружающей дентальный имплантат с использованием костнозамещающих препаратов. В этой связи, роль механотрансдукции в активации физиологического ремоделирующего гистиона в условиях воспаления нуждается в уточнении.

Цель исследования:

Установить особенности физиологического ремоделирующего гистиона соединительной и костной тканей вокруг дентального имплантата в условиях воспаления при жевательной нагрузке.

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальные модели периимплантного мукозита и периимплантита, изучить гистологические, иммуногистохимические и биохимические показатели остеогенеза в периимплантной зоне в ближайшем и отдаленном периодах.

2. На модели экспериментального периимплантита провести анализ качественных и количественных характеристик показателей доли ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани при пластике периимплантного дефекта остеопластическим материалом, при заживлении раны под кровяным сгустком в статике и при жевательных нагрузках.

3. Дать морфометрическую оценку распределения показателей клеточного и ферментного ассоциума микроциркуляторного русла десны у пациентов с периимплантным мукозитом и периимплантитом.

4. Оценить влияние нарушения взаимодействия клеток десны и сосудов микроциркуляторного русла на прогрессирование воспаления при периимплантном мукозите и периимплантите.

Научная новизна. Впервые на клеточном и тканевом уровнях получено подтверждение изменения скорости процессов моделирования и ремоделирования костной ткани при периимплантите под влиянием функциональных жевательных нагрузок.

Впервые установлено, что жевательные нагрузки в сроки 1-2 месяца не способны существенным образом улучшить качественные характеристики

регенерата, а скорость отложения остеоида и минерализация вдоль коллагеновых волокон не зависят от величины и знака деформации кости.

Установлено, что количественные и качественные изменения лимфоцитарного и макрофагального звеньев в периимплантных тканях коррелируют с прогрессированием воспалительного процесса от нормы к экссудативной и пролиферативной форме (ПМ) и к деструкции костной ткани (периимплантит).

Поступательное повышение числа лимфоцитов в тканях десны при воспалении, снижение количества гистиоцитов при увеличении содержания тучных клеток при ПМ и увеличение доли гистиоцитов со снижением числа тучных клеток при периимплантите – патогенетическое звено реактивности тканей при инфильтративном и пролиферативном воспалении с появлением новых клеточных ассоциаций воспалительных макрофагов системы мононуклеарных фагоцитов.

Установлено, что экссудативное воспаление в строме десны при ПМ характеризуется увеличением числа зернистых лейкоцитов и снижением числа плазматических клеток, что обеспечивает усиление клеточного иммунитета на фоне снижения гуморального иммунитета. При развитии хронического воспаления с деструктивным компонентом, характерным для периимплантита, отмечается увеличение числа агранулоцитов, а также уменьшение количества зернистых лейкоцитов и плазмоцитов по сравнению с данными показателями при ПМ, что отражает снижение реактивности тканей при хронизации воспаления.

Анализ корреляционных межструктурных взаимоотношений клеток стромы с ферментативной активностью в микроциркуляторном русле при ПМ свидетельствует о стабильно низкой активности клеток фибробластического дифферона, снижении гликогенеза и энергетического потенциала в тканях при инфильтративном воспалении с сопутствующим снижением выработки коллагена, а при периимплантите – о нарушении клеточного и ферментативного звеньев гомеостаза с вовлечением в патологический процесс всего тканевого комплекса периимплантных тканей, включая десну и альвеолярную кость.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые в ассоциативное поле патологической физиологии введено новое понятие об ассоциуме клеток комплекса периимплантной зоны, как генеральной совокупности тканей с иммунокомпетентными клетками, ответственными за ангио- и остеогенез.

Экспрессия в клетках стенок кровеносных сосудов Ki-67, виментина⁺, CD 34⁺ в процессе аутогенного ангиогенеза является показателем стадийности репаративного остеогенеза с активизацией костного мезенхимального компонента, что может быть использовано в качестве контроля эффективности проводимой терапии ПМ и периимплантита.

Увеличение количества клеток фибробластического дифферона с экспрессией белка виментина в клетках кровеносных сосудов под влиянием жевательных нагрузок подтверждает патогенетическую роль пролиферации стволовых эндотелиальных клеток при механотрансдукции.

Впервые разработан способ создания патофизиологической экспериментальной модели периимплантита (патент РФ на изобретение №2730970 по заявке №2019137611 (074291) от 21.11.2019), а также экспериментальная модель ПМ, существенно расширяющие возможности объективной оценки практической применимости методов терапии воспалительных заболеваний периимплантных тканей.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы по теме «Морфо-функциональные изменения в органах и тканях при моделировании патологических состояний в медицине» кафедры гистологии Ставропольского государственного медицинского университета (регистрационный номер НИОКР ААА-А17-117060660111-2, утверждена 16.02.2017), в соответствии с утвержденным НИР планом, с соблюдением правил доказательной медицины, с использованием экспериментальных, опытно-конструкторских, лабораторных, морфологических, гистологических, ИГХ, рентгенологических и статистических методов исследования. Диссертационное исследование соответствует паспорту

специальности 3.3.3. Патологическая физиология в части направления исследований по п.1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма», п.6 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни» и п.8 «Изучение защитных, компенсаторных и приспособительных реакций организма, развивающихся в ответ на действие повреждающих факторов различной природы и при развитии патологических процессов».

Диссертационное исследование имеет клинико-экспериментальный характер.

В экспериментальной части исследования применялись следующие методы:

1. Моделирование ПМ, моделирование периимплантита в области дентальных имплантатов, установленных на нижней и верхней челюстях у овец – для проверки научной гипотезы.

2. Рентгенологические методы: рентгенологический контроль на этапах экспериментального исследования, включая радиовизиографию и компьютерную томографию – для изучения формирования модели ПМ и периимплантита.

3. Морфологические методы изучения выделенных блоков нижней и верхней челюсти: макроскопический метод, гистологические методы на светооптическом уровне (изучение приготовленных в рамках исследования гистологических препаратов), морфометрия клеточного состава – для оценки изменений структуры костной ткани;

4. ИГХ метод (описание и количественное определение уровня экспрессии маркеров) к виментину для идентификации клеток фибробластического дифферона, Ki-67 для обнаружения пролиферирующих клеток на стадии интерфазы, CD 34 как маркера эндотелиальных клеток и стволовых клеток гемопоэтического происхождения.

В клиническом исследовании пациентов использованы:

1. Общеклинические методы: сбор анамнеза, осмотр, физикальные методы.
2. Клинико-лабораторные методы: рентгенологическое исследование, биохимическое исследование ферментного состава (спектрофотометрия) биоптата десны.
3. Морфологические методы для верификации диагноза: гистологическое исследование биоптатов десны и альвеолярной кости с прилежащей соединительнотканной частью десны, морфометрия клеточного состава биоптата десны, ИГХ оценка экспрессии маркеров виментина для идентификации клеток фибробластического дифферона, Ki-67 для обнаружения пролиферирующих клеток на стадии интерфазы, CD 34 как маркера эндотелиальных клеток и стволовых клеток гемопоэтического происхождения.

Для обработки цифровых показателей использованы статистические методы: параметрические и непараметрические методы анализа, методы описательной статистики с подсчетом стандартного отклонения, ошибки среднего и коэффициента вариации, построение вариационных рядов с определением границ доверительного интервала в 95%.

Проведение экспериментального исследования одобрено этическим комитетом ООО НПО «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий» (протокол заседания этического комитета №11 от 02.11.2022).

Объект исследования – соединительная ткань челюстей экспериментальных животных с искусственно воспроизведенными моделями ПМ и периимплантата, биоптаты десен и альвеолярной кости пациентов с ПМ и периимплантитом.

Предмет исследования – анализ механизмов саногенеза, направленных на активацию физиологического ремоделирующего гистиона в периимплантных тканях.

Область исследования – механизмы развития и исходы остеорепарации в условии воспаления периимплантной области до и после начала жевательных нагрузок. Отрасль науки – медицинские науки.

Все экспериментальные исследования выполнялись на лабораторной базе научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Все гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены на кафедре гистологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава РФ.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Жевательные нагрузки после пластики периимплантного дефекта костной ткани при периимплантите запускают механизм активации формирования физиологического ремоделирующего гистиона, обеспечивающий качественные характеристики ремоделирования костной ткани в срок 3 и 7 месяцев, что наиболее эффективно способствует стимулированию полноценного остеогенеза.

2. Характер клеточного взаимодействия при периимплантном мукозите характеризуется снижением силы связи лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов и ростом прямой сильной корреляционной связи количества тучных клеток и лимфоцитов, что обеспечивает качество инфильтративных и экссудативных процессов при воспалении и последующей пролиферации.

3. Характер клеточного взаимодействия при периимплантите определяется восстановлением связи макрофаг-гистиоцит и лимфоцит на фоне сильной прямой корреляционной связи количества лимфоцитов и тучных клеток, в связи с чем, изменения взаимодействия клеток стромы десны можно рассматривать как диагностический критерий для оценки степени активации физиологического ремоделирующего гистиона при периимплантном мукозите и периимплантите.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, симпозиумах и форумах различного уровня: местных, региональных, всероссийских и международных, включая научно-практическую конференцию с международным участием «Неделя вузовской науки. Взгляд в будущее» (Москва, 20-22.09.2018), Северо-Кавказскую научно-практическую конференцию с международным участием (Ставрополь, 15-17.04.2018), VI открытую международную научно-практическую конференцию «Актуальные

проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Москва, 22-25.11.2019), конференции молодых ученых «Фундаментальная медицина» (Ставрополь, 16-18.09.2019), IV Международный конгресс по дентальной имплантологии (Минск, 05-06.03.2020), международной научно-практической конференции «День высокой стоматологии в Республике Беларусь-2020» (Минск, 03-04.04.2020 в формате видеоконференции), VII Международном конгрессе «Дентальная имплантология – 2023» и Международной научно-практической конференции «День высокой стоматологии в Республике Беларусь – 2023» в форме стендового доклада (Минск, 30-31.03.2023).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедры гистологии, патологической физиологии и стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Внедрение результатов исследований. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе как частных, так и государственных лечебных учреждений г. Ставрополя, в том числе стоматологической поликлинике №1 г. Ставрополя, стоматологической поликлинике г. Михайловска, стоматологических отделениях центральных районных больниц городов Буденновск и Ипатово Ставропольского края, в частных стоматологических клиниках «Фитодент» и «Полет». Полученные в ходе диссертационного исследования результаты легли в основу материалов, внедренных в учебный процесс на кафедрах гистологии, патологической физиологии и стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 9 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, включая

2 патента на изобретение. Общий объем публикаций составил 14 печатных листов, личный вклад 70%.

Личный вклад автора в исследование. Соискателем лично проведен первичный патентно-информационный поиск по исследуемой проблеме медицины, составлен план и очерчен круг научных источников для обзора литературы, разработана экспериментальная модель периимплантита. Экспериментальные и клинические исследования проведены автором совместно с сотрудниками научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» и кафедр гистологии и стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Статистический анализ полученных результатов проведен лично диссертантом, также самостоятельно осуществлены все экспериментальные разделы исследования. Совместно с научным руководителем проведен анализ и обобщение результатов экспериментальных исследований, сделаны выводы и практические рекомендации. Научные публикации, текст диссертации и автореферат написаны автором лично.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 179 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который включает 208 источников, из них 84 отечественных и 124 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 43 рисунками и микрофотографиями, 2 блок-схемами и содержит 20 таблиц.

ГЛАВА 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И
ПРИНЦИПАХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИИМПЛАНТНОГО
МУКОЗИТА И ПЕРИИМПЛАНТИТА
(обзор литературы)

1.1. Этиопатогенез периимплантного мукозита и периимплантита

В настоящее время стоматологическая имплантология является одной из наиболее активно развивающихся и прогрессивных отраслей стоматологии, что даже позволяет выделить ее в отдельную науку [7, 58, 72]. Очевидно, что установка дентальных имплантатов значительно улучшает качество жизни пациента, однако не менее важным аспектом в данной области является борьба с прогрессированием осложнений, способных развиться на фоне проведенной имплантации [11, 21]. Развитие ортопедических, биомеханических и эстетических осложнений после проведения дентальной имплантации является однозначным показанием к замене имплантата [22, 149].

К самым частым, тяжелым и плохо поддающимся лечению осложнениям, возникающим после установки дентальных имплантатов, относят ПМ и периимплантит [18, 33, 38, 78, 136].

ПМ – это воспаление, развивающееся в слизистой оболочке и подлежащей соединительной ткани в области установленного дентального имплантата [38, 66, 73, 84].

Периимплантитом в современной литературе называется воспалительный процесс, локализующийся в слизистой оболочке и собственной пластинке слизистой полости рта в области установленного дентального имплантата, сопровождающийся резорбцией костной ткани [35, 56, 80, 93].

Частота встречаемости ПМ и периимплантита, после проведения дентальной имплантации, по данным различных авторов, составляет от 7 до 80% случаев [8, 11, 14, 41, 53, 56, 90].

Согласно данным Д.З.Шоровой (2019), воспалительные осложнения дентальной имплантации чаще встречаются у мужчин в возрасте от 31 до 50 лет, чему, по мнению автора, способствует более частое развитие психологического стресса в данной половозрастной группе, сопровождающееся снижением гигиены полости рта, злоупотреблением алкоголем и никотином [80].

По мнению Н.Qian (2020), напротив, вследствие прямой зависимости между изменением гормонального фона женщин в постменопаузальном возрасте, и развитием периимплантных воспалений, именно в этой половозрастной группе часто наблюдается периимплантит [164]

В современной литературе существует множество подтверждений того, что ПМ и периимплантит являются последовательными стадиями одного патологического процесса, обусловленными одними этиологическими факторами и сходными патогенетическими особенностями [11, 24, 40]. Некоторые авторы также отмечают сходство клинической картины ПМ и гингивита, а также периимплантита и пародонтита, однако подчеркивают наличие отличительных особенностей между двумя этими нозологическими единицами [71, 93, 111, 122, 144, 152].

Существует, однако, другая точка зрения, например, G.E.Salvi (2022) в своей работе обращает внимание на схожесть этиологии и клиники периимплантита и хронического пародонтита, и значительные различия в патофизиологии этих двух заболеваний [171].

Причины развития ПМ и периимплантита очень многочисленны и разнообразны [27, 33, 110].

Основным этиологическим фактором развития периимплантита, по мнению I.L.-I.de Mendoza с соавторами (2022), является наличие генетической предрасположенности к потере костной массы, обусловленной наличием однонуклеотидных полиморфизмов, обеспечивающих в организме синтез

специфических белков, участвующих в разрушении межклеточного вещества и резорбции альвеолярной кости [136]. Наличие генетической предрасположенности к развитию ПМ и периимплантита также отмечается в работе S.Yuan с соавторами (2022), что на гуморальном уровне проявляется формированием специфических реакций каскада комплемента [199].

X.Zhang (2021) выделяет CXCL8, MMP9 и SPP1 как потенциальные генетические биомаркеры развития периимплантита и предлагает использовать их в качестве потенциальных целевых генов-мишеней в терапии воспаления периимплантных тканей, сопровождающейся потерей костной массы [202].

Потенцирующее влияние на формирование хронического воспаления при ПМ и периимплантите, а также многих других хронических воспалительных заболеваниях, по мнению H.Xian с соавторами (2022) оказывает генетическая информация, зашифрованная в митохондриальной ДНК [194].

Снижение иммунного ответа на формирование дисбиотических нарушений в полости рта при ПМ и периимплантите, по мнению L.Larsson (2022) также обусловлено генетической предрасположенностью [138].

L.Jansson (2021) отмечает, что содержание фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферонов и Т-клеточных цитокинов при периимплантите и пародонтите находится примерно на одном уровне, хотя периимплантит сопровождается дегенерацией костной ткани, а при пародонтите разрушение костной ткани отсутствует [128].

Способность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) поддерживать иммунный гомеостаз и минимизировать воспаление в области поврежденных тканей вследствие активации процессов иммуносупрессии подробно описаны в работе Y.Zhang с соавторами (2021) [203].

H.Zou (2022) также отмечает важную роль регуляторных В-лимфоцитов (Breg) в развитии иммуносупрессии, обеспечивающей постоянство среды при воспалительно-деструктивных процессах в периимплантной зоне [208].

В зависимости от тяжести клинических и лабораторных проявлений, Л.В.Шевела (2021) предлагает выделение следующих этапов в развитии

периимплантного воспаления тканей: ПМ, доклиническая стадия периимплантита (I стадия), II клиническая стадия периимплантита и III клиническая стадия периимплантита [79].

К основным факторам риска развития воспаления в периимплантной области, описанным современными авторами, относятся несоблюдение гигиены полости рта, курение, нарушение методики имплантации и наличие сопутствующих заболеваний, в частности, остеопороза и сахарного диабета [75, 90, 187, 204].

В то же время, согласно данным, полученным А.А.Орловым (2022) в ходе исследования причин нарушения остеоинтеграции дентальных имплантатов, курение и сопутствующие заболевания не являются факторами риска развития ПМ или периимплантита, значительное повышение индекса деструкции костной ткани и воспалительно-деструктивного индекса отмечалось в данных группах пациентов в постимплантационный период только с 15 до 30 суток [53].

По мнению различных авторов, одной из важнейших причин развития периимплантного воспаления является нарушение биоценоза полости рта [11, 63, 86, 150, 175, 179].

К патологической микрофлоре, наиболее часто присутствующей в периимплантных тканях, С.Н.Алвес с соавторами (2022), относят *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* [86].

Согласно исследованию N.Zhou (2022), повышенное количество в ротовой полости представителей родов *Fusobacterium* и *Prevotella*, значительно повышает риск развития ПМ и последующего периимплантита [207].

Отсутствие герметичности между абатментом и имплантатом способствует размножению микроорганизмов в периимплантных тканях, однако этот фактор риска, по мнению Ф.А.Хафизовой с соавторами (2020), можно исключить использованием специальных герметиков [77].

О.Н.Мищенко с соавторами (2019) в своей работе приводит убедительные доказательства того, что пусковым моментом в развитии ПМ, переходящего в периимплантит, является формирование микробной биопленки на поверхности конструкции вследствие недостаточной гигиены полости рта и структурных

особенностей материалов, используемых для изготовления дентальных имплантатов [48].

С другой стороны, P.Coli (2021) в своем исследовании справедливо отмечает, что присутствие зубного налета в полости рта является константой как у здоровых пациентов, так и у пациентов с ПМ и периимплантитом, поэтому проследить причинно-следственную связь между данными заболеваниями и дисбиозом полости рта достаточно сложно [102].

В своем исследовании O.Heuman с соавторами (2020) интегрируют полученные данные о влиянии микробиоценоза полости рта и иммунологических аспектах независимой потери костной массы вокруг зубных имплантатов. Авторы отмечают, что установка дентальных имплантатов, с одной стороны, способствует формированию дисбиоза микробиоты, а с другой – индуцирует хроническую активацию лимфоцитов и плазмацитоидных дендритных клеток, при этом оба этих фактора независимо друг от друга, активируют процессы деструкции костной ткани [121].

А.Н.Кизим с соавторами (2021) отводят большое значение в развитии ПМ и периимплантита оксидативному стрессу, возникающему вследствие активации высокоинтенсивных свободнорадикальных процессов в полости рта [34, 35]. Данное утверждение нашло отражение в работах других авторов [44, 60].

Опосредованное влияние на развитие ПМ и периимплантита, по мнению J.Botelho (2020) с соавторами, оказывает дефицит витамина D, так как снижение его количества в организме способствует не только нарушению процессов физиологической регенерации альвеолярной кости и реминерализации эмали, но и способствует росту условно-патогенной микрофлоры полости рта [97].

Возможность влияния наноразмерных частиц металлов и сплавов, используемых для изготовления дентальных имплантатов на развитие ПМ и периимплантита остается дискутируемым вопросом в научной среде. К примеру, в работе F.N.Barrak (2020) были получены данные о том, что наночастицы имплантатов, изготовленные из любого материала через несколько дней начинают

мигрировать в окружающие ткани, при этом их топическое и системное действие остается не до конца изученным [94].

По мнению А.А.Султанова с соавторами (2019), основным патогенетическим фактором развития периимплантного воспаления является снижение уровня неспецифической защиты слизистой оболочки полости рта на фоне активации сапрофитной и патогенной микрофлоры, что приводит к неадекватному усилению иммунного ответа [71].

Усиление реактивных процессов вследствие активации местного иммунитета при периимплантите, по мнению некоторых авторов, способствует усугублению течения воспалительно-деструктивных поражений альвеолярной кости [10, 28, 39, 83, 155].

Изменение количества остеогенных клеток при периимплантите, в частности, клеток костной выстилки (мезенхимальных стволовых клеток (МСК), преостеобластов, остеобластов), по мнению M.Zhou (2022), происходит благодаря влиянию остеоцитов, которые также способны индуцировать образование клеток моноцитарного ростка – предшественников остеокластов и закономерно усиливать остеорезорбцию [206].

О возможном влиянии адипоцитов на количество и активность остеокластов в своей работе говорит K.Gkastaris (2020) [115], а J.Guo с соавторами (2020) отмечают, что активность остеокластов зависит от функционального состояния в них РНК-зависимой протеинкиназы эндоплазматического ретикулума (PERK) [117].

По данным А.А.Кулакова с соавторами (2020), при периимплантите, в отличие от ПМ, наблюдается более выраженное экссудативное воспаление с преобладанием в области патологического процесса плазматических клеток, приводящее к деструкции соединительнотканых элементов вокруг установленного имплантата и последующему разрушению костной ткани [40].

С.Н.Alves (2022) в своей работе отмечает, что наиболее частыми клеточными представителями воспалительного инфильтрата при периимплантите и ПМ являются гистиоциты, тучные клетки и нейтрофилы, синтезирующие цитокины,

хемокины, простагландины и протеолитические ферменты, что приводит к усугублению дисбиоза ротовой полости, а, следовательно, формированию «порочного круга» [86].

В исследовании Л.Ю.Островской с соавторами (2021) отмечается, что механизм блокировки иммуновоспалительных процессов, возникающих на фоне установки дентальных имплантатов, обеспечивается снижением пролиферации и дифференцировки активированных Т-хелперов (Th1 и Th17) с последующим ингибированием синтеза провоспалительных интерлейкинов [55].

Н.Huang с соавторами (2021) в своем исследовании обнаружили, что процентное содержание активированных Т-хелперов 1 типа, индуцирующих активацию макрофагального звена иммунитета и Т-хелперов 2 типа, продуцирующих интерлейкины ИЛ-4 и ИЛ-5, отвечающих за активацию лимфоцитов и пролиферацию эозинофилов, примерно одинаково при различных воспалительных процессах пародонта, несмотря на то, что самый высокий индекс резорбции костной ткани среди всех патологий данной группы отмечается при периимплантите [122].

Согласно данным G.Hajishengallis (2022), повышение количества содержания нейтрофилов или, напротив, их дефицит, является пусковым моментом в развитии воспалительно-деструктивных процессов при периимплантите. Кроме того, автор отмечает ведущую роль нейтрофилов в формировании изменения реактивности сосудов микроциркуляторного русла, развивающемся на фоне хронического воспаления [118].

В.И.Лившиц (2021) в своей работе отмечает важность влияния нарушений микроциркуляции крови на развитие и усугубление течения патологических процессов в периимплантных тканях. Автор отводит первостепенное значение нарушениям перфузионного и нутритивного статуса кровотока вследствие развития многочисленных капиллярных коллатералей, обусловленных воспалением [42].

R.Yamamoto (2021) в своем исследовании также отмечает наличие значительных морфофункциональных изменений в периимплантной области при

воспалении, проявляющихся значительным усилением кровотока в микроциркуляторном русле и объясняет данный факт повышением реактивности периимплантных тканей в ответ на действие патогенов [196].

Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек (NET) и секреция ими сериновых протеаз, а также привлечение нейтрофилами других лейкоцитов в очаг хронического воспаления, по мнению А.Нерреро-Сервера с соавторами (2022), делает нейтрофилы основными индукторами формирования иммунно-воспалительного ответа тканей при периимплантите и других воспалительных острых и хронических заболеваниях [119].

S.I.Ochkur (2021) отмечает, что выработка плазматическими клетками и гистиоцитами эозинофильных хемокинов способствует миграции эозинофилов в область хронического воспаления с деструктивным компонентом, которое развивается в периимплантных тканях при периимплантите [153].

В исследовании, посвященном влиянию Toll-подобных рецепторов 4 типа, находящихся на мембране иммунокомпетентных клеток, S.Deng с соавторами (2020) отмечает опосредующее влияние данных рецепторов на деструкцию альвеолярной кости при периимплантите, обусловленную повышением содержания плазмоцитов соединительной ткани и стимуляцией продукции провоспалительных цитокинов [104].

Влияние классически активированных макрофагов M1 на формирование иммунного ответа при воспалении периимплантных тканей, проявляющееся увеличением содержания ИЛ-1, ИЛ-10 и ко-стимулирующих молекул описано в работе T.Fretwurst с соавторами (2020) [111].

S.Missiroli с соавторами (2018) в своем исследовании отводят ведущую роль в снижении местного иммунитета угнетению митохондриально-ассоциированных мембран (MAMs), в норме способствующих быстрому внутриклеточному транспорту молекул биологически активных веществ [147].

К.М.Galler в своем исследовании (2021) утверждает, что низкие концентрации трансформирующего ростового фактора β (TGF- β), фактора некроза

опухоли α и компонентов бактериальной стенки могут активировать процесс регенерации тканей, однако, при развитии тяжелой воспалительной реакции, характерной для периимплантного мукозита и периимплантита те же соединения способствуют усугублению воспалительного процесса [114].

Y.Li (2021) в своем исследовании ведущую роль в резорбции костной ткани при периимплантите отводит формированию надмолекулярных белковых комплексов – инфламмасом, а также увеличению их количества и повышению активности на фоне персистирующего воспаления [139].

Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты при ПМ и периимплантите (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы) на фоне оксидативного стресса, по мнению А.В.Шумского с соавторами (2021), приводит к дисбалансу окислительно-восстановительных процессов в полости рта, что способствует усугублению течения воспаления [82].

Несмотря на достаточно хорошо изученные вопросы клеточного и гуморального вклада в развитие периимплантного воспаления, открытым остается вопрос клеточного взаимодействия и роли ферментного гомеостаза в патогенезе периимплантита и ПМ. Не до конца ясно, какие клеточные взаимодействия и в каком объеме формируются в момент появления клинико-лабораторных изменений, характерных для перехода от состояния здоровья десны к ПМ и от ПМ к периимплантиту.

1.2. Сопутствующие заболевания, влияющие на развитие периимплантного мукозита и периимплантита

В научном сообществе до настоящего времени отсутствует единое мнение насчет существования взаимосвязи между ПМ и периимплантитом и сопутствующими заболеваниями.

Например, V.Astolfi (2022) в своем исследовании отмечает отсутствие взаимосвязи между периимплантитом и такими системными заболеваниями, как

артериальная гипертензия, сахарный диабет и остеопороз, но отмечает, что курение и пародонтит усугубляют течение ПМ и периимплантита [90].

Схожие данные получены в работе K.Seki (2023), результаты которой не только подтверждают зависимость возникновения периимплантита от наличия вышеперечисленных заболеваний, но и приводят данные, что периимплантит у пациентов с сахарным диабетом, остеопорозом и гипертонической болезнью начинает прогрессировать раньше, чем у пациентов, не имеющих системных заболеваний [177].

В то же время, L.Sbricoli с соавторами (2022) считают, что не существует связи между риском развития периимплантного воспаления тканей с сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией или остеопорозом, в то время, как установка дентального имплантата на фоне ожирения способствует формированию периимплантита [174]. Данная точка зрения на отсутствие взаимосвязи периимплантита и сердечно-сосудистых заболеваний также нашла подтверждение в исследовании I.-C.Wang (2022), посвященном оценке локального и системного цитокинового профилей у пациентов с периимплантитом, страдающих от патологии сердца или сосудов [192].

Частое развитие периимплантита на фоне остеопороза так же отмечается рядом исследователей [20, 70, 178].

Иммуносупрессия, возникающая на фоне ВИЧ-инфекции, по данным L.Casula (2021), не является фактором риска развития периимплантного тканевого воспаления [100].

В исследовании M.Kadkhodazadeh (2020), посвященном изучению влияния COVID-19 на течение периимплантита, не было обнаружено зависимости между заболеваемостью COVID-19 и течением периимплантита [129].

В свою очередь, А.Ю.Дробышев с соавторами (2021) отмечает отсутствие зависимости между развитием пародонтита и периимплантита у одного и того же пациента [21].

Согласно данным M.Dioguardi (2022), сахарный диабет серьезно осложняет течение периимплантита и ПМ, что подтверждается такими объективными

лабораторными и клиническими критериями, как снижение массы кости, окружающей имплантат и кровотечение, возникающее при зондировании [107].

Негативное влияние стойкой гипергликемии на процессы воспаления в периимплантных тканях, сопровождающееся повышением количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также более быстрой резорбцией альвеолярной кости, описано в работе К.М.Galler с соавторами (2021) [114].

J.Y.Kim (2020) в своем исследовании отмечает, что кроме сахарного диабета, снижает уровень приживаемости имплантата адентия, пролеченная путем установки съемного протеза и ранее существовавшая потеря маргинальной кости [133].

С другой стороны, А.С.Рыбалко (2022) в своем исследовании не получил убедительных данных о влиянии сопутствующих заболеваний на развитие ПМ и периимплантита или других осложнений дентальной имплантации [66].

Согласно исследованию З.Т.Гасановой с соавторами (2022), не существует достоверной связи между тяжестью воспаления периимплантных тканей и состоянием пульпы зубов, находящихся рядом с имплантатом [13]. Противоположную точку зрения в своей работе высказывает J.Vilarrasa (2021), заявляя, то даже кариозные повреждения соседних зубов могут являться фактором, ухудшающим течение ПМ и периимплантита [188].

Длительный и тяжелый психологический стресс, приводящий к угнетению иммунных защитных факторов, по данным J.Zhang с соавторами (2022) также может являться провоцирующим заболеванием, способствующим развитию воспаления периимплантных тканей вследствие влияния стрессовых белков на формирование дисбиоза полости рта и нарушение гомеостаза [201].

Влияние сопутствующих заболеваний на развитие ПМ и периимплантита подтверждается результатами исследований большинства современных ученых. Обращает на себя внимание тот факт, что согласно современному этапу изучения данного вопроса, не только системные заболевания, но и различные заболевания полости рта могут оказывать влияние на течение периимплантного воспаления. Несомненно, что дальнейшее изучение течения системных и местных заболеваний

при воспалении периимплантных тканей, смогут способствовать более глубокому пониманию патогенетических особенностей данного процесса.

1.3. Лабораторная диагностика периимплантного мукозита и периимплантита

В настоящее время большое значение в лабораторной диагностике периимплантного воспаления отводится неинвазивным методам исследования, позволяющим оценить, как количественные, так и качественные показатели течения воспалительного и остеорезорбтивного процессов [13, 54].

Повышение в крови уровня С-реактивного белка (СРБ), по данным F.Vohra (2018), напрямую коррелирует со степенью тяжести периимплантита, особенно высокие значения СРБ наблюдались в группе пациентов с периимплантитом и сопутствующим ожирением [189].

По данным J.Derks с соавторами (2022), достоверными лабораторными показателями развития воспаления периимплантных тканей является увеличение глубины пародонтального кармана и кровотечение или нагноение в периимплантной зоне, в то время, как рентгенологическое исследование зачастую не отражает степень тяжести ПМ и периимплантита [105].

В работе В.И.Лившиц с соавторами (2021) показана возможность использования показателей перекисного окисления с расчетом коэффициента антиоксидантной защиты в качестве информативного прогностического фактора в определении устойчивости имплантированных дентальных конструкций [43].

В работах некоторых современных исследователей утверждается, что высокая чувствительность биохимических маркеров может быть использована для индикации процессов перестройки костной ткани при периимплантном воспалении [25, 29, 140, 166].

Оценка цитокинового профиля слюны, в частности, изменение концентрации интерлейкинов 1, 6 и 17 и фактора некроза опухоли α , является, по мнению Е.В.Ипполитова (2020), важным критерием в динамической диагностике ПМ и

периимплантита, позволяющим не только определить текущий уровень периимплантного воспаления, но и прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса [31]. Сходные результаты получены в исследовании L.Jansson с соавторами (2021), которые, помимо перечисленных цитокинов в жидкости десневой и периимплантной борозды, обнаружили повышение интерферонов и белков регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [128].

В исследованиях отдельных авторов описано диагностическое значение концентрации кислой фосфатазы, интерлейкина 6 и катепсина К в постановке диагноза периимплантит [5, 68].

S.Mummolo (2020) предлагает использовать измерение количества матриксных металлопротеаз, в частности, металлопротеазы 8 (ММР-8) для мониторинга активности и прогнозирования прогрессирования воспалительных процессов в периимплантной области [151].

Возможность использования кальпротектина и N-телопептида коллагена 1 типа в качестве диагностических маркеров воспаления периимплантных тканей и резорбции альвеолярной кости, описана в работе S.Swarup с соавторами (2022) [184].

А.В.Иващенко с соавторами (2021) предлагает использование тирозинкиназы в качестве диагностически значимого маркера оценки активности трофики альвеолярной кости после установки дентального имплантата [27].

Для диагностики периимплантита Э.Э.Алиев (2022) предлагает проводить оценку вязкости, коэффициентов трения-скольжения и воспалительных белков макрофагов в слюне с помощью спектроскопии комбинационного рассеивания, при этом, автор утверждает, что увеличение данных показателей свидетельствует о высоком риске развития периимплантного воспаления еще на ранних стадиях заболевания [4].

Коэффициент стабильности дентального имплантата, согласно мнению М.М.Гарунова (2022), является важным показателем риска развития дегенеративных изменений после проведения дентальной имплантации [12].

S.Barootchi с соавторами (2022) предлагает использование ультразвукового доплеровского исследования с контрастом в комплексной диагностике нарушений кровотока в микроциркуляторном русле десны при периимплантном воспалении, аргументируя это большой точностью и низкой инвазивностью ультразвуковых исследований [92].

Визуализация микробной биопленки, основного этиотропного фактора развития ПМ и периимплантита с помощью специальных красителей может привести к развитию аллергической реакции или других проявлений индивидуальной непереносимости, поэтому в современных исследованиях некоторые авторы предлагают использовать для обнаружения микропатогенов метод широкопольной оптической флуоресценции [87, 127].

Поиск новых методов диагностики ПМ и периимплантита является важным аспектом современного научного поиска, так как именно своевременная диагностика, основывающаяся на данных об этиологии и патогенезе периимплантного воспаления мягких и твердых тканей, позволяет своевременно проводить терапию и профилактику данных заболеваний. Широкое развитие биохимических и инструментальных методов исследования позволяет в значительной мере отказаться от инвазивных методов исследования в пользу нетравматичных и безопасных для пациента.

1.4. Лечение периимплантного мукозита и периимплантита

Большинство современных исследователей сходятся во мнении, что лечение ПМ и периимплантита должно проводиться согласно принципам 4П-медицины, включающим назначение лечебных процедур с учетом генетических, протеомных, метаболитических, иммунологических и фенотипических особенностей каждого пациента [45, 51, 95].

В работе Т.Л.Шевела (2021) описаны и проанализированы основные подходы к лечению периимплантита: методики первой линии терапии – нехирургические (проведение специальных гигиенических мероприятий и химиотерапевтическое

воздействие на патогенные микроорганизмы полости рта) и второй линии – хирургические методики, подразумевающие удаление или переустановку имплантата с проведением одновременной пластики альвеолярной кости [79].

Избежать операции по увеличению объема кости челюсти при проведении дентальной имплантации, по мнению P.Parvini (2020), в некоторой степени возможно благодаря немедленной установке имплантата на место удаленного зуба и как можно более ранней реабилитации с использованием нагрузки [160].

При сравнении безопасности и эффективности использования терапевтического и хирургического подходов к лечению периимплантита, I.Sanz-Martín (2021) обнаружил, что уровень рецессии десны оказался гораздо выше при использовании хирургических методов лечения, в то время, как после проведенного терапевтического лечения рецессия десны оказалась минимальной [173].

Наиболее действенным современным подходом в терапии периимплантита в настоящее время, по мнению А.Б.Шукпарова (2022) является использование методов направленной костной регенерации с применением остеопластических материалов или реконструктивных операций [81].

I.Kormas с соавторами (2020) в своем исследовании подчеркивает эффективность таких хирургических методик в терапии периимплантита, как санация открытым доступом, формирование апикально-смещенного лоскута и направленная костная регенерация, однако описывает несколько противоречивых точек зрения на результаты комбинированного хирургического лечения с использованием физиотерапевтических методов [134].

Для лечения ПМ в основном используются терапевтические подходы. А.Ramanauskaite (2021) отмечает эффективность комплексной антибиотико-, физиотерапии и стандартных методик лечения ПМ, в то время, как комплексное антибиотико- физиотерапевтическое и хирургическое лечение периимплантита хоть и приводило к улучшению рентгенологических показателей альвеолярной кости, не снижало воспаление слизистой оболочки [167].

J.P.G.de Castro (2021) делает вывод об эффективности стимуляции фактора роста фибробластов 2 (FGF-2) в терапии ПМ, в частности, на основании факта увеличения площади кератинизации слизистой после проведенного протокола терапии с использованием фактора роста фибробластов 2 [99].

С другой стороны, лечение ПМ, по мнению S.Varootchi (2020), вообще не требует использования каких-то дополнительных методик (лазеро-, фото- или расширенной антибиотикотерапии) в дополнение к стандартным протоколам нехирургического лечения [91].

По мнению N.Mattheos с соавторами (2021), глубина периимплантной борозды в 3 мм и более и отказ от модификации контура протеза значительно снижает эффективность терапии периимплантного воспаления и наравне со снижением гигиены полости рта после проведения дентальной имплантации, является основной причиной ухудшения течения воспаления в периимплантных тканях с развитием периимплантита на месте предшествующего ПМ [145].

Одной из основных терапевтических методик лечения ПМ и периимплантита, по мнению P.C.Passarelli с соавторами (2021), является антибиотикотерапия. Препаратами выбора, по мнению авторов, являются антибиотики группы тетрациклинов (тетрацилин, доксицилин, миноциклин), макролиды (азитромицин), синтетические пенициллины (амоксциллин) и трихопол [161]. Хорошие результаты применения доксицилина показано также в исследовании M.Arshad с соавторами (2022) [88].

Местная обработка ротовой полости (полоскание) хлоргексидином и дельмопинолом при ПМ на протяжении хотя бы 30 дней, по данным исследования J.Philip (2022), приводит к значительному снижению разнообразия представителей анаэробной микрофлоры, образующей зубные пленки на поверхности имплантата [163].

Другие исследователи, например, Д.В.Михальченко (2020), отмечают, что антибактериальная терапия, являющаяся обязательным компонентом стандартных схем лечения ПМ и периимплантита, не является безопасной и достаточной

результативной вследствие большого количества возникающих побочных эффектов и невозможности точечного применения [47].

В исследовании А.Н.Кизим с соавторами (2021) отмечена эффективность применения препаратов бора, димефосфена и их комбинаций в терапии воспалительных процессов периимплантной области [34].

Многие исследователи отмечают, что проведение курсового лечения глюкокортикоидами приводит к повышению резорбции костной ткани и развитию системных проявлений остеопороза [114, 133, 157], однако, по данным Т.S.de Lima с соавторами (2020), однократное предоперационное введение дексаметазона в дозе 12 мг стимулирует регенерацию костной ткани у крыс с периимплантитом в ранний послеоперационный период [141].

В исследовании J.Huang (2022) отмечено положительное влияние мелатонина на регенерацию альвеолярной кости при периимплантите, заключающееся в активации остеогенеза, ингибировании остеокластогенеза и стимуляции ангиогенеза [123].

По мнению Ö.Solakoglu с соавторами (2020), использование плазмы, богатой факторами роста в хирургическом лечении периимплантита, способствует регенерации альвеолярной кости, слизистой оболочки и собственной пластинки слизистой, уменьшению отека, боли и значительно улучшает качество жизни пациента [182].

A.Sculean (2021) в своей работе отмечает, что использование фотодинамической терапии для лечения осложнений периимплантита в комплексе со стандартными терапевтическими методиками в краткосрочной перспективе значительно снижает кровоточивость десен, а в долгосрочной – оказывает прологированное репаративное действие на комплекс пародонтальных тканей [176].

Согласно данным М.А.Амхадовой с соавторами (2020), дополнение стандартной методики терапии периимплантита фототерапией с использованием 1% геля никотинамидадениндинуклеотидгидрида показало лучшие результаты даже в отсутствие антибактериальной терапии [5].

Положительное влияние фотодинамической терапии, сопоставимое по результативности с проведением курса стандартной антибактериальной терапии, отмечено также в работе Е.В.Ипполитова с соавторами (2020) [31].

S.S.AlHarthi с соавторами (2022), напротив, считает, что фотодинамическая физиотерапия в комплексе со стандартными терапевтическими методиками может быть использована только при лечении ПМ, но не периимплантита, так как не потенцирует регенерацию альвеолярной кости [85].

В исследовании A.Sculean (2021) получены данные о положительных результатах использования фотодинамической терапии периимплантита у пациентов с сахарным диабетом и красным плоским лишаям полости рта. Автор высказывает предположение, что применение фотодинамической терапии у пациентов с данными заболеваниями для лечения периимплантита может быть альтернативой стандартным лечебным процедурам [176].

В последнее время получено много свидетельств позитивного влияния иммуностимуляторов на течение воспалительных процессов в периимплантных тканях [6, 8].

В исследовании А.Ю.Яков (2022), посвященном превентивному использованию пробиотиков перед проведением дентальной имплантации показано их положительное влияние на периимплантные ткани, проявляющееся снижением микробной нагрузки и воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде [84].

По данным И.Л.Бобковой с соавторами (2022), инстилляцией пробиотических препаратов с использованием лазерного излучателя, позволяет предотвратить развитие подвижности имплантата и препятствует резорбции костной ткани в периимплантной области в среднесрочной перспективе (в течение 2 лет после операции) [8].

Существует, однако, противоположная точка зрения: I.Laleman (2020) при изучении влияния препаратов *Lactobacillus reuteri*, не обнаружила их позитивного влияния на течение периимплантного воспаления [137].

В работе В.И.Лившиц (2022) отмечается, что инфракрасное лазерное воздействие в комплексе с электростатическими импульсными методиками, способствует активации резервных сил местного иммунитета, вследствие чего может и должно быть использовано в комплексном лечении периимплантного воспаления [44]. Кроме того, авторы получили результаты, свидетельствующие о положительном влиянии комплекса лазеро- и электротерапии при курсовом проведении данных процедур в среднесрочной перспективе (до 12 месяцев) [46].

Существует и противоположная точка зрения – M.Chala (2020) в своем исследовании не обнаружила сколько-нибудь значимого влияния применения лазеротерапии на результаты хирургического лечения периимплантита, а использование лазера в комплексе со стандартными нехирургическими методиками показало лучший результат только в краткосрочной перспективе (3 месяца) [101].

В исследовании С.-W.Wang (2021), посвященном влиянию лазерной терапии на изменение таких клинических признаков периимплантита, как глубина пародонтального кармана, уровень десневого прикрепления и десневого индекса, было отмечено, что дополнение обычных методик лечения периимплантита лазерной терапией приводит к уменьшению глубины пародонтального кармана, не оказывая влияния на остальные исследованные проявления данного заболевания [191].

Использование ультразвуковых установок для элиминации патогенных микроорганизмов с поверхности имплантата приводит к образованию на его поверхности трещин и борозд, поэтому не может быть рекомендовано к применению терапии воспаления периимплантного пространства, однако в работе М.С.Тарасовой (2022) описан успешный опыт использования ультразвукового аппарата Vector (Dürr Dental, Германия) в терапии периимплантита [73].

Исследование влияния лазеротерапии на течение ПМ и периимплантита также проводилось в работе А.А.Жековой (2022). Автор отмечает, что при использовании лазера происходит полноценный кюретаж периимплантных тканей, в отличие от традиционных хирургических ручных методик, не

сопровожающийся повреждением этих тканей, что дает лучшие результаты в комплексном лечении периимплантита [24].

По данным И.А.Бугорковой с соавторами (2021), использование в терапии периимплантита аутогенного тромбоцитарного концентрата в комплексе с современными препаратами кальция, способствует активации остеогенеза челюстной кости [11].

Относительно новой методикой в лечении периимплантита является использование низкотемпературной атмосферной плазмы, повышающей активность ионов, вплоть до образования фотонов и свободных радикалов на обрабатываемой поверхности. К.Evert с соавторами (2021) в своем исследовании, посвященном лечению периимплантита в эксперименте на мышах, описывают успешный опыт использования «холодной плазмы», при котором отмечалось значительное снижение воспалительных проявлений, не сопровождающееся канцерогенным эффектом [109].

Инновационный хирургический подход к терапии периимплантита, заключающийся в трансплантации мягких тканей пародонтального комплекса с проведением предварительной фенотипизации и модификации ширины кератинизированной слизистой оболочки, толщины слизистой и высоты супракрестальной связки описан в работе М.Е.Galarraga-Vinueza (2022) [113].

О положительном влиянии аугментации кератинизированной ткани слизистой оболочки с использованием ксеногенной коллагеновой матрицы на течение ПМ и периимплантита, сообщается в исследовании J.S.Park (2022) [159].

Другие инновационные методики в лечении ПМ и периимплантита, такие как тканевой биоинженеринг, использование сигнальных молекул, стволовых клеток и методов генной терапии, также являются перспективными по мнению современных исследователей [156, 193].

Использование МСК в терапии периимплантита является новым перспективным направлением в дентальной имплантологии. Однако, W.Yan в своей работе (2022) отмечает, что индуцирующее влияние МСК на регенерацию костной ткани в условиях хронизации воспаления значительно снижается. Для

потенцирования активности МСК на фоне воспалительно-деструктивных повреждений альвеолярной кости, автор предлагает использование средств, стимулирующих работу каннабиоидных рецепторов 1 типа, в результате чего значительно увеличивается потенциал остеогенной дифференцировки МСК [197].

Фармакологические, физиотерапевтические и хирургические методы современной терапии периимплантного мукозита и периимплантита достаточно разнообразны. Дискутируемым остается вопрос о разработке единой схемы лечения ПМ и периимплантита. Накопленный на сегодняшний день практический объем знаний позволяет подходить к терапии периимплантного воспаления с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, клинических проявлений и материальных ресурсов.

1.5. Влияние жевательной нагрузки и применения современных остеопластических материалов на регенерацию костной ткани при периимплантите

Моделирование и ремоделирование костной ткани, происходящее под влиянием различных клеточных и внеклеточных факторов, вызванных физическим, химическим или патогенным воздействием, в настоящее время активно изучается как отечественными, так и зарубежными исследователями [52, 89].

Большинство современных авторов сходятся во мнении о положительном влиянии остеопластических материалов на регенеративный потенциал костной ткани при сформировавшейся деструкции кости вследствие периимплантита [21, 49, 130].

Применение остеопластических препаратов как метода превентивной защиты периимплантных областей от воспаления в раннем послеоперационном периоде, по данным А.М.Ешиева (2021), также является вполне оправданным [23].

Кроме способности индуцировать регенерацию костной ткани, одним из важнейших требований, предъявляемых к современным остеопластическим

материалам, является их низкая токсичность и высокая биологическая совместимость по отношению к тканям живого организма, способность к остеокондукции и достаточная пористость (А.Н.Акбаров, 2021) [3].

К остеопластическим материалам и методикам, применяемым в настоящее время, Q.Huang (2021) в своем обзоре относит применение биоактивных веществ, каркасных биоинженерных конструкций, мембран направленной пролиферации тканевой и костной регенерации, инновационные системы доставки препаратов и использование биокомпозитных материалов [124].

О положительном опыте использования при лечении периимплантита периодонтальных барьерных мембран, содержащих лекарственные средства и антибиотики и наноразмерных остеопластических материалов, в своем исследовании также сообщают И.В.Фадеева (2021) и S.U.Hassan (2021) [76, 186].

В работе Н.С.Моисеевой (2022) получены убедительные данные о схожести состава альвеолярной кости и ксеногенных остеопластических материалов, однако более предпочтительными для остеопластики, по мнению автора, являются синтетические материалы вследствие более высокого содержания в них минеральных компонентов и их низкой аллергенности [50].

Использование методов направленной костной регенерации с применением градуированных биомиметических материалов для ингибирования роста соединительнотканых компонентов как нового перспективного направления в терапии периимплантита, описано в работе В.Wang с соавторами (2022) [190].

И.Я.Бозо с соавторами (2021) сообщают об успешных клинических испытаниях гидрогеля, модифицированного ген-активированным эндотелиальным фактором роста, с использованием гиалуроновой кислоты и коллагена [9].

Важность использования ангиогенных факторов в комплексе с остеопластическими материалами также подчеркивается в исследовании F.Simunovic (2021) [180].

Добавление гиалуроновой кислоты к используемым остеопластическим материалам, по мнению А.М.Сипкина (2021) позволяет значительно повысить эффективность дентальной имплантации и снизить число осложнений в

послеоперационном периоде [69]. A.Soriano-Lerma (2020) объясняет данный факт бактерицидным и бактериостатическим влиянием гиалуроновой кислоты на основные патогенные группы микроорганизмов полости рта [183].

Положительное влияние остеопластических материалов на процессы регенерации альвеолярной кости при периимплантите отмечается и в работе А.Ю.Дробышева с соавторами (2021), авторы отмечают, что новообразованная костная ткань по своим морфологическим свойствам через 6 месяцев лечения не отличалась от нативной костной ткани [21].

В обзорном исследовании С.-Y.Lin с соавторами (2022) отмечается, что использование современных остеопластических материалов при проведении хирургического лечения периимплантита приводит к увеличению показателя приживаемости имплантата до 97% случаев, что подтверждается снижением глубины зондирования, кровотечения при зондировании и потери маргинальной кости, а также более выраженным остеогенезом альвеолярной кости по данным рентгенографии, что значительно выше индекса приживаемости имплантата при проведении хирургического лечения без использования остеопластических материалов [142].

А.А.Рождественский (2022) отмечает, что использование неорганических компонентов (фосфат и силикат кальция) в качестве материалов для остеопластики, показало наилучшие результаты при соотношении фосфатов к силикатам 2:3 [62].

Использование комплексного остеопластического материала, содержащего аутооттрансплантат кости, депротеинизированную бычью кость и коллагеновую мембрану, по данным исследования А.Монже (2020), показало хорошие результаты в терапии периимплантита через 6 и 12 месяцев после проведения операции, что выражалось в улучшении лабораторно-рентгенологических и клинических признаков течения заболевания [148].

Способность гидроксиапатита, как одного из наиболее широко используемых остеопластических агентов, к остеогенному и остеоиндуктивному действию, а также его безопасность и отсутствие токсичности, отмечены в работе Г.А.Демяшкина (2022) [19].

В исследовании М.М.Гарунова с соавторами (2022) отмечается высокая эффективность использования комбинации гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой в терапии воспаления периимплантных тканей вследствие формирования плотного прилегания имплантата к области остеогенной регенерации [12].

Л.А.Григорьянц (2022) с соавторами в своем исследовании лабораторных и рентгенологических показателей лечения периимплантного воспаления обнаружили, что показатели деструкции альвеолярной кости при включении в терапию гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуронатом значительно снижаются по сравнению с результатом использования стандартных методик терапии [17].

С.П.Рубникович с соавторами (2021), в своем исследовании помимо высокого регенеративного потенциала комбинации гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, отмечает относительно невысокую стоимость и высокую распространенность данных остеопластических материалов, что позволяет использовать их в рутинной клинической практике [64].

Использование гидроксиапатита при проведении ультразвуковой физиотерапии периимплантита, по данным М.С.Тарасовой (2022), обеспечивает более быстрый и полноценный терапевтический эффект, обусловленный увеличением регенеративного потенциала альвеолярной кости [73].

Особый интерес, по мнению А.Д.Орловой (2021), представляет использование остеопластических материалов, содержащих протеины эмалевого матрикса, способствующие значительному улучшению клинико-лабораторных проявлений периимплантного воспаления и формированию полноценного комплекса пародонтальных тканей через 12 месяцев после начала лечения [54].

С другой стороны, М.С.Подпориным (2022) описывается низкая эффективность производных эмалевого матрикса в отношении развития дисбиоза полости рта, что, по данным автора, решается добавлением к матриксу протеина лактоферрина [57].

В работе D.Khare (2020), посвященном исследованию влияния пьезо-, пиро- и ферроэлектрических влияний на метаболизм костной ткани, описывается положительный опыт использования пьезобиополимеров на приживаемость дентальных имплантатов [132].

L.Esposito (2022) в своем исследовании обращает внимание на то, что способность костной ткани к постоянной адаптации своей микроструктурной иерархии вследствие изменения статических и динамических нагрузок, является уникальной и обеспечивается многочисленными молекулярными, субклеточными, клеточными и гуморальными механизмами [108].

Изучение влияния жевательной нагрузки на приживаемость имплантатов в экспериментальной фундаментальной медицине проводится на лабораторных животных. Особый интерес представляет создание экспериментальной модели периимплантита на овцах и свиньях, а также других животных, имеющих на челюсти как промежуток, заполненный зубным рядом, так и беззубый край, или имплантация в диастеме, что позволяет изучить течение послеоперационного периода имплантации на одном и том же животном [181, 200].

Первое предположение о влиянии механической нагрузки на остеорегенеративные процессы было сделано J.Wolff в конце XIX века, когда при микроскопировании препаратов костной ткани он обратил внимание на соответствие расположения костных пластинок линиям напряжения ежедневных нагрузок [59].

Современные исследователи считают, что механочувствительностью обладают не только клетки костной ткани, но и клетки собственно соединительной, мышечной и нервной тканей, причем влияние механического воздействия на клеточные диффероны этих тканей начинается еще со стволовых клеток [106, 125, 158].

М.Нуо (2022), в свою очередь, отмечает, что разница в микроархитектонике пластинчатой и губчатой костных тканей требует большей дифференцировки результатов, полученных при изучении влияния механической нагрузки на разные типы кости [126].

В работах современных исследователей отмечается важность равномерного распределения жевательной нагрузки на структуры альвеолярной кости, и необходимость добиваться адекватных показателей жевательного давления после установки дентальных имплантатов [32, 172].

Н.Р.Саматта (2021) заявляет, что распределение механической нагрузки в дентальном имплантате, в первую очередь, зависит от материала, из которого он изготовлен [98].

В своих работах Р.Ш.Гветадзе с соавторами (2020, 2021) отмечают, что избыточная жевательная нагрузка на дентальные имплантаты, кроме развития ПМ и периимплантита, способствует формированию таких осложнений имплантации, как рецессия, гиперплазия и гипертрофия мягких тканей, зачастую сопровождающихся воспалением [14, 15]. Данное утверждение также отмечено в работе С.Л.Леца с соавторами (2022) [41].

В исследовании А.А.Жековой с соавторами (2022) также отмечается возможность нарушения процессов остеоинтеграции дентальных имплантатов вследствие жевательной перегрузки [24].

С другой стороны, некоторыми исследователями (А.К.Иорданишвили, 2021), получены убедительные доказательства отсутствия влияния воспаления периимплантных тканей на изменение кинематических особенностей челюстей, которые могли бы приводить к снижению нагрузки при жевании [30].

По данным М.Е.Galárraga-Vinueza (2020), вследствие физиологичной механической нагрузки на месте утраченной после периимплантита кортикальной кости возможна трансформация апикальной губчатой костной ткани в пластинчатую с образованием функционально полноценной структуры [112].

Патогенетическое обоснование процессов, происходящих в периимплантной области под влиянием механической нагрузки, подробно описано в работе Н.Ху с соавторами (2022), которая посвящена появлению специфического кластера макрофагов CCR2 под влиянием жевательной нагрузки на дентальные имплантаты. Авторы утверждают, что данный подтип макрофагов продуцирует комплекс

специфических биологических молекул, стимулирующих провоспалительный ответ и способствующий ремоделированию альвеолярной кости [195].

Согласно точке зрения других исследователей, влияние жевательной нагрузки на ремоделирование костной ткани, обеспечивается не только клеточным, но и гуморальным компонентом, в частности, определенными высокоспецифичными биологическими сигнальными факторами [162, 168, 198].

Современные данные свидетельствуют о положительном влиянии остеопластических материалов и жевательной нагрузки на реорганизацию и регенерацию костной ткани. Открытым остается вопрос состава используемых материалов для дентальной остеопластики, однако несомненными требованиями, которым они должны отвечать, является их высокая безопасность для пациента и способность индуцировать и потенцировать регенеративные процессы кости.

Другим актуальным вопросом на сегодняшний день является уровень силы прилагаемого воздействия при жевательной нагрузке, а также сроки, в которые применение функциональной нагрузки при жевании окажет исключительно стимулирующее влияние на остеогенез альвеолярной кости после проведенной дентальной имплантации.

Резюме

Проведенный анализ современной литературы, посвященной исследованию этиологии, патогенеза и принципов патогенетической терапии воспалительных осложнений дентальной имплантации показал, что ПМ и периимплантит являются последовательными стадиями одного патологического процесса, обусловленными одними этиологическими факторами и сходными патогенетическими особенностями. Ключевыми факторами, способствующими прогрессированию воспаления периимплантных тканей, являются нарушение микробиоценоза полости рта, несоблюдение гигиены, оксидативный стресс, возникающий вследствие активации высокоинтенсивных свободнорадикальных процессов в полости рта, дефицит микро- и макроэлементов, витаминов, сопутствующие

заболевания. Не менее важным является снижение уровня неспецифической защиты слизистой оболочки полости рта на фоне активации сапрофитной и патогенной микрофлоры и нарушения микроциркуляции крови в периимплантных тканях.

В этой связи особенно интересна роль физиологической механической нагрузки на установленные имплантаты: по данным ряда авторов, на месте утраченной после периимплантита кортикальной кости возможна трансформация апикальной губчатой костной ткани в пластинчатую с образованием функционально полноценной структуры, а влияние жевательной нагрузки на ремоделирование костной ткани, обеспечивается не только клеточным, но и гуморальным компонентом, в частности, определенными высокоспецифичными биологическими сигнальными факторами. Другим актуальным вопросом на сегодняшний день является уровень силы прилагаемого воздействия при жевательной нагрузке, а также сроки, в которые применение функциональной нагрузки при жевании окажет стимулирующее влияние на остеогенез альвеолярной кости после проведенной дентальной имплантации или ремоделирования периимплантных тканей при лечении периимплантита.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика проведенных исследований

Основные этапы планирования настоящего экспериментального исследования, определение объектов и предмета научно-исследовательской работы проведены в точном соответствии с планом НИР кафедры гистологии, стоматологии и патологической физиологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава Российской Федерации.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с формулой специальности 3.3.3. Патологическая физиология в части экспериментов на животных и исследования биоптатов периимплантных тканей, взятых у пациентов с ПМ и периимплантитом.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы по теме «Морфо-функциональные изменения в органах и тканях при моделировании патологических состояний в медицине» кафедры гистологии Ставропольского государственного медицинского университета (регистрационный номер НИОКР ААА-А17-117060660111-2, утверждена 16.02.2017).

Объект исследования – соединительная ткань челюстей экспериментальных животных с искусственно воспроизведенными моделями ПМ и периимплантита, биоптаты десен и альвеолярной кости пациентов с ПМ и периимплантитом.

Предмет исследования – анализ механизмов саногенеза, направленных на активацию физиологического ремоделирующего гистиона в периимплантных тканях.

Область исследования – механизмы развития и исходы остеорепарации в условии воспаления периимплантной области до и после начала жевательных нагрузок. Отрасль науки – медицинские науки.

Экспериментальные исследования выполнялись на лабораторной базе научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены на кафедре гистологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава РФ.

Перечень и содержание выполненных этапов экспериментальных и лабораторных исследований, содержащихся в соответствующих главах диссертационного исследования, представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Краткий перечень выполненных экспериментальных и лабораторных исследований

Субъекты и объекты исследования	Перечень проведенных исследований	Кол-во
1	2	3
Экспериментальные исследования		
Овцы	Моделирование периимплантного мукозита	4
Овцы нижняя челюсть верхняя челюсть	Моделирование периимплантита в области дентальных имплантатов, установленных на нижней и верхней челюстях	8
Всего:		12
Клинические исследования		
Биоптаты десны и альвеолярной кости, контрольная группа	Пациенты с зубами, удаленными по ортодонтическим показаниям	12
Биоптаты десны и альвеолярной кости, основная группа	Пациенты с периимплантным мукозитом (без рентгенологических признаков утраты кортикальной кости вокруг дентального имплантата)	65
Биоптаты десны и альвеолярной кости, основная группа	Пациенты с периимплантитом (с рентгенологическими признаками резорбции кости вокруг дентального имплантата)	52
Всего:		129
Гистологические и иммуногистохимические исследования		

Препараты костной ткани, полученные в ходе эксперимента и клинико-морфологического исследования	Гистологические, морфологические и иммуногистохимические исследования	1316
Всего:		1316
Рентгенологические исследования		
Экспериментальные животные, пациенты с периимплантным мукозитом и периимплантитом	Рентгенологический контроль на этапах экспериментального исследования, включая радиовизиографию и компьютерную томографию	412
Всего:		412
Статистические исследования		
Результаты, полученные при обработке фактических данных по видам исследований и группам пациентов	Методы параметрического и непараметрического анализа с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016, t-критерия Стьюдента (статистически достоверные при уровне значимости $p < 0,05$), однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с расчетом критерия Фишера (F), критерия Краскела-Уоллиса, критерия χ^2 Пирсона, апостериорного теста Тьюки-Крамера, коэффициента ранговой корреляции Спирмана с использованием критерия Дарбина-Уотсона	1622
Всего:		1622

2.2. Схема эксперимента и методы работы с экспериментальными животными

Моделирование ПМ. Экспериментальное моделирование ПМ проведено на 4 овцах Северокавказской породы возрастом 2-2,5 года (по 2 животных в основной и контрольной группе), содержащихся в обычных условиях загона на привычном рационе кормления. Для установки винтовых дентальных имплантатов (ENDURE, США) на верхней и нижней челюстях (во фронтальном и боковом отделах челюстей), все животные погружались в наркоз путем внутривенного введения ксилазина гидрохлорида из расчета 1 мл на 100 кг массы тела.

Моделирование экспериментального ПМ производили путем создания воспаления в слизистой оболочке вокруг верхней трети дентального имплантата, недокручивая его на 5-6 оборотов резьбы, без удаления кортикальной кости. Для

создания полноценной модели ПМ провоцировали воспалительную реакцию пародонта, плотно наматывая хлопчатобумажную нить, предварительно замоченную в мясо-пептонном агаре с патогенными культурами микроорганизмов рода *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus*, *Actinomyces* и *Eubacterium*, диаметром 1-2 мм на выступающую над десной недокрученную часть дентального имплантата. В контрольной группе животных (2 животных, 4 дентальных имплантата) хлопчатобумажную нить вокруг установленных дентальных имплантатов не размещали.

Исследование предполагало изучение воспаления соединительной ткани десны в периимплантной зоне. Сроки оценки модели – 1 и 3 месяца.

Моделирование периимплантита. Экспериментальное моделирование периимплантита проведено на 8 овцах Северокавказской породы в возрасте 1-1,5 года (по 4 животных в основной и контрольной группе), содержащихся в обычных условиях загона на привычном рационе кормления. Все животные предварительно прошли карантин (2 недели), распределение по группам осуществлялось методом электронного чипирования, в процессе которого в ухо каждому животному вводился чип, содержащий полную информацию о времени начала эксперимента, возрасте, весе, идентификационном номере, а также всех производимых манипуляциях на всех сроках эксперимента (рисунок 2.1 – а, б).

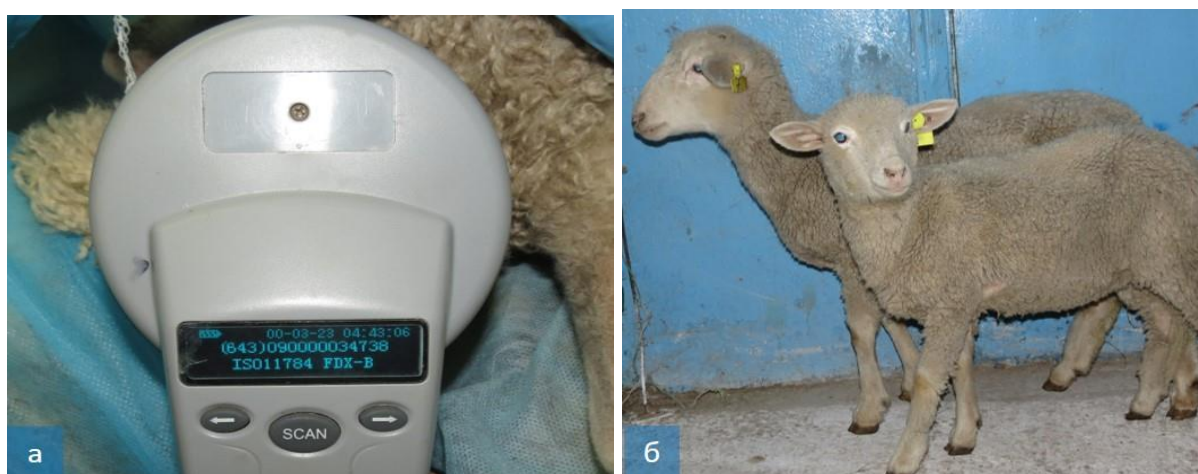


Рисунок 2.1 – Подготовка животных к экспериментальному исследованию, элетронное чипирование (а), содержание в загоне (б)

Для установки винтовых дентальных имплантатов (ENDURE, США) на верхней и нижней челюстях (во фронтальном и боковом отделах челюстей), все животные погружались в наркоз путем внутривенного введения ксилазина гидрохлорида из расчета 1 мл на 100 кг массы тела.

Моделирование экспериментального периимплантита производили путем создания искусственного дефицита альвеолярной кости в верхней 1/3 дентального имплантата, недокручивая его на 5-6 оборотов резьбы, с удалением фрезой кортикальной кости без охлаждения водой. Для создания полноценной модели периимплантита провоцировали воспалительную реакцию, плотно наматывая хлопчатобумажную нить, предварительно замоченную в мясо-пептонном агаре с патогенными культурами микроорганизмов рода *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus*, *Actinomyces* и *Eubacterium*, диаметром 1-2 мм на выступающую над десной недокрученную часть дентального имплантата.

После окончательного формирования модели периимплантита, подтвержденного клиническими и рентгенологическими методами исследования, в основной группе (4 животных, 16 имплантатов) хлопчатобумажную нить удаляли, а сформированный дефект вокруг имплантата заполняли комбинацией гидроксиапатита кальция с β -трикальцийфосфатом, модифицированных гиалуроновой кислотой (рисунок 2.2 – а), затем устанавливали на дентальные имплантаты ортопедические конструкции – коронки из быстротвердеющей акриловой пластмассы (рисунок 2.2 – б).

Исследование предполагало изучение воспаления соединительной ткани десны и кости в периимплантной зоне в динамике при жевательных нагрузках и в статике: у каждого животного дентальные имплантаты устанавливали в различных зонах челюстей: в зубном ряду фронтального участка – на месте удаленных резцов (для исследования интенсивности репаративной регенерации кости (ИРПК) при жевательных нагрузках, основная группа) и в боковом беззубом отделе (для исследования ИРПК в статике, группа сравнения). Таким образом, в основную группу и группу сравнения вошло по 2 животных, каждому из которых установлено по 4 дентальных имплантата (по 2 – во фронтальном и боковом отделах).

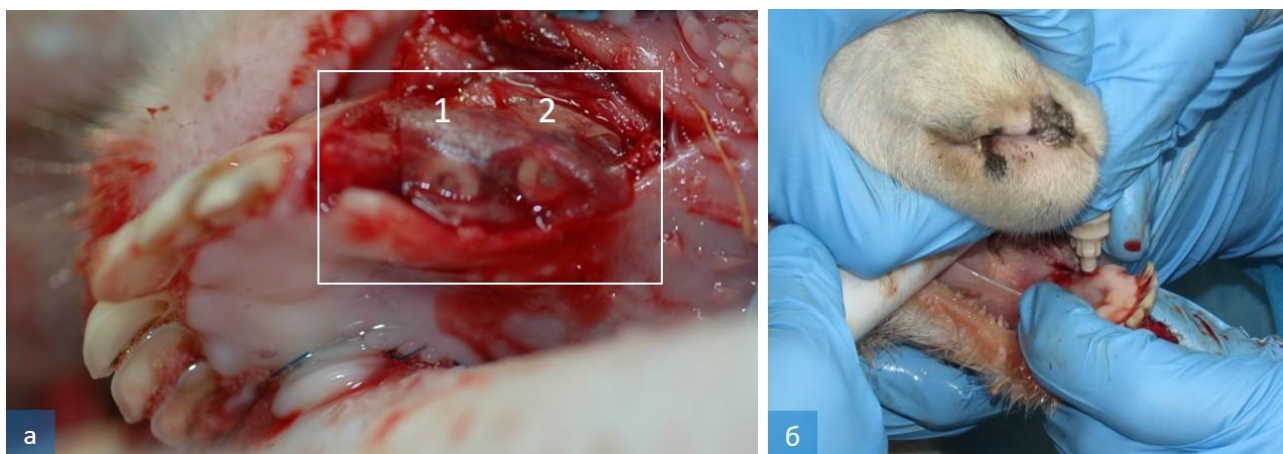


Рисунок 2.2 – На хирургическом этапе эксперимента. Дентальные имплантаты (1, 2), установленные на нижней челюсти (а), проверка стабильности установленного дентального имплантата перед припасовкой пластмассовой коронки из быстротвердеющей акриловой пластмассы (б)

Для животных контрольной группы (4 животных, 16 дентальных имплантатов) также изготавливали коронки из быстротвердеющей стоматологической пластмассы, которые впоследствии устанавливали на дентальные имплантаты. Костный дефект вокруг установленных дентальных имплантатов, полученный с использованием вышеописанной методики подвергли регенерации под кровяным сгустком.

Через 1, 3 и 7 месяцев после проведения дентальной имплантации проводили резекцию имплантатов в комплексе с альвеолярной костью, после чего рану ушивали. Операция проводилась с использованием общего наркоза.

Ход операции. Все животные погружались в наркоз путем внутривенного введения ксилазина гидрохлорида из расчета 1 мл на 100 кг массы тела, после чего им устанавливали винтовые дентальные имплантаты (ENDURE, США) на нижней челюсти (в боковом, беззубом отделе) и на верхней челюсти (во фронтальном, беззубом отделе).

В дополнение к процедуре общего наркоза для уменьшения кровотечения во время оперативного вмешательства всем животным проводили местную инфильтрационную анестезию раствором артикаин-эпинефрин, после чего

производили разрез слизистой оболочки, затем отслаивали полный слизисто-надкостничный лоскут, препарировали кортикальную пластинку челюстной кости по вершине альвеолярного гребня хирургической фрезой диаметром 2 мм со скоростью вращения 1200 оборотов в минуту на глубину 1 см без охлаждения, формировали ложе (рисунок 2.3) для винтового дентального имплантата диаметром 2,5 мм, длиной 13 мм, с крутящим моментом 15 Нсм, на внутрикостную часть которого предварительно накручивали лигатуру из хлопчатобумажной нити, предварительно замоченной в мясо-пептонном агаре с патогенными культурами микроорганизмов рода *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus*, *Actinomyces* и *Eubacterium*.

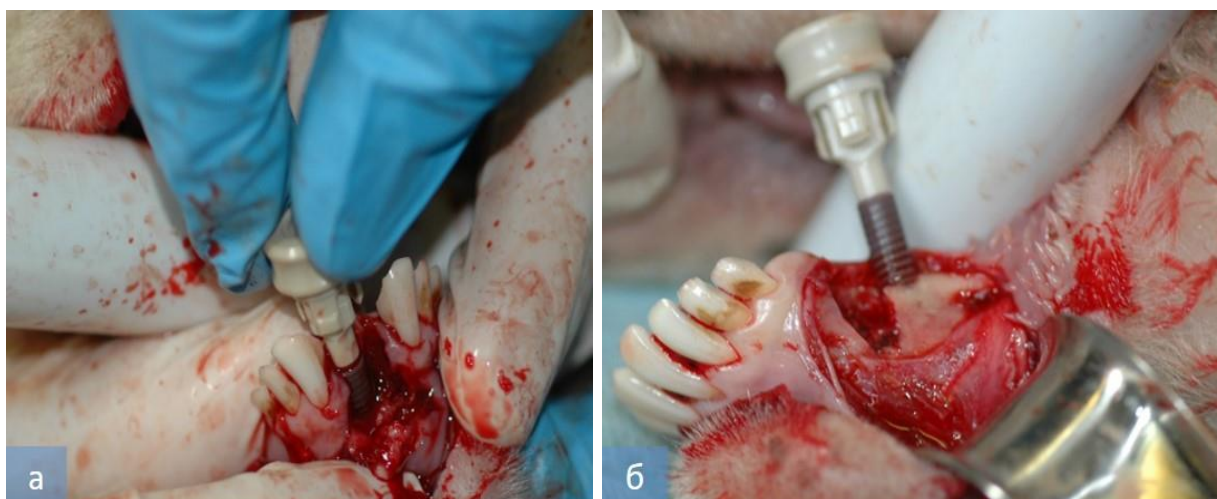


Рисунок 2.3 – Хирургический этап эксперимента. а – установка дентального имплантата во фронтальном отделе челюсти для исследования ИРРК в динамике жевательных нагрузок; б – установка дентального имплантата в боковом беззубом отделе челюсти для исследования ИРРК в статике (без жевательных нагрузок)

В процессе установки дентального имплантата оставляли недокрученной 4-5 оборотов резьбы, а затем хирургической фрезой удаляли кортикальную кость вокруг шейки каждого имплантата.

После окончания формирования модели периимплантита для заполнения периимплантного дефекта кортикальной кости использовали резорбируемую

двухфазную смесь из гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, в контрольной группе периимплантный дефект вели под кровяным сгустком.

Через 1, 3 и 6 месяцев под общим обезболиванием дентальные имплантаты отделяли от окружающих тканей (рисунок 2.4 – а) и удаляли вместе с близлежащими тканями и зубами (рисунок 2.4 – б), рану ушивали (рисунок 2.4 – в). Костные блоки отмывали от крови под холодной проточной водой, помещали в раствор нейтрального 10% формалина и отправляли на гистологическое и иммуногистохимическое исследование в лабораторию.

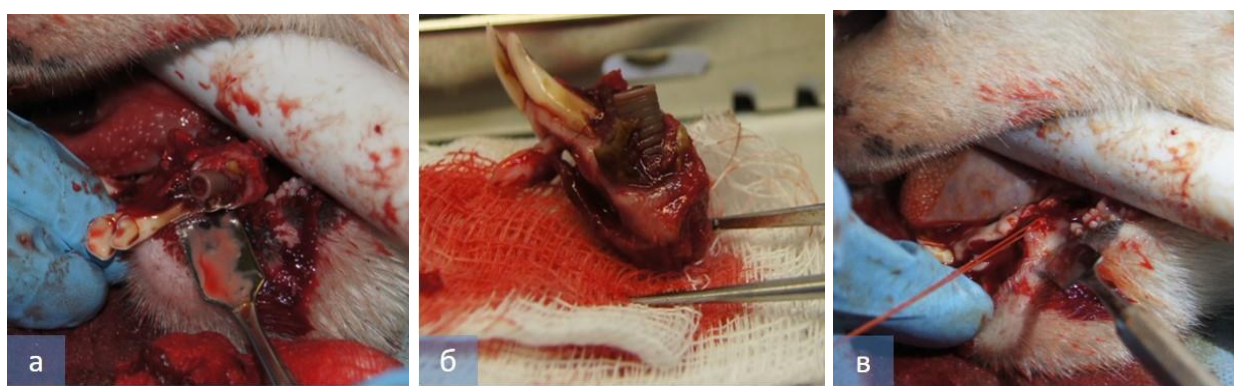


Рисунок 2.4 – Этапы экспериментального моделирования периимплантита
(пояснения в тексте)

2.3. Методика клинко-морфологического исследования

Клинко-морфологическое исследование проведено у 117 пациентов без сопутствующей патологии (сахарный диабет, атеросклероз, остеопороз) с воспалением вокруг установленных дентальных имплантатов: у 55,5% пациентов выявлен ПМ, у 44,5% – периимплантит, для морфологических исследований использовали материал биопсий десны, контролем служила десна без признаков воспаления, взятая у практически здоровых людей, (12 пациентов), у которых по ортодонтическим показаниям удалялись ретинированные дистопированные моляры нижней и верхней челюстей. Средний возраст пациентов с ПМ и периимплантитом – 42,6 лет, распределение по гендерному признаку: 44% мужчины и 56% – женщины. Диагноз «ПМ» и «периимплантит» устанавливался на

основании объективных данных (в полости рта и по данным рентгенологического исследования).

2.4. Методы лабораторной части исследования в эксперименте и клинике

Гистологическое исследование выделенных блоков челюстей и биоптатов прилежащей соединительнотканной части десны фиксировали в течение 7 суток в 10% забуференном формалине со сменой раствора 1 раз в сутки. Материал, предназначенный для окраски по Маллори, Массону и Ван-Гизону фиксировали в фиксаторе Боуэна. Обезвоживание тканей производилось изопропиловым спиртом («Изопреп» BioVitrum, Россия) в гистологическом процессоре замкнутого типа Tissue-Tek VIP™5 Jr. Для заливки парафиновых блоков использовали парафиносодержащую среду «Гистомикс» (BioVitrum, Россия). Заливку осуществляли на модульной системе парафиновой заливки Tissue-Tek® TEC™ 5 (Sakura Finetec, Япония). После застывания парафиновых блоков с помощью ротационного микротомы Sakura Finetec Accu-Cut SRM 200 (Sakura Finetec, Япония) из них изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм. Затем депарафинизированные на нагревательном столике «Микростат-30/80» (КБ «Техном», Россия) срезы окрашивали красителями: гематоксилином и эозином, по Маллори, Массону и Ван-Гизону (БиоВитрум, Россия) с использованием автоматического мультистейнера Prisma™ (Sakura Finetec, Япония). Микроскопия полученных гистологических микропрепаратов проводилась в проходящем свете с использованием микроскопа Olympus BX45 со встроенной фотокамерой C300 (Olympus Corporation, Япония).

Морфометрию гистологических микропрепаратов проводили с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5.0 (ООО «ВидеоТест», Россия). Гистологические препараты исследовали в проходящем свете с использованием рекомендаций Г.Г.Автандилова по проведению морфометрических исследований [1] при увеличении $\times 400$ (окуляр 10, объектив 40), в 10 случайным образом отобранных полях зрения. Оценка площади, занимаемой тканью на срезе, площади,

среднего размера, средней яркости и плотности осадка проводилась с использованием функционала встроенных инструментов в ПО ВидеоТест-Морфология 5.0 с последующей выгрузкой и обработкой полученных результатов.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием специфических моноклональных мышинных антител к виментину (Vimentin Ab-2) (Thermo Fisher Scientific, США, 1:100 – 1:500), CD 34 (QVEnd/10) (Cell Marque Corporation, США, 1:50 – 1:200) и к Ki-67 (Диа-М, Россия, 1:50). Контроль негативной реакции проводили с заменой первых антител раствором для разведения (Диа-М, Россия).

Все исследуемые образцы подвергали предварительной декальцинации с использованием авторской методики (Патент 2797130 МПК51 G01N 33/48 (2006.01) G01N 1/28 (2006.01). Способ бескислотной декальцинации образца костной ткани перед гистохимическим исследованием. С.В.Сирак., Е.С.Сирак, А.Г.Сирак, О.В.Дилекова, Е.В.Щетинин, А.С.Сирак, М.Г.Перикова, М.О.Диденко, А.П.Арутюнова; опубл. 31.05.2023, Приложение 2). Исследуемые образцы костной ткани фиксировали в 80% спирте в течение 24 ч при 4°C, затем промывали под проточной водой в течение 10 минут. Декальцинацию образца костной ткани проводили в герметичной емкости без смены декальцинирующей жидкости, представляющей собой 10% водный раствор ЭДТА, pH которого доведен с помощью гидроксида натрия до 7,0, при соотношении объема ЭДТА и исследуемого образца костной ткани 150:1 и температуре раствора 38°C, размещенной в течение 6 часов на зуботехническом вибростолике в режиме 1 (колебания низкой частоты и высокой амплитуды) и следующие 6 часов – в режиме 2 (колебания высокой частоты и низкой амплитуды).

Оценку накопления пигмента производили без разделения на накопившийся внутри клеток пигмент и пигмент межклеточного вещества.

Наличие ИГХ-реакции оценивали по методике J.Rajcani с соавторами: менее 0,1% площади структур с пигментом считали отрицательной реакцией (индекс 0), 10% и менее площади структур с пигментом – слабоположительной (индекс 1), более 10%, но менее 50% – умеренно положительной (индекс 2), от 50% до 90%

площади структур с пигментом – сильноположительной (индекс 3) и более 90% – выраженной положительной (индекс 4) реакцией [165]. Проводили подсчет средних значений площади, размера и относительной плотности пигмента. Кроме того, оценивали среднюю яркость пигмента, характеризующую плотность пикселей окрашенных клеток исследуемой ткани на 1 мкм² с последующим разделением полученных показателей на четыре класса в каждой группе. Клетки первого класса имели показатель средней яркости пигмента от 0 до 50 единиц яркости, второго класса – 50-150 единиц яркости, третьего класса – 150-200 и четвертого – более 200 единиц яркости. Интенсивность гистохимических реакций оценивали с помощью иммунофенотипирования методом проточной цитометрии в заданной площади по ходу микрососудов на проточном цитофлуориметре-сортировщике клеток BD FACSAria III (США).

Спектрофотометрия активности ферментов в капиллярах соединительной ткани собственной пластинки десны проводилась с использованием лабораторного спектрофотометра видимого диапазона излучения (аппарат экспертного класса Konica Minolta Sensing CM-36dGV, соответствующий стандартам ISO 2813).

Определение активности ферментов НАД и НАДФ⁺ проводили путем оценки разницы спектров поглощения их окисленных и восстановленных форм по методике, предложенной О. Варбургом (1924), модифицированной К. Nagayama (1982). Проводили расчет фактора активности сыворотки (F) по формуле

$$F = \frac{V \times 1000}{\varepsilon \times l \times v}, \text{ где} \quad (1)$$

V – объём использованного реактива;

ε – миллимолярный показатель поглощения НАДН в реакции 6,22 л/ (ммоль × см);

l – длина оптического пути (см);

v – объём исследуемого материала (мл).

Для оценки активности АТФ-азы, кислой и щелочной фосфатаз использовали модификацию теста Варбурга (непрямой оптический УФ-тест), основанный на оценке скорости образования продуктов реакции, приводящих к окислению или

восстановлению НАД и НАДФ⁺. Для проведения непрямого оптического УФ-теста использовались наборы реагентов производства Ольвекс-диагностикум (Россия).

Клеточный и ферментный ассорциум микроциркуляторного русла десны, позволяющий оценить состояние транспортных процессов в сосудах микроциркуляторного русла, ферменты энергообеспечения – НАД- и НАДФ-дегидрогеназы, гидролитические ферменты – кислую и щелочную фосфатазы (КФ и ЩФ), АТФ-азу исследовали по Nachlas [153], по Seligman и Nachlas [154] в модификации K.Nagayama (1982).

Рентгенологическое исследование. При выполнении настоящей научной работы рентгенологическое исследование выполняли с использованием высокочастотного рентгенологического аппарата Evolution с моноблоком OX/70-3 PRELIMINARY (Италия) и мобильного радиовизиографа Mercury DIGISENS (Италия) в различных режимах.

2.5. Методы статистической обработки данных

Все полученные в ходе гистологического и иммуногистохимического исследования данные статистически обрабатывались с применением параметрических и непараметрических методов анализа, полученные значения исследовали с помощью методов описательной статистики с подсчетом стандартного отклонения, ошибки среднего и коэффициента вариации. Для накопления, систематизации и корректировки исходных значений, а также анализа и визуализации полученной в результате информации, использовали программное обеспечение MS Office Excel 2016 (США).

Количественные показатели, соответствующие нормальному распределению, анализировали после построения вариационных рядов с определением границ доверительного интервала в 95%.

В ряду количественных показателей, не соответствующих нормальному распределению, статистический анализ проводили путем определения медианных значений, а также первого и третьего квартилей. Описание всех полученных

показателей проводили с указанием абсолютных значений и процентных долей. Расчет t-критерия Стьюдента проводился в массиве количественных данных, средние величины показателей которых соответствовали закону нормального распределения. Полученные в результате данного расчета значения t-критерия Стьюдента сравнивали с критическими значениями t . Различия показателей считали статистически достоверными в случае значимости $p < 0,05$.

Для определения статистической значимости различий показателей, относящихся к нормальному распределению с расчетом источника внутри- и межгрупповой вариации, проводили однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом критерия Фишера (F). При получении значения критерия F меньше, чем $F_{\text{крит}}$, статистически значимое влияние изучаемого фактора на разброс средних значений признака считали несущественным. В случае получения значения критерия F , превышающего $F_{\text{крит}}$, влияние независимого фактора на разброс средних значений определяли, как существенное при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При проведении процедуры исследования множества гипотез между группами использовали апостериорный тест Тьюки-Крамера с вычислением абсолютной разницы и $Q_{\text{крит}}$ с последующим определением статистической значимости разности показателей между группами. При построении диаграмм, отражающих средние значения, в целях приведения всех полученных значений к однотипному виду, использовали логарифмическую шкалу для основных осевых линий.

Для сравнения нескольких выборок количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения как непараметрический аналог ANOVA после предварительного ранжирования показателей вариационных рядов, применяли расчет критерия Краскела-Уоллиса (H). Если значение H превышало $H_{\text{крит}}$, различия определяли, как статистически значимое, в противном случае за истину принимали нулевую гипотезу.

Полученные при расчете критерия Краскела-Уоллиса результаты анализировали с помощью критерия Пирсона (χ^2), что позволяло определить значимость различий между фактически полученными значениями и возможно

ожидаемым количеством внутри изучаемых групп, при условии истинности нулевой гипотезы (уровень статистической значимости принимали как $p < 0,05$).

Полученные значения критерия χ^2 сравнивались с $\chi^2_{\text{крит}}$ для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. Если значение критерия χ^2 было больше $\chi^2_{\text{крит}}$, делали вывод о существовании значимого уровня взаимосвязи между изучаемыми показателями. Исследование корреляции проводилось с подсчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока с последующим определением силы корреляционной связи. Определяли направление связи между признаками – прямая ($0 < r_{xy} < 1$) или обратная ($-1 < r_{xy} < 0$) и ее силу – слабая ($|0,1| < \eta < |0,3|$), умеренная ($|0,3| < \eta < |0,5|$), заметная ($|0,5| < \eta < |0,7|$), высокая ($|0,7| < \eta < |0,9|$) и весьма высокая ($|0,9| < \eta < |1|$).

Для исключения влияния неучтенных факторов при проведении регрессионного анализа и ошибок измерения при анализе коррелированности отношений для определения автокорреляции в остатках использовали метод Дарбина-Уотсона.

ГЛАВА 3

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТЕОГЕНЕЗА В ПЕРИИМПЛАНТНОЙ ЗОНЕ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ПЕРИИМПЛАНТНОГО МУКОЗИТА И ПЕРИИМПЛАНТИТА

3.1. Гистологическая и иммуногистохимическая оценка периимплантной зоны в статике и при жевательных нагрузках

Как показали результаты проведенного иммуногистологического исследования, через 1 месяц после начала функциональных нагрузок на дентальные имплантаты, в периимплантную область которых вводили смесь гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, в периосте регистрируются многочисленные округлые, неправильной формы и разных размеров фокусы имплантированного остеопластического материала (ИОМ), с которым контактируют очаги молодых недифференцированных клеток которые формируют щелевидные пространства – будущую капиллярную сеть (рисунок 3.1 – а). По периферии просматриваются участки врастания в биоматериал кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, а также молодой рыхлой волокнистой соединительной ткани с клетками остеобластического и фибробластического дифферонов (рисунок 3.1 – б). В единичных фокусах ИОМ в слое из соединительной ткани между волокнами регистрируются небольшие сформированные фрагменты молодой ретикулофиброзной соединительной ткани.

Данные костные фрагменты имеют интимную связь с окружающими волокнами посредством остеофибробластических клеточных элементов, которые выстраивают и синтезируют матрикс костной ткани (рисунок 3.1 – в). В отдельных участках визуализируются единичные островки формирования сосудов и накопления клеток костной и соединительной ткани (рисунок 3.1 – г).

Сформированная ретикулофиброзная костная ткань является, по-нашему мнению, свидетельством высокой способности к биорезорбции и остеоинтеграции ИОМ уже на ранних сроках его применения.

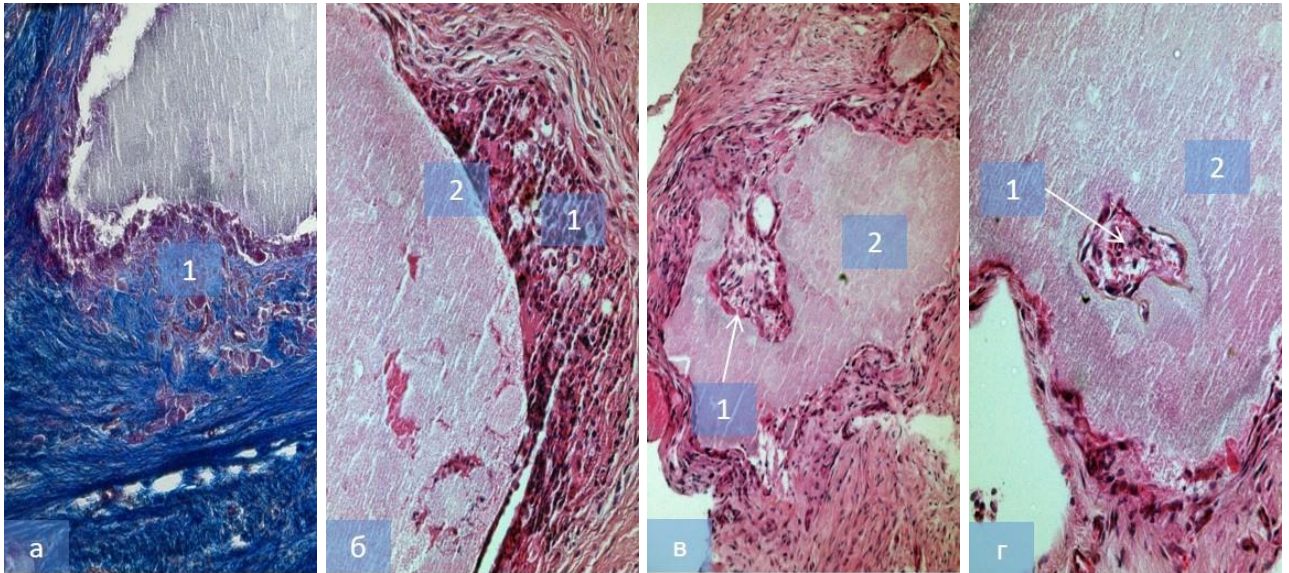


Рисунок 3.1 – Микрофотографии фрагментов челюстной кости, удаленной из периимплантной зоны у экспериментальных животных основной группы через 1 месяц после операции во фронтальном отделе челюсти (для исследования ИРРК при жевательных нагрузках). а – скопление клеток мезенхимного происхождения (1). Окраска по Маллори. Увеличение 200; б – скопление клеток воспалительного инфильтрата (1) под капсулой имплантированного биоматериала (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400; в – вращание молодой соединительной ткани (1) с обильной васкуляризацией в имплантированный биоматериал (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200; г – рост соединительной ткани (1), индуцируемый самим биоматериалом (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

В контрольной группе, где использовали тот же, что и в основной группе принцип ранней функциональной нагрузки на установленные во фронтальном участке челюсти дентальные имплантаты, но с заживлением периимплантного дефекта под кровяным сгустком, к сроку наблюдения в 1 месяц также отмечается формирование соединительной ткани, которая представлена коллагеновыми

волокнами с большим количеством клеток фибробластического дифферона и малым количеством аморфного вещества (рисунок 3.2 – а). Коллагеновые волокна расположены неупорядоченно, формируют множественные завихрения и собираются в длинные пучки.

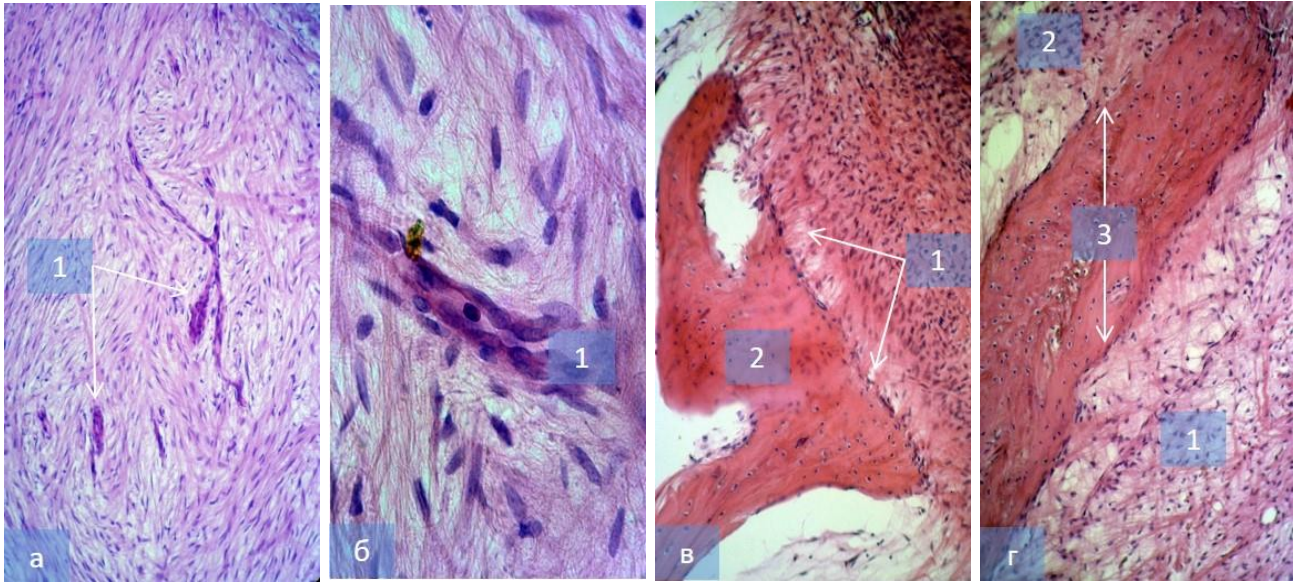


Рисунок 3.2 – Микрофотографии фрагментов челюстной кости, удаленной из периимплантной зоны у экспериментальных животных основной и контрольной групп через 1 (а, б) и 3 (в, г) месяца после операции во фронтальном отделе челюсти (для исследования ИРРК при жевательных нагрузках). а – контрольная группа, аутогенный ангиогенез (1) вокруг корпуса дентального имплантата. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200; б – контрольная группа, новообразованный сосуд микроциркуляторного русла (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 1000; в – контрольная группа, врастание коллагеновых волокон (1) в костные балки (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200; г – основная группа, врастание коллагеновых волокон (1) и остеобластов (2) в матрикс трабекулы (3). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

К сроку наблюдения в 3 месяца в препаратах контрольной группы отмечается активный аутогенный ангиогенез микроциркуляторного русла (рисунок 3.2 – б). В

периимплантной зоне просматриваются клетки фибробластического дифферона, от которых отходят многочисленные отростки. Клетки выстроены в виде широкой полосы рядом с компактным компонентом костной пластинки челюсти, отростки этих клеток врастают в матрикс костной балки, формирующей трабекулярное строение (рисунок 3.2 – в). В этот же срок в основной группе также просматриваются сформированные костные балки, с упорядоченным ходом расположения волокон между гомогенным матриксом (рисунок 3.2 – г).

Через 6 месяцев в препаратах основной и контрольной групп, где исследовали ИРРК при жевательных нагрузках, процесс построения костной ткани периимплантного дефекта практически завершён: в единичных местах регистрировались картины очагового интимного контакта имплантированного биоматериала с костным веществом, отмечались эрозивные лакуны (рисунок 3.3 – а), однако цементирующие линии костного матрикса практически стерты, за исключением одиночных линий в зонах частичного сохранения минерального матрикса кости (рисунок 3.3 – б). Описанные изменения наиболее точно характеризуют процессы реорганизации ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую под действием механических функциональных (жевательных) нагрузок на ткани кости. В боковом беззубом отделе челюсти, где исследовали ИРРК в статике, при иммуногистохимическом исследовании в периимплантных областях обнаружена экспрессия Ki-67, виментина, CD 34. Интенсивность экспрессии иммунореактивного материала Ki-67⁺ умеренная (2 балла), ядерная.

Через 1 месяц в основной группе, где для заполнения периимплантного дефекта использовали смесь из гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой, Ki-67⁺ клетки обнаруживались единичными элементами между коллагеновыми волокнами в зрелой соединительной ткани, локализованной вокруг фокусов имплантированного биоматериала (рисунок 3.3 – в). Расположение клеток в соединительной ткани в состоянии митотического деления, по нашему мнению, является признаком активизации формирования и роста костного мезенхимального компонента или прогениторных клеток соединительной ткани под действием остеоиндуктивных

свойств ИОМ. В контрольной группе к данному сроку наблюдения отмечали сходные процессы локализации эндотелиальных клеток гемопоэтической линии стволовых клеток CD 34⁺ вокруг формирующихся кровеносных сосудов (рисунок 3.3 – г).

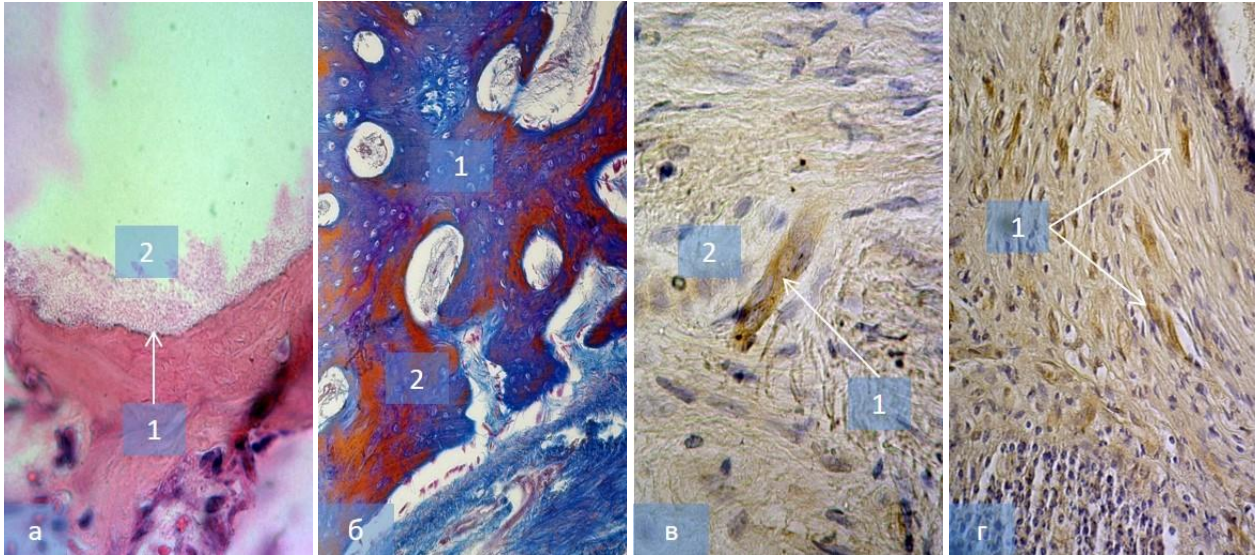


Рисунок 3.3 – Микрофотографии фрагментов челюстной кости, удаленной из периимплантной зоны у экспериментальных животных основной и контрольной групп через 1 (в, г) и 6 (а, б) месяцев после операции во фронтальном отделе челюсти (для исследования ИРРК при жевательных нагрузках) – а, б и в боковом беззубом отделе челюсти (для исследования ИРРК в статике) – в, г. а – контрольная группа, расплавление и резорбция матрикса кости (1) под действием имплантированного биоматериала (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 1000; б – основная группа, зоны деминерализации (1) и ремоделирования (2) костной ткани. Окраска по Маллори. Увеличение 200; в – основная группа, Ki-67 клетки веретенообразной формы в стенке формирующегося кровеносного сосуда (2). ИГХ реакция на Ki-67, продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 1000; г – контрольная группа, CD 34⁺ клетки (1) в стенке формирующихся кровеносных сосудов. ИГХ реакция на CD 34. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 400

Наличие CD 34⁺ клеток в стенке сосудов, по нашему мнению, является доказательством пролиферации стволовых эндотелиальных клеток в процессе аутогенного ангиогенеза.

Через 3 месяца в основной группе выявляется виментин в клетках кровеносных сосудов, контактирующих с имплантированным материалом, что также является доказательством укрепления цитоскелета промежуточных филаментов в клетках при их контакте с чужеродным объектом (рисунок 3.4 – а).

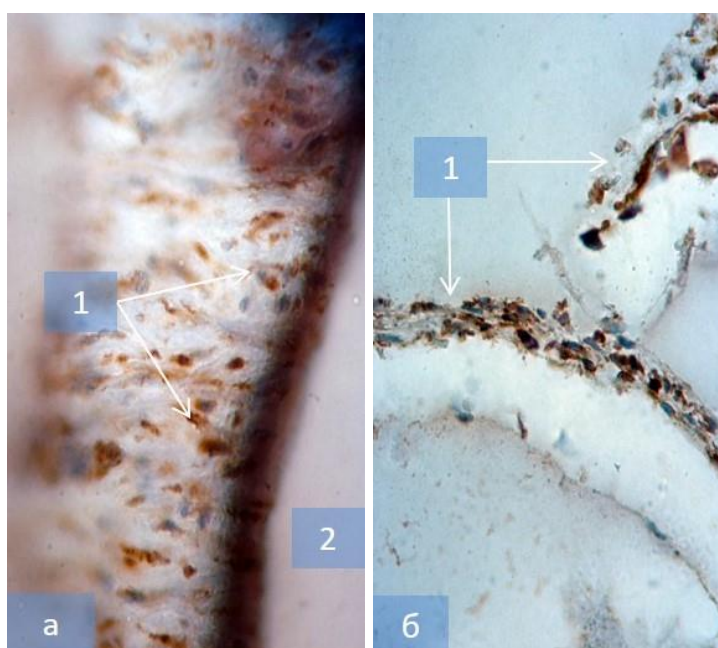


Рисунок 3.4 – Микрофотографии фрагментов челюстной кости, удаленной из периимплантной зоны у экспериментальных животных основной и контрольной групп через 3 месяца после операции в боковом беззубом отделе челюсти (для исследования ИРРК в статике). а – основная группа, виментин⁺ клетки (1) вокруг имплантированного биоматериала (2). ИГХ реакция на виментин. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 400; б – контрольная группа, виментин⁺ клетки (1) в стенке кровеносных сосудов. ИГХ реакция на виментин. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 400

В контрольной группе к данному сроку также обнаруживается большое количество клеток фибробластического дифферона с экспрессией белка –

виментина, что является, по нашему мнению, признаком подготовки белков промежуточных филаментов фибробластов к дифференцировке в остеобластический дифферон (рисунок 3.4 – б).

Таким образом, при имплантации в периимплантную область смеси гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата, воспалительной реакции не наблюдается ни во фронтальном (ИРРК в динамике жевательных нагрузок), ни в боковом отделе челюсти (ИРРК в статике), что является признаком высокой степени биосовместимости используемого биоматериала. Во всех случаях наблюдений вокруг имплантированного биоматериала отмечается формирование капсулы с клетками мезенхимального происхождения, что приводит к частичной резорбции биоматериала и формированию молодой костной ткани через 30-90 суток после начала эксперимента, что является признаком стимуляции остеопластического процесса компонентами имплантируемой смеси.

В отличие от контрольной группы, где заживление периимплантного дефекта происходило под кровяным сгустком, в исследуемых образцах основной группы в сроки 1 и 3 месяца отмечался активный аутогенный ангиогенез за счет стволовых клеток гемопоэтического происхождения ($CD 34^+$), а также накопления в клетках стрессорного белка – виментина. Обнаруженные в препаратах основной группы взаимосвязанные изменения архитектоники цитоскелета, выявленные при исследовании экспрессии поверхностных маркеров, белка межклеточных контактов и других филаментов, составляющих опорно-двигательную систему клетки, свидетельствуют об активации физиологического ремоделирующего гистиона под влиянием механических жевательных нагрузок.

Резюме

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранние функциональные нагрузки на дентальные имплантаты способствуют ускорению процессов моделирования и ремоделирования костной ткани при периимплантите. Введение в периимплантную область гидроксиапатита кальция и β -трикальцийфосфата

значительно ускоряет процессы формирования всех субъединиц цитоскелета, обеспечивает ранний нео- и ангиогенез, способствуя более эффективной репаративной регенерации кости в периимплантной зоне, чем при естественном заживлении раны под кровяным сгустком.

3.2. Оценка степени интенсивности репаративной регенерации кости в периимплантной зоне в статике и при жевательных нагрузках

Как показали результаты проведенного исследования, через 1 месяц после начала функциональных нагрузок на дентальные имплантаты (основная группа) в оперированной области отмечается зрелая соединительная ткань периоста, сращенная с молодой ретикулофиброзной костной тканью новообразованным регенератом. В свою очередь, регенерат постепенно переходит в губчатый компонент собственно пластинчатой кости.

В этот же срок в препаратах периоста группы сравнения (дентальные имплантаты без жевательной нагрузки) визуализирована зона с разнонаправленным расположением коллагеновых волокон, вокруг которой с одной стороны – соединительная ткань с пучками параллельно-организованных волокон, с другой стороны – сплошной массив волокон коллагена, идущих в разных направлениях с большим количеством клеток фибробластического дифферона. Сталкиваясь, волокна с обеих сторон формируют соединительнотканый тяж переплетенных пучков коллагеновых волокон на стадии фиброза, а в некоторых местах – и частичного склероза.

Через 2 месяца в основной группе вокруг регенерата зрелая соединительная ткань становится разряженной, в ней визуализируются многочисленные клетки остеобластической и мезенхимальной дифференцировки, а также аутогенно формирующиеся капилляры. Между клетками проходит нежная сеть из коллагеновых волокон. Клетки остеобластической дифференцировки имеют веретеновидное строение с крупным ядром. Ядра клеток гиперхромные, что

является признаком их активной пролиферации, с 3-4 ядрышками, что указывает на их активную белково-синтетическую функцию – синтез белка коллагена.

Через 3 месяца сформированная соединительная ткань, расположенная непосредственно около регенерата, врастает в оперированную область, абсорбирует гранулы костнозамещающего препарата, формируя волокнистое межклеточное вещество регенерата, а клетки остеобластической дифференцировки заменяются остеобластами, формируя матрикс регенерата (рисунок 3.5 – а). Матрикс сформированной кости плотный, гомогенный из-за накопления оссеомукоида, содержит большое количество остеоцитов, имеет зональную минерализацию. При этом у клеток остеобластической дифференцировки отмечается изменение цитоплазмы в сторону выраженной оксифилии, ядро немного смещается в центр клетки, что приводит к появлению небольших цитоплазматических отростков.

Скорость и полнота формирования костных структур в группе сравнения в сроки 4 месяца несколько отстает от основной группы. Новообразованный регенерат представлен костной массой, от которой отходят костные балки, которые вытягиваются и истончаются, формируя трабекулярное строение.

Балки стремятся к формированию анастомозов путем сращения с формированием костного вещества и структурирования в сторону арочного строения. В матриксе визуализируются зоны просветления, которые характеризуют новообразованные (свежие, сформированные) анастомозы между костными балками. На поверхности балок светлые зоны являются признаком аппозиции костного вещества. Единичными элементами возле новообразованной костной ткани локализованы мезенхимальные макрофаги, содержащие пигмент цероид, что является признаком их участия в минерализации регенерата.

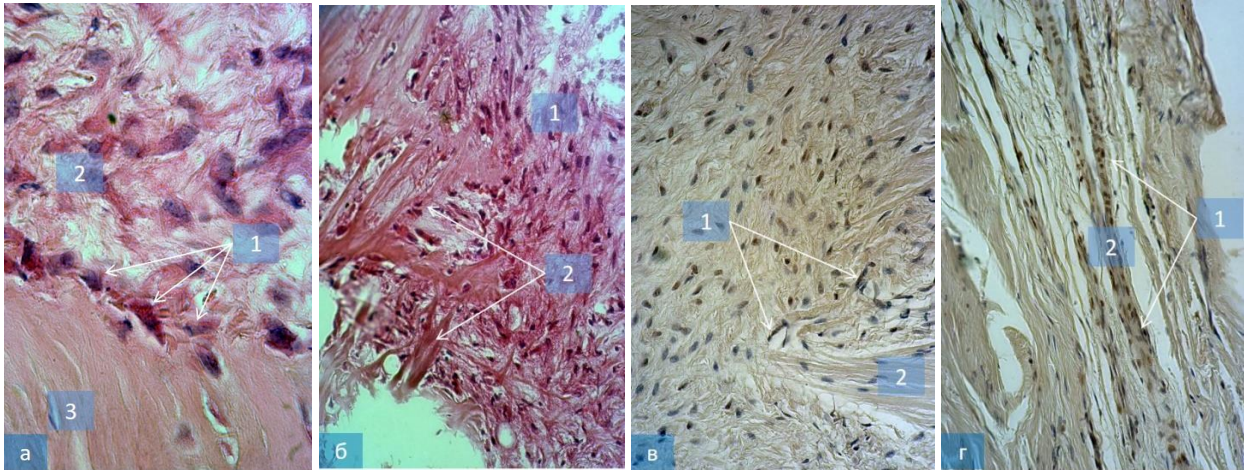


Рисунок 3.5 – Микрофотографии фрагментов челюстной кости, удаленной из периимплантной зоны у экспериментальных животных через 3 (а), 4 (в) и 5 (б, г) месяцев после операции. а – скопление остеобластов (1) на границе ретикулофиброзной (2) и пластинчатой (3) костной ткани (основная группа). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 1000; б – ремоделирование губчатого компонента кости в ретикулофиброзную ткань (1) с оголением волокнистого компонента (2) матрикса кости (группа сравнения). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400; в – Ki-67⁺ клетки (1) возле костных трабекул в зоне контакта (2) с регенератом (основная группа). ИГХ реакция на Ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 400; г – Ki-67⁺ клетки (1) визуализирующиеся в стенке формирующихся кровеносных сосудов (2) микроциркуляторного русла (основная группа). ИГХ реакция на Ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 400

Через 5 месяцев в основной группе между костными балками уже полностью сформированы межтрабекулярные полости (остеоны), в которых активно разрослась гемопоэтическая рыхлая соединительная ткань. Она содержит сосуды микроциркуляторного русла, большое количество клеток остеобластической дифференцировки и остеобласты. Кроме того, скопления остеобластов повсеместно визуализируется на поверхности костных балок и формирующихся трабекул. Регенерат через костную массу, в которой отмечается формирование

межтрабекулярных полостей, связан посредством анастомозов и спайных линий с губчатым компонентом кости.

К данному сроку в группе сравнения по периферии оперированной области губчатый компонент все ещё находится в состоянии ремоделирования в ретикулофиброзную костную ткань, что проявляется оголением волокнистого компонента матрикса кости, исчезновением цементирующих линий, которые образуются при минерализации и откладывания костного вещества путем аппозиции. Гемопозитическая ткань в данных местах имеет структуру сплошной массы, в некоторых зонах отмечаются процессы частичного некробиоза с переходом в некроз костного матрикса, что проявляется гомогенизацией ткани и резкой базофилией (рисунок 3.5 – б).

К 6-7 месяцу эксперимента в препаратах обеих опытных групп обнаружено, что в некоторых участках губчатый компонент находится в состоянии некроза. Участки некротизированной кости имеют гомогенную базофильную окраску, между ними просматриваются маленькие фрагменты еще здоровой костной ткани. Гемопозитическая ткань в состоянии дезорганизации, теряет связь с костной тканью.

При иммуногистохимическом исследовании в исследуемых образцах обеих опытных групп повсеместно выявлен маркер пролиферации – Ki-67. Экспрессия иммунореактивного материала интенсивная (3 балла). В группе сравнения Ki-67⁺ клетки визуализируются только в зрелой соединительной ткани, расположенной в зоне контакта с регенератом (рисунок 3.5 – в). Наиболее интенсивная экспрессия маркера выявляется в препаратах основной группы (с жевательной нагрузкой) в клетках остеобластической дифференцировки, что доказывает их активную пролиферацию к 4-5 месяцу эксперимента (рисунок 3.5 – г). Особенно часто Ki-67⁺ клетки визуализируются в стенке формирующихся и сформированных кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, что характеризует их как клетки с активным пролиферативным потенциалом для аутогенного ангиогенеза.

В контрольной группе, где заживление периимплантного дефекта происходило под кровяным сгустком, в сроки исследования 1-7 месяцев в исследуемых тканях отмечена воспалительная инфильтрация и реакция

кровеносных сосудов. На ранних сроках (1-3 месяца) кровяной сгусток подвергся полному распаду с признаками некротизации, позднее (5-7 месяцев) отмечались явления ремоделирования губчатого компонента кости в ретикулофиброзную костную ткань, расположенную по периферии очагов некроза, однако интенсивная перестройка костной ткани при реорганизации трабекулярного рисунка и восстановлении архитектоники губчатой кости тормозилась за счет воспалительной реакции.

3.3. Анализ качественных и количественных характеристик показателей доли ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани при периимплантите в статике и при жевательных нагрузках

При исследовании динамики изменения площади ретикулофиброзной костной ткани во всех группах отмечалось достоверное ее снижение с 3 по 7 месяц эксперимента, при этом темпы прироста с 1 по 7 месяц достоверно не изменялись. В основной группе площадь ретикулофиброзной ткани в 1 месяц эксперимента составила 285793,0 мкм², во 2 месяц – 382724,0 мкм² при темпе прироста (Тпр) = +33,9 %, в 3 месяц – 1079794,0 мкм² при Тпр= +182,1%, в 4 месяц – 781044,0 мкм² при Тпр= -27,7%; в 5 месяц – 270001,0 мкм² при Тпр= -65,4%, в 6 месяц – 330893,0 мкм² при Тпр= +22,6%, в 7 месяц – 211629,0 мкм² при Тпр= -36,0%. Средний темп прироста площади ретикулофиброзной костной ткани в основной группе, таким образом, составил +18,2%.

В группе сравнения площадь ретикулофиброзной ткани в 1 месяц эксперимента составила 821777,0 мкм², во 2 месяц – 1135982,3 мкм² при Тпр= +38,2% %, в 3 месяц – 1465405,0 мкм² при Тпр= +29,0%, в 4 месяц – 984859,0 мкм² при Тпр= -32,8%; в 5 месяц – 775430,0 мкм² при Тпр= -21,3%, в 6 месяц – 528015,3 мкм² при Тпр= -31,9%, в 7 месяц – 471250,7 мкм² при Тпр= -10,8%. Средний темп прироста площади ретикулофиброзной костной ткани в основной группе составил -4,9%.

В контрольной группе площадь ретикулофиброзной ткани в 1 месяц эксперимента составила 620431,0 мкм², во 2 месяц – 843236,0 мкм² при Тпр= + 35,9%, в 3 месяц – 1199471,0 мкм² при Тпр= + 42,2%, в 4 месяц – 1047277,0 мкм² при Тпр= -12,7%; в 5 месяц – 1051135,5 мкм² при Тпр= +0,4%, в 6 месяц – 821113,2 мкм² при Тпр= -21,9%, в 7 месяц – 571505,0 мкм² при Тпр= -30,4%. Средний темп прироста площади ретикулофиброзной костной ткани в основной группе составил +2,3% (рисунок 3.6).

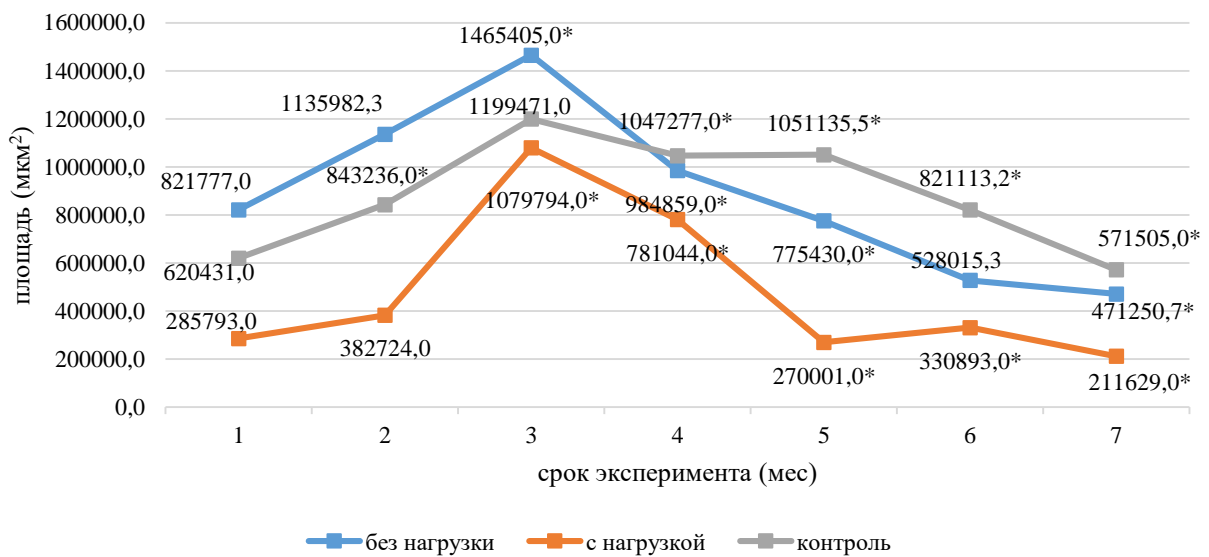


Рисунок 3.6 – Динамика изменения площади ретикулофиброзной костной ткани в опытной группе, группе сравнения и контрольной группе (мкм²) (обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$)

При исследовании динамики изменения площади пластинчатой костной ткани во всех группах отмечалось достоверное ее увеличение с 4 по 7 месяц эксперимента, темпы прироста с 1 по 7 месяц достоверно не изменялись. В основной группе площадь пластинчатой костной ткани в 1 месяц эксперимента составила 763612,5 мкм², во 2 месяц – 803012,1 мкм² при Тпр= +5,2 %, в 3 месяц – 925192,2 мкм² при Тпр= +15,2%, в 4 месяц – 960934,1 мкм² при Тпр= +3,9%; в 5 месяц – 1279228,8 мкм² при Тпр= +33,1%, в 6 месяц – 1564425,9 мкм² при Тпр=

+22,3%, в 7 месяц – 3289167,8 мкм² при Тпр= +110,2%. Средний темп прироста площади пластинчатой костной ткани в основной группе составил +31,7%.

В группе сравнения площадь пластинчатой костной ткани в 1 месяц эксперимента составила 103190,0 мкм², во 2 месяц – 148253,0 мкм² при Тпр= +43,7 %, в 3 месяц – 308701,9 мкм² при Тпр= +108,2 %, в 4 месяц – 422523,9 мкм² при Тпр= +36,9 %; в 5 месяц – 564564,8 мкм² при Тпр= +33,6 %, в 6 месяц – 524738,6 мкм² при Тпр= -7,1 %, в 7 месяц – 962100,0 мкм² при Тпр= +83,3%. Средний темп прироста площади пластинчатой костной ткани в основной группе составил 49,8%.

В контрольной группе площадь пластинчатой костной ткани в 1 месяц эксперимента составила 822340,7 мкм², во 2 месяц – 112101,7 мкм² при Тпр= -86,4 %, в 3 месяц – 378920,4 мкм² при Тпр= +238,0 %, в 4 месяц – 378980,8 мкм² при Тпр= 0,0 %; в 5 месяц – 465225,8 мкм² при Тпр= +22,8%, в 6 месяц – 828117,3 мкм² при Тпр= +78,0 %, в 7 месяц – 974325,9 мкм² при Тпр= +17,7 %. Средний темп прироста площади пластинчатой костной ткани в основной группе составил +45,0% (рисунок 3.7).

Для оценки достоверности темпов изменения площади костной ткани в зависимости от сроков эксперимента был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия Фишера и исследованием источника вариации показателя как между группами, так и внутри них. Результаты сравнения темпов изменения площади ретикулофиброзной костной ткани между группами составили 7,60961E+11, внутри групп – 1,687E+12, площади пластинчатой костной ткани – 3,59174E+12 и 5,882E+12 соответственно. Значение критерия Фишера (F) для ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани между группами сравнения и внутри них превысило критическое значение критерия Фишера (F критическое), что свидетельствует о достоверном увеличении темпов снижения площади ретикулофиброзной костной ткани и достоверном увеличении темпов увеличения площади пластинчатой костной ткани в зависимости от сроков эксперимента (таблица 3.1).

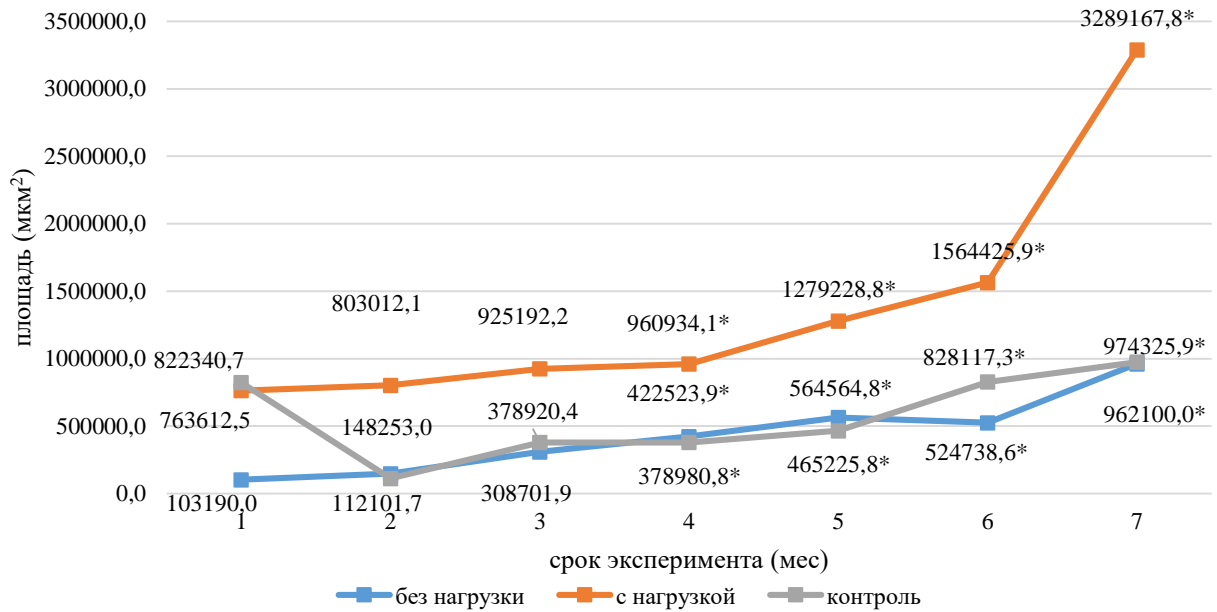


Рисунок 3.7 – Динамика изменения площади пластинчатой костной ткани в опытной группе, группе сравнения и контрольной группе (мм²) (обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$)

Таблица 3.1 – Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) темпов изменения площади костной ткани в зависимости от сроков эксперимента

Группы	Площадь ретикулофиброзной ткани		Площадь пластинчатой ткани	
	Среднее (мм ²)	Дисперсия	Среднее (мм ²)	Дисперсия
основная группа	477411,1429	1,05978E+11	9585573,443	7,97269E+11
группа сравнения	883245,6057	1,2074E+11	3034072,213	85180998867
контроль	879166,955	54448383911	3960012,607	97883260694
Сравнение				
между группами	7,60961E+11		3,59174E+12	
внутри групп	1,687E+12		5,882E+12	
Итого	2,44796E+12		9,47374E+12	
<i>F</i>	4,05965982		5,495687862	
<i>p</i>	0,035*		0,014*	
<i>F критическое</i>	3,554557146		3,554557146	

обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Таблица 3.2 – Анализ распределения показателей площади пластинчатой и ретикулофиброзной костной ткани на соответствие закону нормального распределения (критерий Колмогорова-Смирнова) ($p < 0,05$)

Показатели площади пластинчатой костной ткани									
Разряды	основная группа/группа сравнения			основная группа/контрольная группа			группа сравнения/контрольная группа		
	Частоты		Разность	Частоты		Разность	Частоты		Разность
	f^{*1}	f^{*2}	$\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$	f^{*1}	f^{*2}	$\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$	f^{*1}	f^{*2}	$\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$
1	0,034	0,0797	0,046	0,0797	0,2077	0,128 (max)	0,034	0,2077	0,174 (max)
2	0,0489	0,0838	0,081 (max)	0,0838	0,0283	0,072	0,0489	0,0283	0,153
3	0,1017	0,0965	0,075	0,0965	0,0957	0,072	0,1017	0,0957	0,147
4	0,1393	0,1002	0,036	0,1002	0,0957	0,067	0,1393	0,0957	0,103
5	0,1729	0,1335	0,003	0,1335	0,1175	0,051	0,1861	0,1175	0,035
6	0,1861	0,1632	0,026	0,1632	0,2091	0,097	0,1729	0,2091	0,071
7	0,3171	0,3431	0	0,3431	0,246	0	0,3171	0,246	0
χ^2	122,97 (в зоне значимости)			214,27 (в зоне значимости)			228,06 (в зоне значимости)		
Показатели площади ретикулофиброзной костной ткани									
Разряды	основная группа/группа сравнения			основная группа/контрольная группа			группа сравнения/контрольная группа		
	Частоты		Разность	Частоты		Разность	Частоты		Разность
	f^{*1}	f^{*2}	$\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$	f^{*1}	f^{*2}	$\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$	f^{*1}	f^{*2}	$\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$
1	0,1329	0,0855	0,047	0,0855	0,1008	0,015	0,1329	0,1008	0,032
2	0,1837	0,1145	0,117 (max)	0,1145	0,137	0,038	0,1837	0,137	0,079
3	0,237	0,3231	0,031	0,3231	0,1949	0,09	0,237	0,1949	0,121 (max)
4	0,1593	0,2337	0,044	0,2337	0,1702	0,154 (max)	0,1593	0,1702	0,11
5	0,1254	0,0808	0	0,0808	0,1708	0,064	0,1254	0,1708	0,064
6	0,0854	0,099	0,013	0,099	0,1334	0,03	0,0854	0,1334	0,017
7	0,0762	0,0633	0	0,0633	0,0929	0	0,0762	0,0929	0
χ^2	172,32 (в зоне значимости)			226,64 (в зоне значимости)			212,5 (в зоне значимости)		

При анализе распределения показателей площади пластинчатой костной ткани в контрольной, основной группе и группе сравнения на соответствие закону нормального распределения (критерий Колмогорова-Смирнова) для уровня статистической значимости $p < 0,05$, определили, что максимальная разность накопленных частотостей ($\sum f^{*1} - \sum f^{*2}$) показателей в основной группе и группе сравнения составила 0,081; в основной и контрольной группах – 0,128; в группе сравнения и контрольной группе – 0,174. В то же время, анализ распределения площади ретикулофиброзной костной ткани в контрольной, основной группе и

группе сравнения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова показал, что максимальная разность накопленных частотостей ($\sum f^*1 - \sum f^*2$) показателей в основной группе и группе сравнения составила 0,017; основной и контрольной группах – 0,154; группе сравнения и контрольной группе – 0,121. Таким образом, данные проведенного анализа распределения позволили сделать вывод о принадлежности ряда полученных показателей закону нормального распределения при уровне статистической значимости $p < 0,05$ (таблица 3.2).

При анализе динамики изменения площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в основной группе было отмечено достоверное снижение площади ретикулофиброзной костной ткани с 3 по 7 месяц исследования (с $1079794,0 \pm 42365,82$ мкм² до $211629,0 \pm 13728,68$ мкм²). Определение прогноза изменения площади ретикулофиброзной костной ткани в основной группе позволило выявить негативный тренд (отрицательное значение показателя $a \cdot x$) к снижению данного показателя, описывающийся уравнением $y = -40570x + 639689$ при величине достоверности аппроксимации 0,0725. В то же время в основной группе отмечалось достоверное увеличение площади пластинчатой костной ткани с 4 по 7 месяцы исследования – с $960934,13 \pm 51491,34$ до $3289167,84 \pm 260289,83$ мкм². Прогноз изменения площади пластинчатой костной ткани характеризовался позитивным трендом (положительное значение показателя $a \cdot x$) к увеличению показателя, описывающийся уравнением $y = 337626x + 18863$ при величине достоверности аппроксимации 0,6672 (рисунок 3.8).

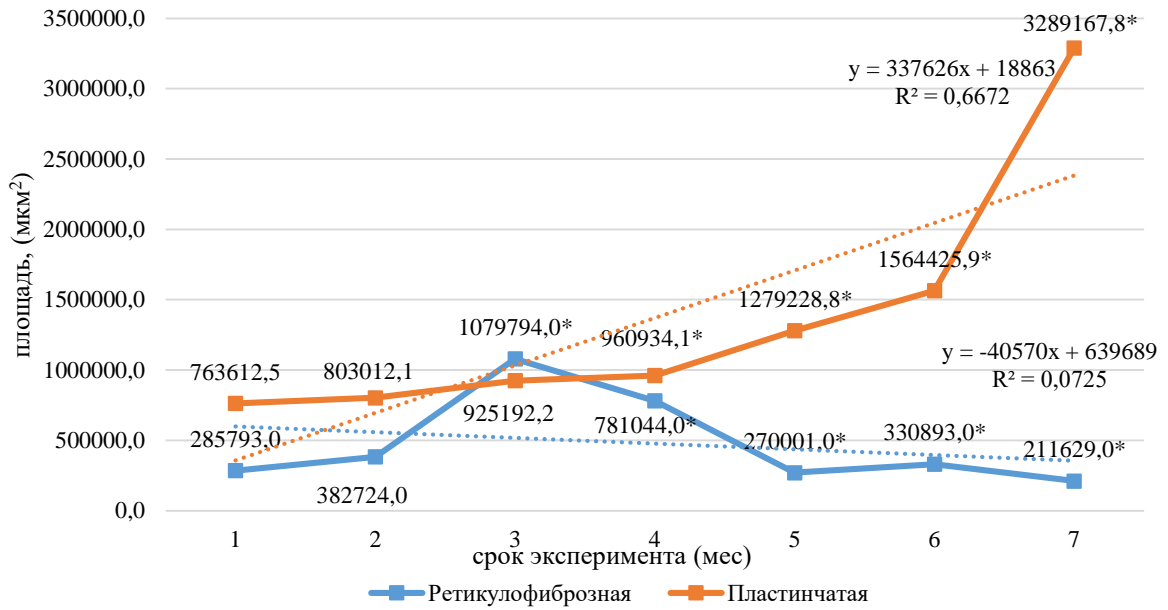


Рисунок 3.8 – Динамика изменения площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в основной группе (μм²) (обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$)

Анализ динамики изменения площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в группе сравнения показал достоверное снижение площади ретикулофиброзной костной ткани с 3 по 5 месяц исследования (с $1465405,00 \pm 120579,07$ мкм² до $775430,00 \pm 40941,69$ мкм²) и в 7 месяц эксперимента – до $471250,66 \pm 17089,29$ мкм². Определение прогноза изменения площади ретикулофиброзной костной ткани в основной группе позволило выявить негативный тренд (отрицательное значение показателя $a \cdot x$) к снижению данного показателя, описывающийся уравнением $y = -105625x + 1E+06$ при величине достоверности аппроксимации 0,4312. При анализе изменения площади пластинчатой костной ткани в группе сравнения отмечалось достоверное увеличение площади пластинчатой костной ткани с 4 по 7 месяцы исследования – с $422523,95 \pm 280936,21$ до $962100,00 \pm 152425,58$ мкм². Прогноз изменения площади пластинчатой костной ткани характеризовался позитивным трендом (положительное значение показателя $a \cdot x$) к увеличению показателя, описывающийся уравнением $y = 128056x - 78785$ при величине достоверности аппроксимации 0,8984 (рисунок 3.9).

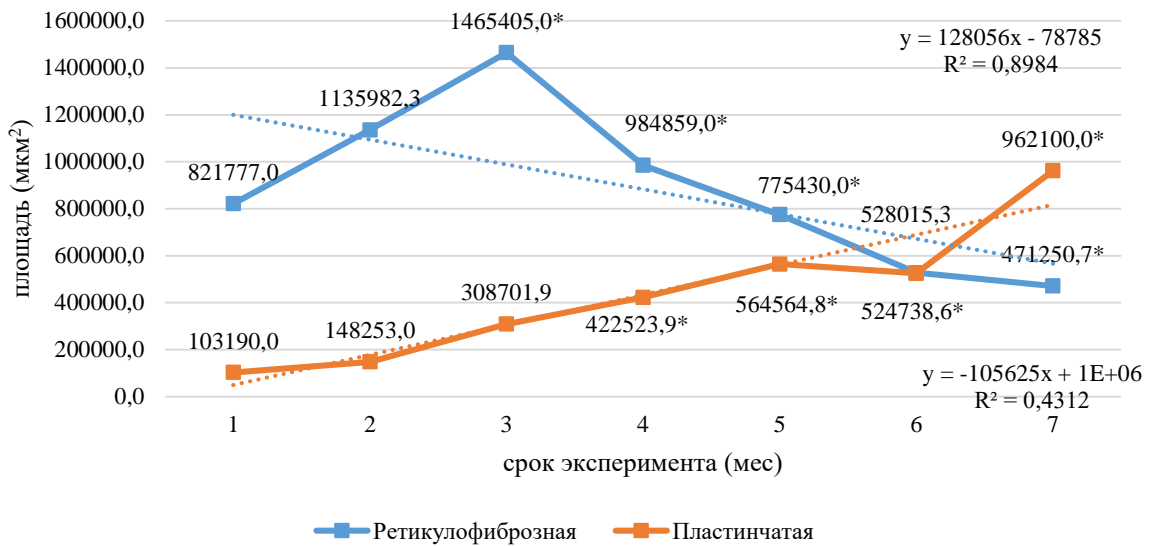


Рисунок 3.9 – Динамика изменения площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в группе сравнения (мкм²) (обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$)

При анализе динамики изменения площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в контрольной группе отмечалось достоверное снижение площади ретикулофиброзной костной ткани на 2 месяце эксперимента, составившее $843236,00 \pm 20013,34$ мкм² и в период с 4 по 7 месяц исследования, когда она снизилась с $1047277,00 \pm 42168,56$ мкм² до $571505,00 \pm 64676,87$ мкм². Определение прогноза изменения площади ретикулофиброзной костной ткани в основной группе позволило выявить негативный тренд (отрицательное значение показателя $a \cdot x$) к снижению данного показателя, описывающийся уравнением $y = -12120x + 927647$ при величине достоверности аппроксимации 0,0126. Кроме того, в контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение площади пластинчатой костной ткани с 4 по 7 месяцы исследования – с $378980,80 \pm 23895,98$ до $974325,92 \pm 54041,29$ мкм². Прогноз изменения площади пластинчатой костной ткани характеризовался позитивным трендом (положительное значение показателя $a \cdot x$) к увеличению показателя, описывающийся уравнением $y = 70510x + 283674$ при величине достоверности аппроксимации 0,237 (рисунок 3.10).

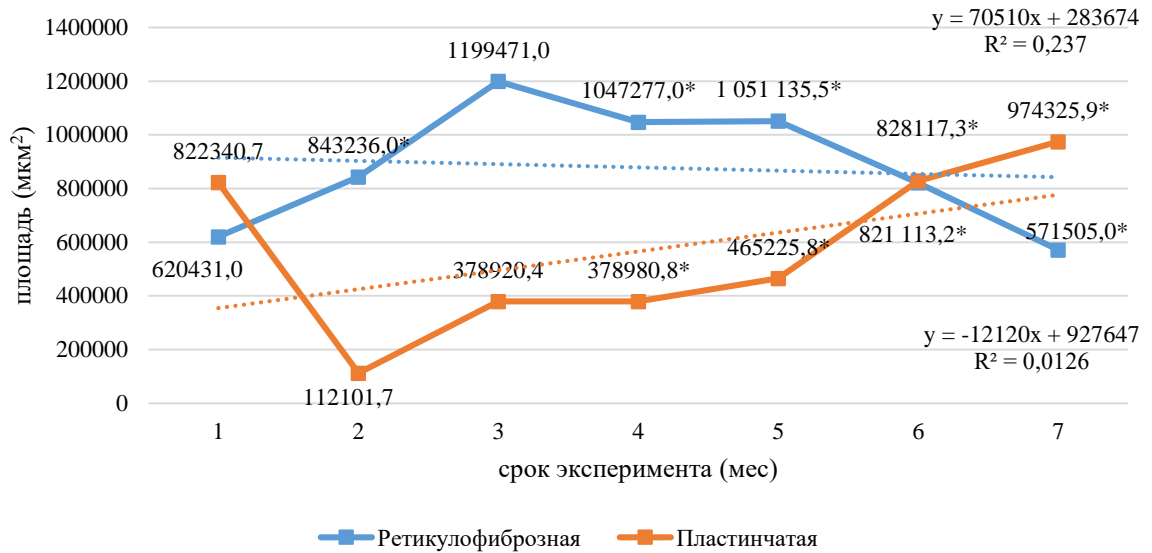


Рисунок 3.10 – Динамика изменения площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в контрольной группе (мкм²)
(обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$)

При анализе средней площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани во всех группах определили, что средняя площадь ретикулофиброзной ткани была достоверно ниже в основной группе, составив 477411,1 мкм²; средняя площадь пластинчатой костной ткани была достоверно выше также в основной группе и составила 1369367,6 мкм². Показатель средней площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в группе сравнения и контрольной группе достоверно не отличался (рисунок 3.11).

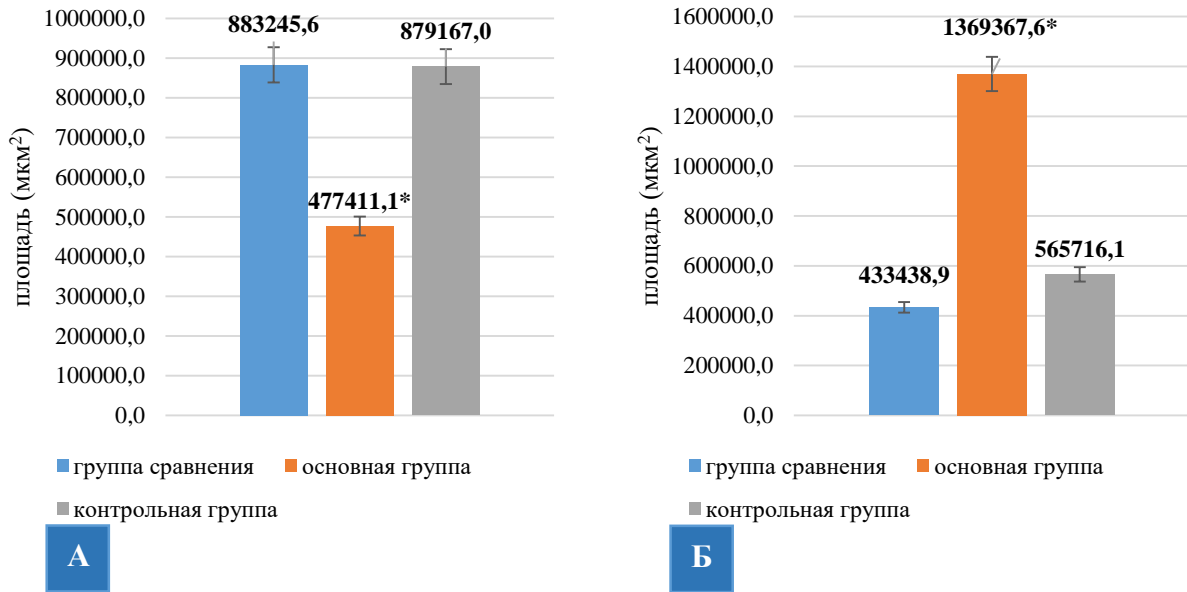


Рисунок 3.11 – Средняя площадь ретикулофиброзной (А) и пластинчатой (Б) костной ткани в основной группе, группе сравнения и контрольной группе (мкм²) (обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$)

Сводные данные по сравнению удельной площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани во всех группах в динамике представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Сравнение удельной площади ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани во всех группах в динамике

Ретикулофиброзная костная ткань (сравнение)						
мес яц	контроль		группа сравнения		опытная группа	
	Средняя площадь, мкм ²	р (контроль)	Средняя площадь, мкм ²	р (сравнения)	Средняя площадь, мкм ²	р (основная)
1	620431,00±44723,38	0,090	821777,00±29670,84	0,126	285793,00±13144,99	0,125
2	843236,00±20013,34*	0,015	1135982,30±38584,40	0,099	382724,00±37716,55	0,256
3	1199471,00±44029,59	0,256	1465405,00±120579,07*	0,030	1079794,00±42365,82*	0,048
4	1047277,00±42168,56*	0,019	984859,00±32816,34*	0,005	781044,00±29217,68*	0,003
5	1051135,52±42431,02*	0,002	775430,00±40941,69*	0,001	270001,00±17129,05*	0,001
6	821113,17±44141,98*	0,007	528015,28±18275,27	0,091	330893,00±24959,05*	0,049

7	571505,00±64676,87*	0,044	471250,66±17089,29*	0,040	211629,00±13728,68*	0,002
Пластинчатая костная ткань (сравнение)						
мес яц	контроль		группа сравнения		опытная группа	
	Средняя площадь, мкм ²	р (контроль)	Средняя площадь, мкм ²	р (сравнения)	Средняя площадь, мкм ²	р (основная)
1	822340,67±83824,35	0,072	103190,00±15796,60	0,126	763612,50±33490,83	0,367
2	112101,70±6016,25	0,138	148253,00±28385,67	0,352	803012,06±25775,17	0,167
3	378920,41±26898,48	0,999	308701,87±164179,97	0,732	925192,23±36879,24	0,581
4	378980,80±23895,98*	0,008	422523,95±280936,21*	0,040	960934,13±51491,34*	0,004
5	465225,81±14947,98*	0,002	564564,80±96307,43*	0,017	1279228,75±78210,22*	0,020
6	828117,30±92750,87*	0,019	524738,60±43013,28*	0,015	1564425,94±194878,78*	0,000
7	974325,92±54041,29*	0,015	962100,00±152425,58*	0,022	3289167,84±260289,83*	0,033

обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

При анализе изменения структуры костной ткани в основной группе в зависимости от сроков эксперимента определили, что в 1 месяц эксперимента доля ретикулофиброзной ткани составила 27,2 %, пластинчатой – 72,8 %, во 2 месяц – 32,3 % и 67,7 %, в 3 месяц – 53,9% и 46,1%, в 4 месяц – 44,8% и 55,2%; в 5 месяц – 17,4 % и 82,6 %, в 6 месяц – 17,5 % и 82,5 %, в 7 месяц – 6,0% и 94,0 % соответственно (рисунок 3.12).

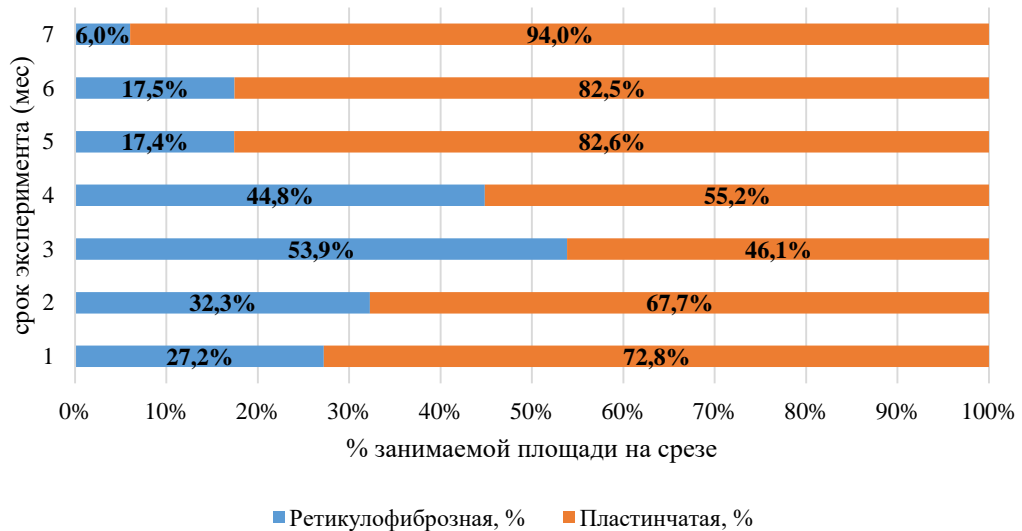


Рисунок 3.12 – Доля (%) занимаемой площади костной ткани на срезе в основной группе в зависимости от сроков эксперимента

Изменение структуры костной ткани в группе сравнения в зависимости от сроков эксперимента происходило следующим образом: в 1 месяц эксперимента доля ретикулофиброзной ткани составила 88,8 %, пластинчатой – 11,2 %, во 2 месяц – 88,5 % и 11,5 %, в 3 месяц – 82,6 % и 17,4 %, в 4 месяц – 30,0 % и 70,0 %; в 5 месяц – 57,9 % и 42,1 %, в 6 месяц – 50,2 % и 49,8 %, в 7 месяц – 32,9 % и 67,1 % соответственно (рисунок 3.13).

Анализ изменения структуры костной ткани в контрольной группе в зависимости от сроков эксперимента показал, что в 1 месяц эксперимента доля ретикулофиброзной ткани составила 43,0 %, пластинчатой – 57,0 %, во 2 месяц – 88,3 % и 11,7 %, в 3 месяц – 76,0 % и 24,0 %, в 4 месяц – 73,4 % и 26,6 %; в 5 месяц – 69,3 % и 30,7 %, в 6 месяц – 49,8 % и 50,2 %, в 7 месяц – 37,0 % и 63,0 % соответственно (рисунок 3.14).

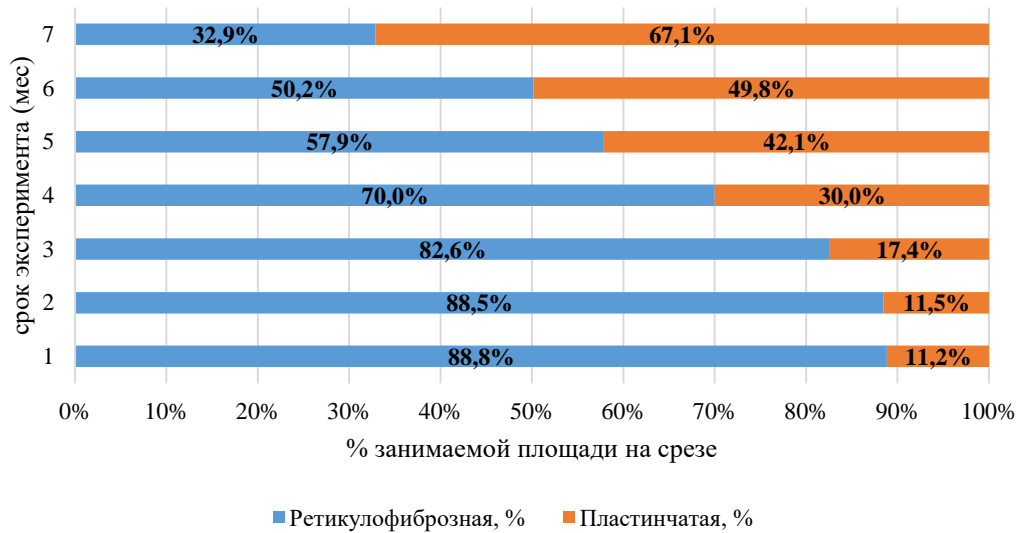


Рисунок 3.13 – Доля (%) занимаемой площади костной ткани на срезе в группе сравнения в зависимости от сроков эксперимента

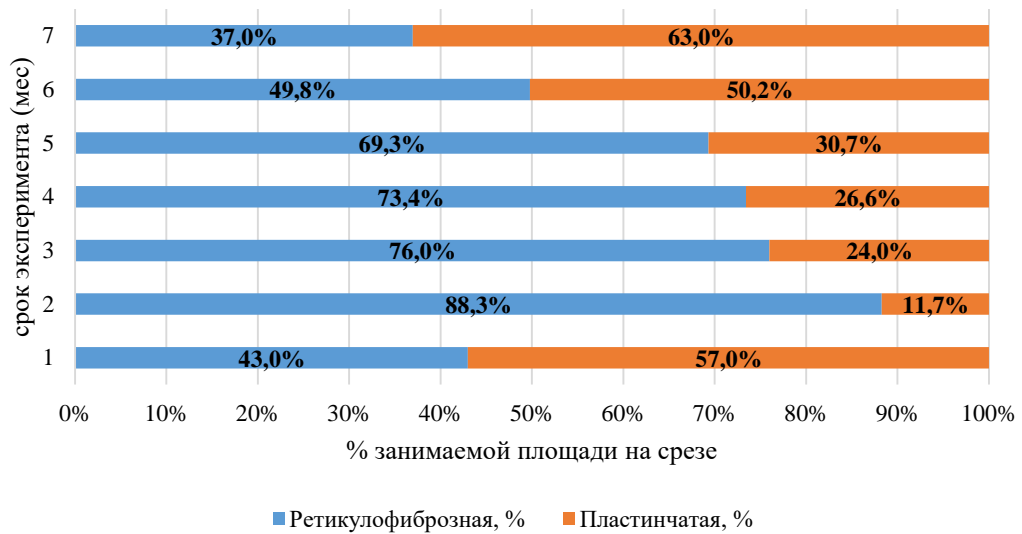


Рисунок 3.14 – Доля (%) занимаемой площади костной ткани на срезе в контрольной группе в зависимости от сроков эксперимента

Для оценки разностей показателя доли ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в основной группе, группе сравнения и контрольной группе использовали анализ с подсчетом критерия Краскела-Уоллиса с подсчетом критерия χ^2 Пирсона. Так как количество выборок в одной группе (k) оказалось ≤ 3 , а число наблюдений (n) в группах не превышало 8, аппроксимация Имана-

Давенпорта не применялась. Уровень значимости показателя (α) приняли равным 0,05. После проведения ранжирования показателей и назначения каждому показателю соответствующего ранга оценивали сумму рангов в каждой группе. Верхнее критическое значение χ^2 -распределения (χ^2) составило 5,991464547. Н-критерий Краскела-Уоллиса для показателя доли ретикулофиброзной ткани составил 12,0364; для показателя доли пластинчатой костной ткани – 9,59941. Значение $\chi^2_{0,05}$ для уровня статистической значимости $p \leq 0,05$ составляет 14,067, значение $\chi^2_{0,01}$ – для уровня статистической значимости $p \leq 0,01$ – 18,475, следовательно, показатель доли как ретикулофиброзной, так и пластинчатой костной ткани находятся в зоне значимости (таблицы 3.4, 3.5).

Таблица 3.4 – Анализ разностей показателя доли ретикулофиброзной костной ткани в основной группе, группе сравнения и контрольной группе (критерий Краскела-Уоллиса)

месяц	основная группа	ранг (основная)	группа сравнения	ранг (сравнения)	контрольная группа	ранг (контроль)
1	0,27	4	0,89	21	0,43	8
2	0,32	5	0,88	19,5	0,88	19,5
3	0,54	12	0,83	18	0,76	17
4	0,45	9	0,70	15	0,73	16
5	0,17	2,5	0,58	13	0,69	14
6	0,17	2,5	0,50	10,5	0,50	10,5
7	0,06	1	0,33	6	0,37	7
T'	T=	36	T=	103	T=	92
количество исследований					c	3
уровень значимости					α	0,05*
верхнее критическое значение χ^2 -распределения					χ^2	5,991464547
Н-статистика					H	12,0364
вероятность					p(H)	0,002434047

обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Таблица 3.5 – Анализ разностей показателя доли пластинчатой костной ткани в основной группе, группе сравнения и контрольной группе (критерий Краскела-Уоллиса)

месяц	основная группа	ранг (основная)	группа сравнения	ранг (сравнения)	контрольная группа	ранг (контроль)
1	0,73	18	0,11	1	0,57	14
2	0,68	17	0,12	2,5	0,12	2,5
3	0,46	10	0,17	4	0,24	5
4	0,55	13	0,30	7	0,27	6
5	0,83	19,5	0,42	9	0,31	8
6	0,83	19,5	0,50	11,5	0,50	11,5
7	0,94	21	0,67	16	0,63	15
T'	T =	118	T =	51	T =	62
количество исследований					c	3
уровень значимости					α	0,05
верхнее критическое значение χ^2 -распределения					χ^2	5,991464547
H-статистика					H	9,59941
вероятность					p(H)	0,008232175

обозначения: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Таким образом, анализ оценки разностей показателя доли ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в основной группе, группе сравнения и контрольной группе показал достоверные различия во всех группах. Установлено, что жевательные нагрузки в сроки 1-2 месяца не способны существенным образом улучшить качественные характеристики регенерата, а изменение количества отдельных клеточных элементов в процессе ремоделирования костной ткани в основной группе (с нагрузкой) и группе сравнения (в статике) при периимплантите, носит статистически недостоверный характер ($p > 0,05$). Для основной группы исследования наиболее характерным оказался прирост числа сосудов микроциркуляторного русла и клеток остеобластической дифференцировки в срок от 4 до 5 месяцев после начала экспериментального исследования, подтверждая ведущее значение сосудистого компонента ремоделирования.

Ведущую роль в активации физиологического ремоделирующего гистиона кости челюсти и ИРРК функциональные нагрузки играют в срок 3 и 7 месяцев, что

проявляется в опережающем по скорости и объему темпе формирования молодой ретикулофиброзной ($T_{пр}=+182,1\%$ к концу 3 месяца) и пластинчатой ($T_{пр}=+110,2\%$ к концу 7 месяца) ткани вокруг дентального имплантата, с качественной перестройкой кости на 4-5 месяце, когда вместе с появлением остеонов ретикулофиброзная ткань практически перестает развиваться и повсеместно заменяется пластинчатыми элементами, что может быть связано с ингибированием остеокластов в областях высоких нагрузок, в то время как отложение остеоидов и минерализация остеобластами не зависят от величины и знака деформации кости.

Резюме

Полученные результаты позволяют пересмотреть некоторые подходы в отношении ранних функциональных нагрузок на дентальные имплантаты, особенно после ремоделирования челюстной кости с использованием костнозамещающих препаратов в условиях воспаления периимплантных тканей. Очевидно, что процесс формирования регенеративного комплекса кость-имплантат начинается сразу после проведенного оперативного вмешательства вне зависимости от сроков введения дентального имплантата в прикус, однако, в период от 3 до 7 месяцев функциональные нагрузки наиболее эффективно способствуют стимулированию полноценного остеогенеза, что необходимо учитывать при изготовлении ортопедических конструкций и протезировании.

Для более точного понимания причинно-следственных связей механизмов возникновения и развития ПМ и периимплантита проведена морфометрическая оценка распределения показателей клеточного и ферментного ассоциума микроциркуляторного русла десны у пациентов с ПМ и периимплантитом, чему посвящена следующая глава исследования.

ГЛАВА 4

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ФЕРМЕНТНОГО АССОРЦИУМА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ДЕСНЫ ПРИ ПЕРИИМПЛАНТНОМ МУКОЗИТЕ И ПЕРИИМПЛАНТИТЕ

4.1. Гистологическая оценка стромы десны в норме, при периимплантном мукозите и периимплантите

Гистологическое исследование десны при ПМ и периимплантите выявило однонаправленные изменения как в эпителии, так и в подлежащей строме, характерные для этих воспалительных процессов. При визуальной оценке подвижного клеточного состава в микропрепаратах при ПМ отмечается большое количество клеток соединительной ткани (рисунок 4.1 – а), при периимплантите отмечено формирование стаза в сосудах микроциркуляторного русла (рисунок 4.1 – б). Исследование биоптатов десны с ПМ показало наличие инфильтрации лимфоцитами и гистиоцитами-макрофагами в эпителиальной ткани свободной и прикрепленной частях десны, а также в области десневых сосочков.

Кроме того, при ПМ отмечалось наличие большого количества зрелых фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки десны. Содержание малодифференцированных и дефинитивных форм фибробластов оказалось незначительным.

При исследовании прикрепленной части десны, в норме прочно срастающейся с надкостницей альвеолярной кости, при периимплантите многослойный плоский эпителий в значительной степени инфильтрирован клетками лейкоцитарного происхождения – нейтрофилами, лейкоцитами и макрофагами. Клетки эпителиального прикрепления не визуализируются. Подобная картина наблюдается и в эпителии свободной части десны, однако

степень лейкоцитарной инфильтрации тканей, формирующих десневую бороздку, здесь значительно ниже.

Плотная неоформленная соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки десны при периимплантите содержит значительное количество гистиоцитов и лимфоцитов, миграцию которых в эту область из кровеносного русла обеспечивает, в том числе, и развитие декомпенсации с формированием стаза.

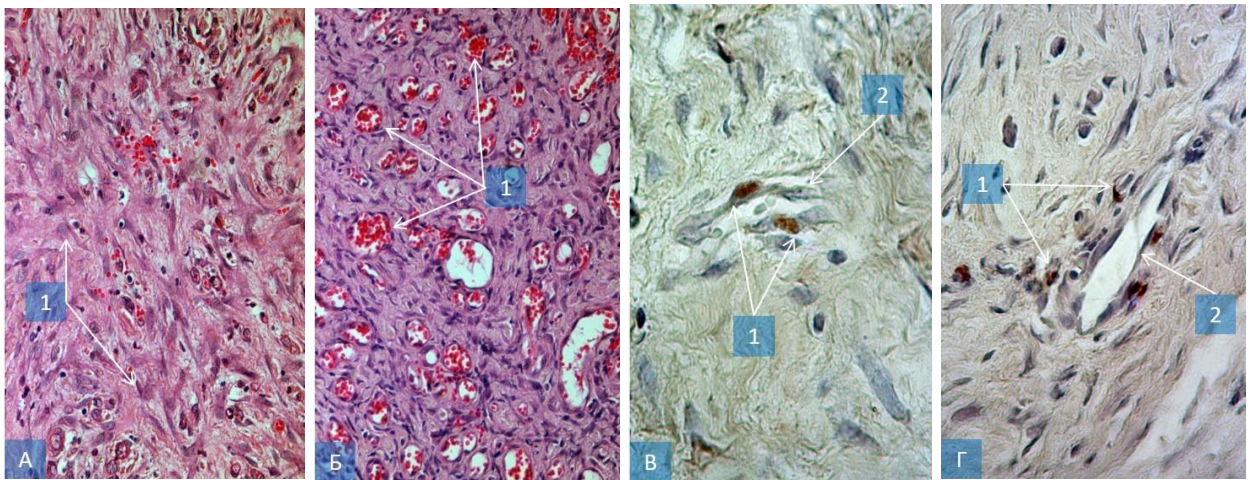


Рисунок 4.1 – Биоптат десны при ПМ (а, в) и периимплантите (б, г). а – пролиферация фибробластов (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400; б – стаз сосудов микроциркуляторного русла (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400; в – Ki-67⁺ клетки (1) в стенке кровеносного сосуда (2). ИГХ реакция на Ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 1000; г – накопление CD34⁺ клеток (1) около кровеносных сосудов (2). ИГХ реакция на CD34. Продукт реакции коричневого цвета. Увеличение 400

Выявить какие-либо гистохимические критерии, позволяющие более четко характеризовать эти две формы поражения периимплантных тканей не удалось (рисунок 4.1 – в, г).

4.2. Морфометрическая оценка распределения показателей клеточного и ферментного ассортимента микроциркуляторного русла десны при периимплантном мукозите и периимплантите

При морфометрическом анализе количества клеток стромы десны отмечено, что общее количество лимфоцитов и макрофагов значительно превалировало над размером совокупности плазмоциты-гранулоциты.

В препаратах здоровой десны среди агранулярных лейкоцитов наиболее часто встречались лимфоциты – 9 (57,6%) и макрофаги – 5 (32,0%). Количество гранулярных клеток и плазмоцитов в исследуемых препаратах десны в норме оказалось незначительным – палочкоядерных нейтрофилов – 0,12 (0,8%), эозинофилов – 0,15 (1,0%), тучных клеток – 0,83 (5,3%), плазматических клеток – 0,53 (3,4%) (рисунок 4.2 – А, Б).

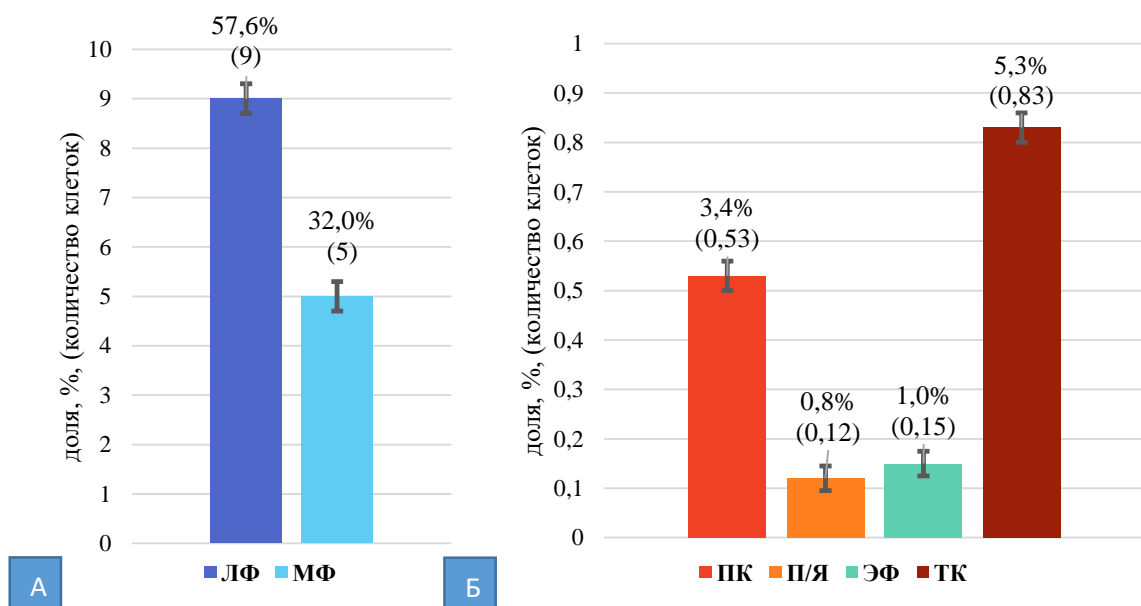


Рисунок 4.2 – Количество агранулоцитов (А), гранулоцитов и плазмоцитов (Б) клеток стромы* десны в норме (* обозначения: клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ПК – плазматические клетки, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ЭФ – эозинофилы, ТК – тучные клетки)

Изучение спектрофотометрической активности коферментов и гидролитических ферментов в сосудах микроциркуляторного русла десны в норме показало, что наибольшей активностью среди них обладала щелочная фосфатаза, составившая 62 единицы оптической плотности (42,5%). Оптическая плотность никотинамидадениндинуклеотида (НАД) составила 29 единиц (19,9%), никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) – 17 единиц (11,6%). Оптическая плотность аденозинтрифосфатазы (АТФ) и кислой фосфатазы оказалась одинаковой, составив 19 единиц оптической плотности (13,0%) в обоих случаях (рисунок 4.3).

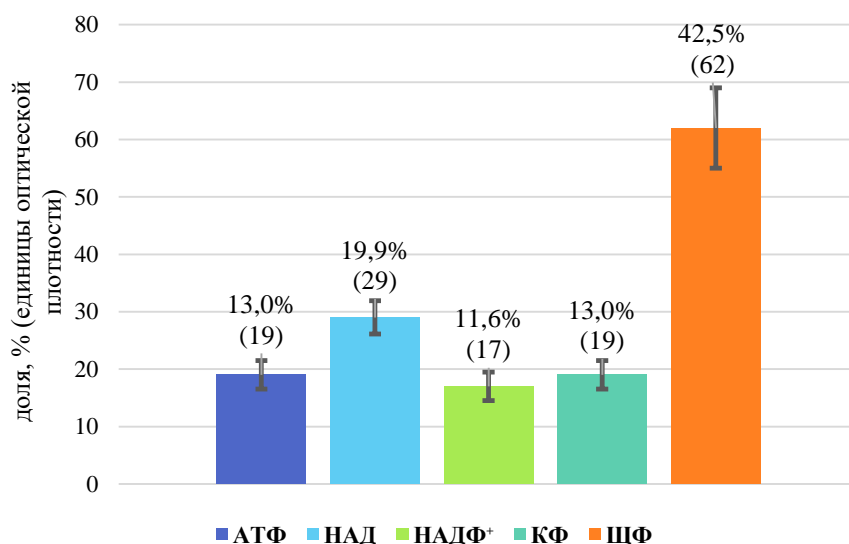


Рисунок 4.3 – Активность ферментов* в сосудах микроциркуляторного русла десны в норме (обозначения: *ферменты: АТФ – аденозинтрифосфатаза, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза), в единицах оптической плотности)

Совокупность агранулярных лейкоцитов, инфильтрировавших строму десны в препаратах, полученных от пациентов с ПМ, также была в основном представлена лимфоцитами – 10 (59,7%) и макрофагами – 4 (23,9%). Тучные клетки были представлены в количестве 1,09 (6,5%), палочкоядерные нейтрофилы – 0,93 (5,5%), плазмоциты – 0,48 (2,9%), эозинофилы – 0,26 (1,6%) (рисунок 4.4 – А, Б).

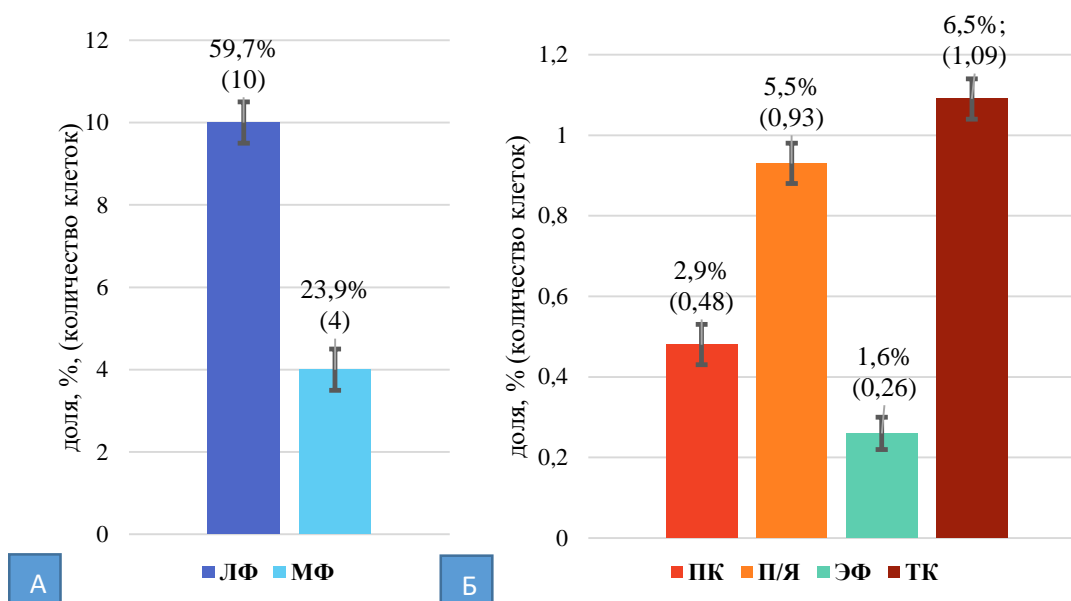


Рисунок 4.4 – Количество агранулоцитов (А), гранулоцитов и плазмоцитов (Б) клеток стромы* десны при ПМ (* обозначения: клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ПК – плазматические клетки, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ЭФ – эозинофилы, ТК – тучные клетки)

При ПМ в ферментативном ряду микроциркуляторного русла собственной пластинки слизистой оболочки наибольшая активность, согласно результатам измерения оптической плотности, наблюдалась у щелочной фосфатазы и НАД – 55 (40,1%) и 30 (21,9%) оптических единиц соответственно. Активность НАДФ⁺ составила 20 (14,6%), АТФ-азы – 17 (12,4%), а кислой фосфатазы – 15 оптических единиц (10,9%) (рисунок 4.5).

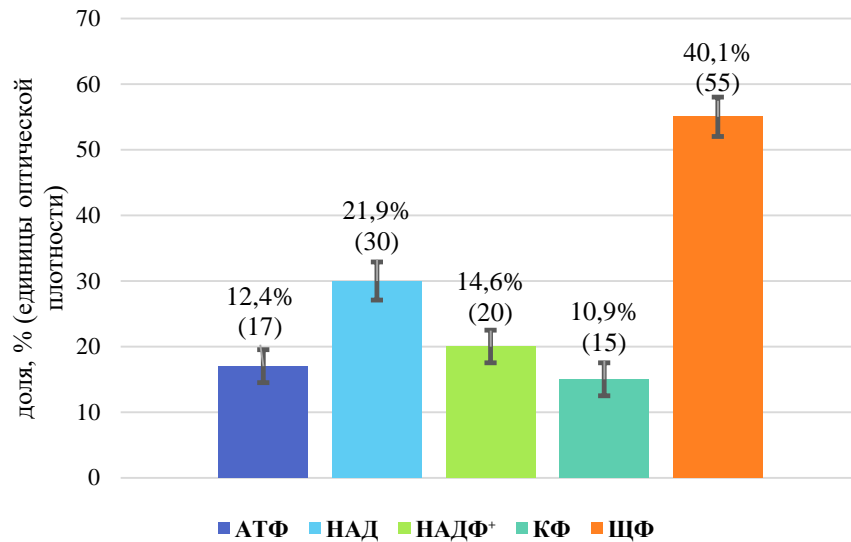


Рисунок 4.5 – Активность ферментов* в сосудах микроциркуляторного русла десны при ПМ (обозначения: *ферменты: АТФ – аденозинтрифосфатаза, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза), в единицах оптической плотности)

Клеточный пул, инфильтрирующий строму десны при периимплантите, был несколько больше, чем в норме и при ПМ и представлен в большей степени лимфоцитами – 17 (48,7%) и макрофагами – 16 (45,8%). Абсолютное количество тучных клеток у пациентов данной группы также оказалось выше, составив 0,95 (2,7%), палочкоядерных нейтрофилов – 0,45 (1,3%). Плазмоцитов, лежащих в эпителии и соединительной ткани десны обнаружили в количестве 0,32 (0,9%), а эозинофилов – 0,2 (0,6%) (рисунок 4.6 – А, Б).

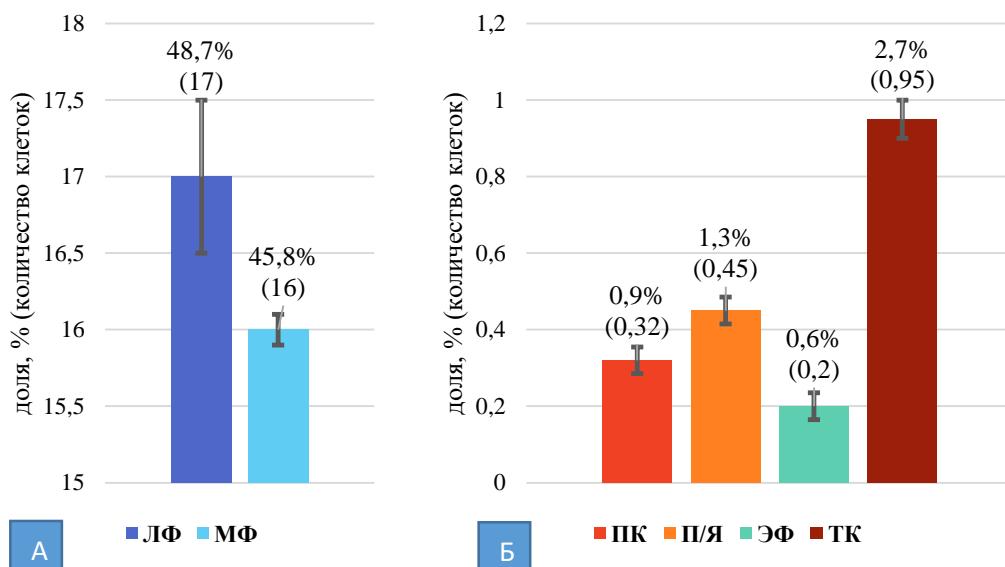


Рисунок 4.6 – Количество агранулоцитов (А), гранулоцитов и плазмоцитов (Б) клеток стромы* десны при периимплантите (* обозначения: клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ПК – плазматические клетки, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ЭФ – эозинофилы, ТК – тучные клетки)

Изучение активности ферментов в капиллярах плотной неоформленной соединительной ткани собственной пластинки десны при помощи спектрофотометрии показало, что наибольшей активностью среди гидролитических ферментов и коферментов у пациентов с периимплантитом, также обладала щелочная фосфатаза – 48 единиц оптической плотности (38,6%) и НАД – 28,5 (22,9%). Активность НАДФ⁺ составила 19 (15,3%), кислой фосфатазы – 15 (12,0%), а АТФ-азы – 14 (11,2%) (рисунок 4.7).

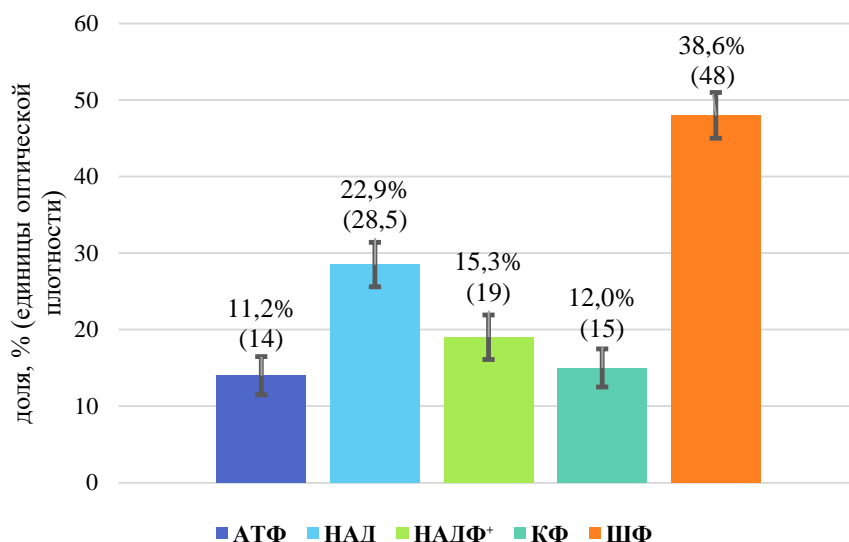


Рисунок 4.7 – Активность ферментов* в сосудах микроциркуляторного русла десны при периимплантите (обозначения: *ферменты: АТФ – аденозинтрифосфатаза, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза), в единицах оптической плотности)

Таким образом, как клеточный пул, так и активность ферментов микроциркуляторного русла, имея определенные различия при разных патологических состояниях, в целом имеет сопоставимые значения в пределах небольшого интервала. Гораздо больший интерес в исследовании клеточного состава и ферментативной активности наблюдается при межгрупповом сравнении их по основным показателям, вследствие того, что эти данные отражают динамику изменения состояния слизистой полости рта на фоне воспаления разной степени тяжести [131,196].

При сравнении соотношения агранулоцитов стромы десны в норме, при ПМ и периимплантите, достоверные различия наблюдались в зависимости количества лимфоцитов и гистиоцитов-макрофагов между препаратами, полученными от здоровых пациентов и пациентов с периимплантитом ($p = 0,04$, $p < 0,05$) и в сравнении препаратов, полученных от пациентов с ПМ и периимплантитом ($p = 0,04$, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание взаимосвязь изменения объемного количества лимфоцитов и макрофагов с усугублением воспалительного процесса

от нормы к экссудативной и пролиферативной форме без деструктивного компонента (ПМ) и к форме воспаления, осложненного развитием деструкции тканей (периимплантит) – 2/3 к 1/3 в норме, 5/7 к 2/7 при ПМ и 1/2 к 1/2 при периимплантите (рисунок 4.8).

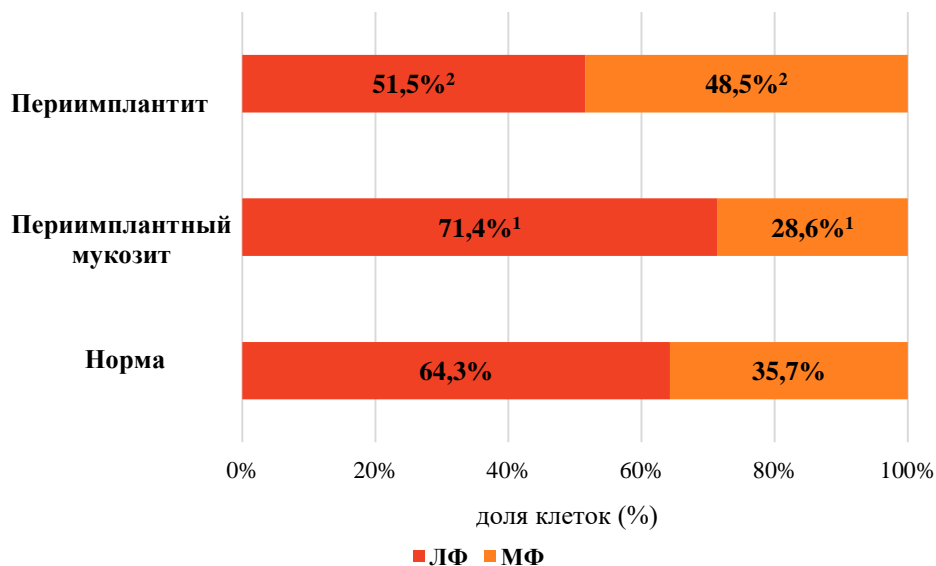


Рисунок 4.8 – Соотношение количества агранулоцитов стромы* десны в норме, при ПМ и периимплантите (* обозначения: клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

Сравнение соотношения количества гранулоцитов и плазмоцитов стромы десны в норме, при ПМ и периимплантите показало достоверную разницу между соотношением данных показателей при ПМ и периимплантите ($p = 0,05$, $p \leq 0,05$). При этом обращает на себя внимание снижение содержание плазмоцитов и тучных клеток в строме десны при воспалении и повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с нормой. Объемное содержание плазматических клеток и тучных клеток в микропрепаратах, полученных от здоровых пациентов, составляло 1/2 и 1/3 соответственно. Доля палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов в данных препаратах в совокупности не превышала 1/6.

В микропрепаратах, полученных от пациентов с ПМ, соотношение плазматических клеток, палочкоядерных нейтрофилов и тучных клеток составляло 1/6, 1/3 и 1/2 соответственно. Доля эозинофилов не превышала 1/12.

Картина долевых отношений в клеточном взаимодействии при периимплантите была представлена плазмоцитами – 1/6, палочкоядерными нейтрофилами – 1/4, эозинофилами – 1/9 и тучными клетками – 1/2 (рисунок 4.9).

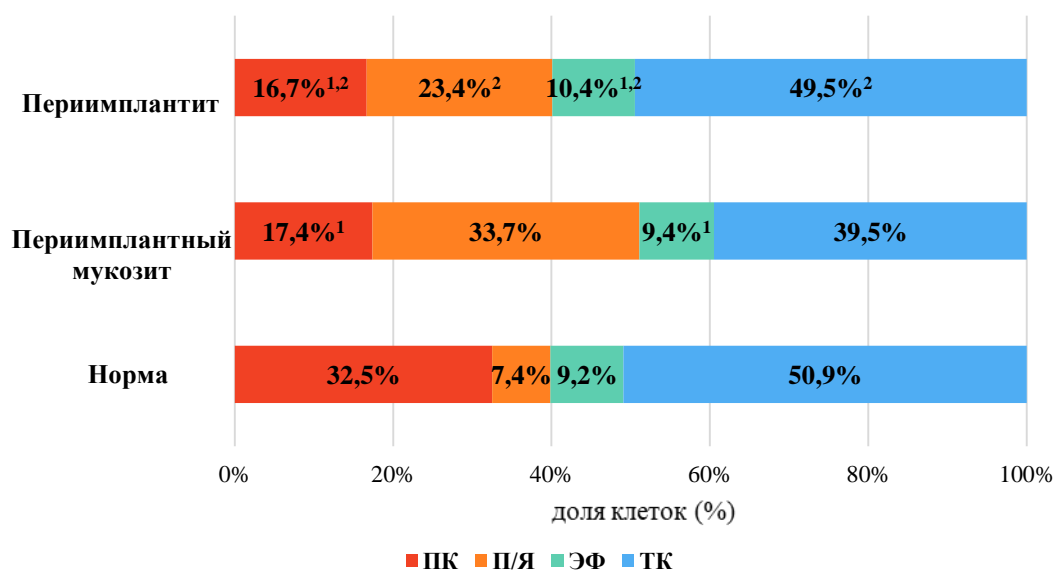


Рисунок 4.9 – Соотношение количества гранулоцитов и плазмоцитов стромы* десны в норме, при ПМ и периимплантите (* обозначения: клетки стромы: ПК – плазматические клетки, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ЭФ – эозинофилы, ТК – тучные клетки; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

При проведении сравнительного анализа активности коферментов и гидролитических ферментов в микроциркуляторном русле десны в норме, при ПМ и периимплантите, было обнаружено отсутствие достоверных различий между данными показателями (рисунок 4.10).

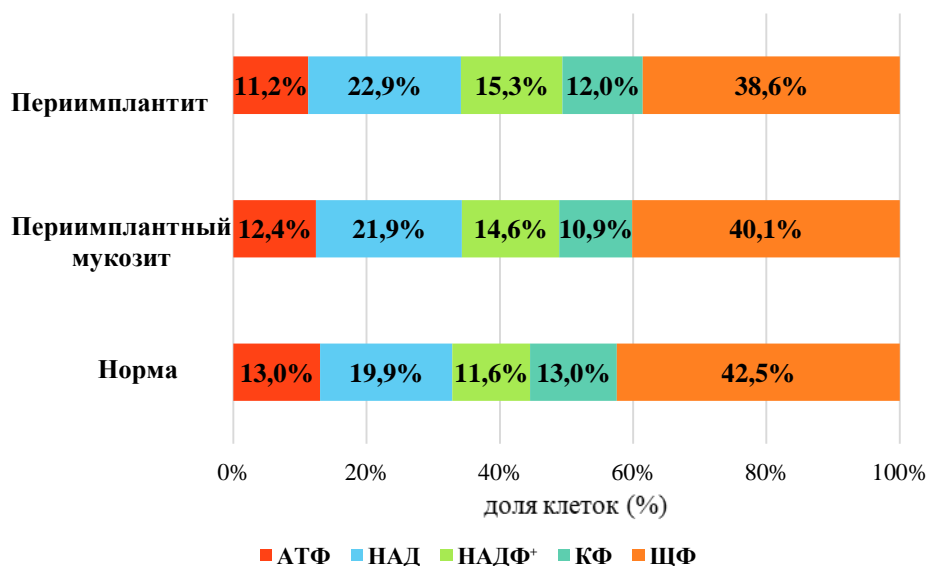


Рисунок 4.10 – Соотношение активности ферментов* в сосудах микроциркуляторного русла десны в норме, при ПМ и периимплантите (обозначения: *ферменты: АТФ – аденозинтрифосфатаза, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза), в единицах оптической плотности)

В микропрепаратах здоровой десны и при ПМ доля активности АТФ-азы оказалась равной и составила $1/8$, при периимплантите данный показатель был незначительно ниже – $1/9$. Доля активности НАД при ПМ и периимплантите также оказалась сопоставимой, составив $2/9$ от общей активности в обоих случаях. В норме этот показатель имел сопоставимое значение, равное $1/5$. Доля активности НАДФ⁺ также была одинаковой в препаратах, полученных от пациентов с ПМ и периимплантитом, и составила $1/7$ в обеих группах. В препаратах здоровой десны данный показатель составил $1/9$ от всей ферментативной активности. Одинаковая доля ферментативной активности, составившая $1/8$ от всех значений, наблюдалась при оценке активности кислой фосфатазы в препаратах здоровых пациентов и пациентов с периимплантитом, при ПМ данный показатель составил $1/9$. Наибольшая активность щелочной фосфатазы наблюдалась в ферментативном комплексе здоровых пациентов – $3/7$ от значений всех показателей. У пациентов,

страдающих ПМ и периимплантитом, данный показатель был одинаковым, и составил по 2/5 от общей активности ферментов при данных патологиях.

Изучение клеточного состава стромы десны в норме, при ПМ и периимплантите и анализ линий тренда изменения данных показателей обнаружил, что количество лимфоцитов с увеличением степени тяжести воспаления (в ряду от нормы до периимплантита) имеет положительную тенденцию к постоянному неуклонному увеличению с линией тренда, описываемой уравнением $y = 4x + 4$. Анализ показателей динамического ряда показал, что темп роста количества лимфоцитов от показателя здоровой десны до показателя при ПМ составил 11,1% при значении 1% прироста, равном 0,1, а от показателя при ПМ к периимплантиту – 70,0% (значение 1% прироста – 0,1). Повышение содержания лимфоцитов в тканях десны при ПМ и периимплантите, по сравнению с нормой, отражает их вовлеченность в процесс воспаления с формированием адекватного иммунного ответа. Также отмечается закономерное изменение количества макрофагов-гистиоцитов в строме десны (линия тренда имеет вид $y = 5,5x - 2,6667$). Анализ динамического ряда от показателей здоровой десны до показателей при ПМ и периимплантите имел значения темпа снижения -20% (значение 1% прироста – 0,1), а темпа прироста – 300 % (1% прироста равен 0,1) соответственно. Снижение количества гистиоцитов в микропрепаратах, полученных от пациентов с ПМ по сравнению с нормой свидетельствует о их закономерной гибели в результате воспаления, а увеличение их количества при периимплантите – о формировании очага хронического воспаления и появлении нового пула воспалительных макрофагов системы мононуклеарных фагоцитов (рисунок 4.11).

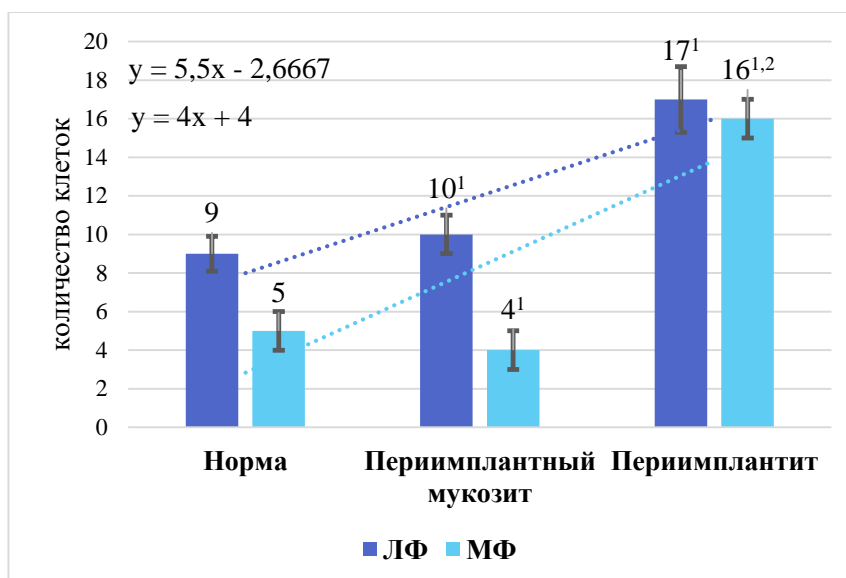


Рисунок 4.11 – Количество агранулоцитов стромы* десны в норме, при ПМ и периимплантите (* обозначения: клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

Анализ показателей роста количества плазмоцитов в ряду норма → ПМ → периимплантит обнаружил, что темп снижения количества был равен -9,4% и -33,3% соответственно. Значение 1% прироста в обоих случаях оказалось незначительным. Снижение содержания плазматических клеток (линия тренда имеет вид $y = -0,105x + 0,6533$) в комплексе с увеличением числа лимфоцитов в целом, свидетельствует о замедлении дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки вследствие уменьшения, в том числе, и количества Т-хелперов с развитием и усугублением воспаления. Таким образом, лимфоцитарный пул при усилении воспаления, изменяется, и значительная часть данных клеток представлена В- и Т-лимфоцитами, за исключением Т-хелперов, что подтверждается другими исследователями [208]. Такое изменение соотношений субпопуляций лимфоцитов приводит к ухудшению их цензорной функции и последующему уменьшению скорости синтеза и секреции иммуноглобулинов, проявляющемуся снижением иммунологического гомеостаза в данных тканях [203].

Темп роста значений динамического ряда количества тучных клеток между показателями в норме и при ПМ был равен 31,3%, а темп снижения между данными показателями оказался равен -12,8%. Значения 1% прироста в обоих случаях оказались незначимыми.

Изменение содержания тучных клеток в строме десны (линия тренда имеет вид $y = 0,06x + 0,8367$) – увеличение их содержания при ПМ и незначительное снижение при периимплантите в сравнении с нормой, отражает наличие антигенного воздействия и свидетельствует о изменении реактивности тканей, проявляющейся в стимуляции про- и противовоспалительных механизмов при инфильтративном и пролиферативном воспалении и снижении этих механизмов при воспалении, сопровождающемся разрушением тканей.

При анализе численности эозинофилов в норме, при ПМ и периимплантите отмечается увеличение их количества при развитии воспаления – как при ПМ, так и при периимплантите (линия тренда описывается уравнением $y = 0,025x + 0,1533$). Анализ показателей динамического ряда с усугублением течения воспаления (от нормы к периимплантиту) показал следующие результаты: значение показателя динамики от нормы к ПМ составляло темп роста, равный 31,3%, от ПМ к периимплантиту наблюдался темп снижения, равный -12,8%. Значения 1% прироста в обоих случаях были незначимыми. Однако, следует отметить, что на фоне хронического воспаления с деструктивным компонентом, характерного для периимплантита, количество эозинофилов незначительно снижается. Взаимосвязь изменения количества эозинофилов и тучных клеток закономерно отражает изменение выработки последними эозинофильного хемотаксического фактора и последующего изменения микроокружения клеток стромы десны при развитии патологии.

Значение темпа роста количества палочкоядерных нейтрофилов при анализе динамического ряда от показателя, наблюдающегося в норме к показателю при ПМ, оказалось равно 67,5%, в динамике изменения данного показателя от ПМ к периимплантиту, темп снижения составил -12,8%. Значения 1% прироста на данные показатели не влияли. Перечисленные аспекты изменения клеточного

состава укладываются в картину повышения количества содержания палочкоядерных нейтрофилов (линия тренда описывается уравнением $y = 0,165x + 0,17$) и усиления фагоцитарной активности в тканях при ПМ.

Кроме того, палочкоядерный нейтрофил, как и любой представитель полиморфноядерных гранулоцитов, обладает способностью к существованию в анаэробных условиях, в том числе и на фоне развития стаза в микроциркуляторном русле, что объясняет наличие этих клеток в очаге хронического воспаления при периимплантите. Несмотря на это, численность палочкоядерных нейтрофилов в строме десны в препаратах при периимплантите значительно ниже их численности при ПМ, что свидетельствует о менее состоятельной бактерицидной защите в тканях с хронизацией воспаления (рисунок 4.12).

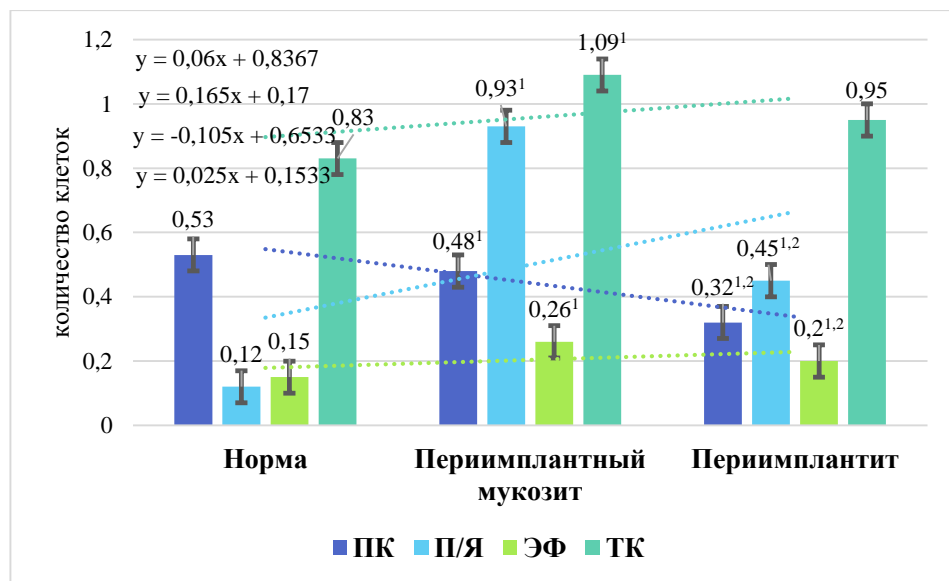


Рисунок 4.12 – Количество гранулоцитов и плазмоцитов стромы* десны в норме, при ПМ и периимплантите (* обозначения: клетки стромы: ПК – плазматические клетки, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ЭФ – эозинофилы, ТК – тучные клетки; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

Таким образом, инфильтративные воспалительные изменения в строме десны при ПМ характеризуются увеличением числа зернистых лейкоцитов и снижением числа плазматических клеток, что обеспечивает усиление клеточного иммунитета

на фоне снижения гуморального иммунитета. При развитии хронического воспаления с деструктивным компонентом, характерным для периимплантита, отмечается увеличение числа агранулоцитов, а также уменьшение количества зернистых лейкоцитов и плазмоцитов по сравнению с данными показателями при ПМ, что отражает снижение реактивности тканей при хронизации воспаления.

При сравнительной характеристике состояния метаболических процессов по показателям средних величин в сосудах некоторая динамика наблюдалась также при анализе коферментов и гидролитических ферментов.

Активность аденозинтрифосфатазы в сосудах микроциркуляторного русла в норме, при ПМ и периимплантите имела достоверную тенденцию к снижению, линия тренда которого описывается уравнением $y = -2,5x + 21,667$. Анализ динамических рядов также показал стабильный темп снижения активности АТФ-азы – на -10,5% от нормы к ПМ и -17,6% от ПМ к периимплантиту. Значение 1% прироста в обоих случаях оказалось значительным и составило 0,3. Данный фермент, отвечающий за ионный гомеостаз – постоянство содержания ионов Na^+ и K^+ внутри и снаружи клетки, также является маркером пролиферативной активности клеток и синтеза ими нуклеотидов и белков. Таким образом, снижение активности АТФ-азы в капиллярах десны при ПМ и периимплантите свидетельствует о закономерном снижении синтеза белка, в том числе иммуноглобулинов, клетками-эффекторами в области воспаления.

Анализ активности коферментов энергетического метаболизма никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ^+) не показал значительного изменения этих показателей при увеличении тяжести повреждения периимплантных тканей от нормы к ПМ и периимплантиту. Темп роста НАД от нормы к ПМ составил 3,4% (значение 1% прироста – 0,1), от ПМ к периимплантиту – -5% (значение 1% прироста 0,1), темп роста НАДФ^+ – 17,6% и 5% соответственно (со значением 1% прироста, равным 0,1 в обоих случаях). Линия тренда показателя активности НАД в сосудах микроциркуляторного русла десны описывалась уравнением $y = -0,25x + 29,667$, а линия тренда показателя активности НАДФ^+ –

уравнением $y = -2x + 20,333$ что характеризует незначительное снижение данных показателей в ряду норма \rightarrow ПМ \rightarrow периимплантит. Данные результаты хорошо коррелируют с результатами исследований, описанных в литературе и подтверждают взаимосвязь изменения НАД- и НАДФ⁺-опосредованных сигнальных путей с изменением митохондриальной функции в тканях при развитии воспаления без изменения количественных показателей активности энергетического метаболизма [147, 193].

Изучение изменения активности кислой фосфатазы в сосудах микроциркуляторного русла десны в норме, при ПМ и периимплантите также проводили с использованием методов анализа динамических рядов и построения линии тренда. Темп снижения показателя от нормы к ПМ составил -21,1% (значение 1% прироста 0,2), показатель от ПМ до периимплантита не изменялся. Линия тренда описывалась уравнением $y = x + 16,667$. Достоверного изменения количества кислой фосфатазы с увеличением тяжести воспаления периимплантных тканей от нормы к ПМ и периимплантиту не наблюдалось, что позволяет сделать вывод о том, что в процессе воспаления не происходило выраженных процессов пролиферации [2].

При анализе активности щелочной фосфатазы в сосудах микроциркуляторного русла десны в норме, при ПМ и периимплантите, отмечалось достоверное снижение данного показателя при усугублении воспалительного процесса от нормы к ПМ и периимплантиту. Темп снижения данного показателя от нормы к ПМ составил -11,3%, от ПМ к периимплантиту – -12,7%. Значение 1% прироста в обоих случаях было равно 0,6, а линия тренда описывалась уравнением $y = -7x + 69$. Щелочная фосфатаза, являясь маркером активности остеобластов, снижается в случае замедления активности регенеративных процессов в костной ткани, что является закономерностью при развитии воспаления в этих тканях (рисунок 4.13).

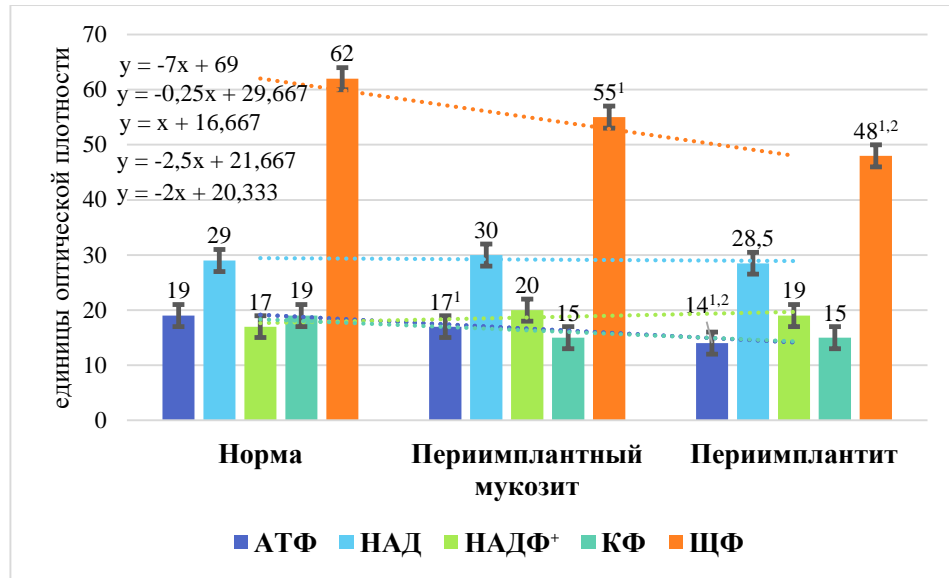


Рисунок 4.13 – Активность ферментов* в сосудах микроциркуляторного русла десны в норме, при ПМ и периимплантите (обозначения: *ферменты: АТФ – аденозинтрифосфатаза, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза), в единицах оптической плотности; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

В целом, отсутствие изменения активности кислой фосфатазы и коферментов (НАД и НАДФ⁺), свидетельствует о стабильно низкой активности клеток фибробластического дифферона, снижении гликогенолиза и энергетического потенциала в тканях при инфильтративном и пролиферативном воспалении с сопутствующим снижением выработки коллагена [119].

При изучении корреляции между активностью ферментов и клетками стромы в сосудах микроциркуляторного русла в норме обнаружили наличие слабой обратной корреляционной зависимости между активностью АТФ-азы и количеством плазматических клеток ($r_{xy} = -0,25$) и высокой обратной корреляционной зависимости между активностью АТФ-азы и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = -0,78$). Кроме того, весьма высокая обратная корреляционная зависимость была обнаружена и между активностью НАДФ⁺ и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = -0,98$). Активность кислой

фосфатазы в сосудах микроциркуляторного русла имела заметную обратную корреляцию с количеством тучных клеток в строме десны ($r_{xy} = -0,54$). Прямая корреляция наблюдалась между активностью щелочной фосфатазы и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = 0,87$, высокая связь между признаками) и количеством тучных клеток в строме десны ($r_{xy} = 0,76$, заметная связь).

Для исследования корреляции между активностью ферментов и клетками стромы в сосудах микроциркуляторного русла в норме используя таблицы Дарбина-Уотсона, нашли пределы автокорреляции для $n=6$ и $k=1$ при уровне значимости 5%, для d_1 составившие 1,08, для d_2 – 1,36. Определение автокорреляции в остатках с использованием критерия Дарбина-Уотсона при проведении регрессионного анализа показало незначительное снижение критического значения d_1 – 1,01 ($DW = 0,01$), полученного при оценке влияния активности АТФ-азы на количество тучных клеток в строме десны и незначительное превышение критического значения d_2 – 2,78 ($DW = 0,01$), полученного при изучении зависимости количества лимфоцитов от активности щелочной фосфатазы в капиллярах десны. Так как изменение критических значений d_1 и d_2 наблюдались в разных показателях и не были разнонаправленными, значения автокорреляции остатков являлись отрицательными, что свидетельствует об отсутствии неучтенных факторов при проведении регрессионного анализа и ошибок измерения при анализе коррелированности отношений (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Корреляция между активностью ферментов и клетками стромы* в сосудах микроциркуляторного русла в норме

Ферменты, ед. опт. пл.		АТФ			НАД			НАДФ ⁺			КФ			ЩФ		
		19			29			17			19			62		
Клетки, шт.		r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η
ЛФ	9	0	0,02	N	0	0,03	N	0	0,02	N	0	0,01	N	0	0,02	N
МФ	5	0	0,21	N	0	0,07	N	0	0,72	N	0	0,02	N	0	0,36	N
ПК	0,53	-0,25¹	0,03	C	0	0,09	N	0	0,02	N	0	0,27	N	0	0,03	N
П/Я	0,12	-0,78¹	0,03	B	0	0,05	N	-0,98¹	0,48	ВВ	0	0,06	N	0,87¹	0,67	B

ЭФ	0,15	0	0,85	N	0	0,07	N	0	0,03	N	0	0,08	N	0	0,10	N
ТК	0,83	0	0,01	N	0	0,59	N	0	0,38	N	-0,54 ¹	0,11	З	0,76 ¹	0,22	З

обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; r_{xy} – коэффициент корреляции; DW – критерий Дарбина-Уотсона; η – критерий связи между признаками: С – слабая, З – заметная, В – высокая, ВВ – весьма высокая, N – отсутствие корреляции; ¹ – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

При изучении корреляции между активностью ферментов и клетками стромы в сосудах микроциркуляторного русла в норме обнаружили наличие слабой обратной корреляционной зависимости между активностью АТФ-азы и количеством плазматических клеток ($r_{xy} = -0,25$) и высокой обратной корреляционной зависимости между активностью АТФ-азы и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = -0,78$). Кроме того, весьма высокая обратная корреляционная зависимость была обнаружена и между активностью НАДФ+ и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = -0,98$). Активность кислой фосфатазы в сосудах микроциркуляторного русла имела заметную обратную корреляцию с количеством тучных клеток в строме десны ($r_{xy} = -0,54$). Прямая корреляция наблюдалась между активностью щелочной фосфатазы и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = 0,87$, высокая связь между признаками) и количеством тучных клеток в строме десны ($r_{xy} = 0,76$, заметная связь) (рисунок 4.14).

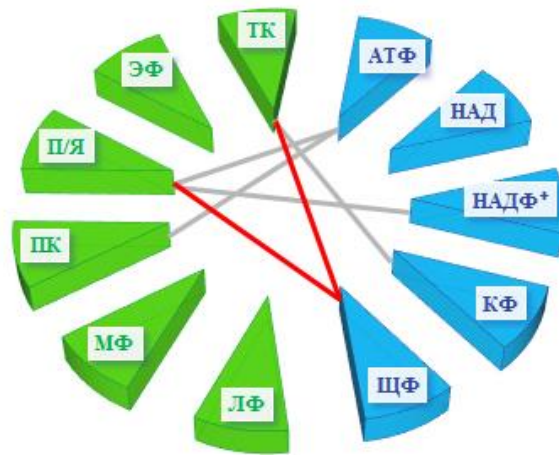


Рисунок 4.14 – Корреляция* между активностью ферментов и клетками стромы** в сосудах микроциркуляторного русла в норме (обозначения: * – красная линия – прямая корреляционная зависимость ($0 < r_{xy} < 1$), серая линия – обратная корреляционная зависимость ($-1 < r_{xy} < 0$); **клетки стромы: ЛФ – лимфоцит, МФ – макрофаг, ЭФ – эозинофил, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки)

Определение автокорреляции в остатках с использованием критерия Дарбина-Уотсона при проведении регрессионного анализа показало незначительное снижение критического значения $d_1 - 1,01$ ($DW = 0,01$), полученного при оценке влияния активности АТФ-азы на количество тучных клеток в строме десны и незначительное превышение критического значения $d_2 - 2,78$ ($DW = 0,01$), полученного при изучении зависимости количества лимфоцитов от активности щелочной фосфатазы в капиллярах десны. Так как изменение критических значений d_1 и d_2 наблюдались в разных показателях и не были разнонаправленными, значения автокорреляции остатков являлись отрицательными, что свидетельствует об отсутствии неучтенных факторов при проведении регрессионного анализа и ошибок измерения при анализе коррелированности отношений (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Корреляция между активностью ферментов и клетками стромы* в сосудах микроциркуляторного русла при ПМ

Ферменты, ед. опт. пл.		АТФ			НАД			НАДФ ⁺			КФ			ЩФ		
		17			30			20			15			55		
Клетки, шт.		r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η
ЛФ	10	0	0,19	N	0	0,77	N	0	0,28	N	0	0,29	N	0	0,02	N
МФ	4	0	0,21	N	0	0,01	N	0	0,64	N	0,84¹	0,76	В	0,91¹	0,02	ВВ
ПК	0,48	-0,69¹	0,36	З	0	0,49	N	0	0,01	N	0,97¹	0,04	ВВ	0	0,33	N
П/Я	0,93	0	0,76	N	0	0,33	N	0,88¹	0,46	В	0	0,02	N	0	0,67	N
ЭФ	0,26	0,82¹	0,17	В	0	0,78	N	-0,96¹	0,34	ВВ	0	0,24	N	0	0,41	N
ТК	1,09	-0,23¹	0,58	С	0	0,16	N	0	0,16	N	-0,76¹	0,67	В	0	0,01	N

обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; r_{xy} – коэффициент корреляции; DW – критерий Дарбина-Уотсона; η – критерий связи между признаками: С – слабая, З – заметная, В – высокая, ВВ – весьма высокая, N – отсутствие корреляции; ¹ – различия статистически достоверны при p < 0,05

При анализе корреляции между активностью ферментов и клетками стромы в сосудах микроциркуляторного русла при ПМ количество критериев связи было выше, чем в тканях здоровой десны. Обратная корреляционная зависимость (p > 0,05) наблюдалась между активностью АТФ-азы и количеством плазмоцитов (r_{xy} = -0,69, заметная), активностью АТФ-азы и количеством тучных клеток (r_{xy} = -0,23, слабая), активностью НАДФ⁺ и количеством эозинофильных гранулоцитов (r_{xy} = -0,96, весьма высокая), активностью кислой фосфатазы и количеством тучных клеток (r_{xy} = -0,76, высокая). Прямая корреляционная зависимость наблюдалась между активностью АТФ-азы в сосудах микроциркуляторного русла и количеством эозинофилов в строме десны (r_{xy} = 0,82, высокая), активностью НАДФ⁺ и количеством палочкоядерных нейтрофилов (r_{xy} = 0,88, высокая), активностью кислой фосфатазы и количеством макрофагов (r_{xy} = 0,84, высокая) и

плазматических клеток ($r_{xy} = 0,97$, весьма высокая), активностью щелочной фосфатазы и количеством макрофагов ($r_{xy} = 0,91$, весьма высокая) (рисунок 4.15).

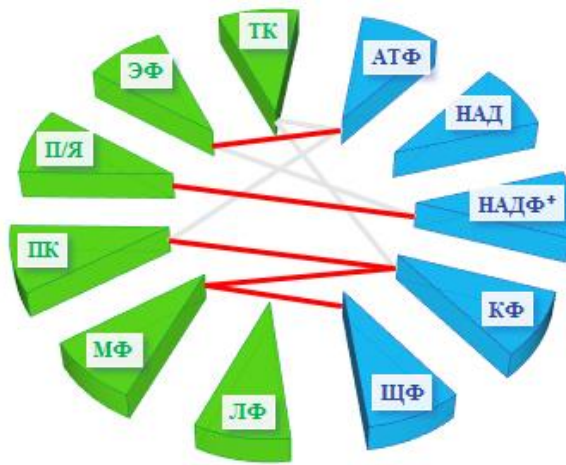


Рисунок 4.15 – Корреляция* между активностью ферментов и клетками стромы** в сосудах микроциркуляторного русла при ПМ

(обозначения: * – красная линия – прямая корреляционная зависимость ($0 < r_{xy} < 1$), серая линия – обратная корреляционная зависимость ($-1 < r_{xy} < 0$);

**клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки)

Определение наличия автокорреляции остатков показало снижение критического значения $d1 = 0,99$, при этом значение критерия Дарбина-Уотсона составило $0,01$. Данное изменение критического значения $d1$ было единственным в массиве и не подтверждало наличия ошибок изменения и неучтенных факторов при проведении корреляционного анализа (таблица 4.3).

Корреляционный анализ межструктурных взаимоотношений (клетки стромы десны-активность ферментов микроциркуляторного русла) показал положительное влияние активности щелочной фосфатазы в здоровой ткани десны на увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и тучных клеток. При ПМ данные связи утрачивались, но формировалось положительное влияние повышения активности щелочной фосфатазы на увеличение количества макрофагов-гистиоцитов. Повышение активности кислой фосфатазы в здоровой десне и при ПМ снижало

количество тучных клеток в строме, но при ПМ повышение содержания этого фермента к тому же приводило к увеличению количества макрофагов-гистиоцитов и плазмоцитов.

Таблица 4.3 – Корреляция между активностью ферментов и клетками стромы* в сосудах микроциркуляторного русла при периимплантите

Ферменты, ед.		АТФ			НАД			НАДФ ⁺			КФ			ЩФ		
опт. пл.		14			28,5			19			15			48		
Клетки, шт.		r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η	r _{xy}	DW	η
ЛФ	17	0	0,21	N	0	0,06	N	0	0,02	N	0	0,01	N	0	0,79	N
МФ	16	0	0,27	N	0	0,23	N	0	0,47	N	0	0,34	N	0	0,87	N
ПК	0,32	0	0,55	N	0	0,32	N	0	0,31	N	0	0,22	N	0	0,94	N
П/Я	0,45	0	0,95	N	0	0,31	N	0	0,40	N	0	0,72	N	0	0,46	N
ЭФ	0,2	0	0,01	N	0	0,22	N	0	0,21	N	0	0,20	N	0	0,62	N
ТК	0,95	0	0,21	N	0	0,34	N	0	0,91	N	0	0,23	N	0	0,59	N

обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; r_{xy} – коэффициент корреляции; DW – критерий Дарбина-Уотсона; η – критерий связи между признаками; N – отсутствие корреляции

Корреляционный анализ межструктурных взаимоотношений (клетки стромы десны-активность ферментов микроциркуляторного русла) показал положительное влияние активности щелочной фосфатазы в здоровой ткани десны на увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и тучных клеток. При ПМ данные связи утрачивались, но формировалось положительное влияние повышения активности щелочной фосфатазы на увеличение количества макрофагов-гистиоцитов. Повышение активности кислой фосфатазы в здоровой десне и при ПМ снижало количество тучных клеток в строме, но при ПМ повышение содержания этого фермента к тому же приводило к увеличению количества макрофагов-гистиоцитов и плазмоцитов.

Повышение активности кофермента НАДФ⁺ в тканях здоровой десны снижало количество палочкоядерных нейтрофильных лимфоцитов, а в тканях с ПМ напротив, стимулировало увеличение их количества, но в то же время угнетало миграцию эозинофилов в собственную пластинку десны из кровеносного русла.

Повышенная активность АТФ-азы в норме ингибировала поступление в строму десны палочкоядерных нейтрофилов и плазматических клеток, при ПМ такое же подавление миграции клеток наблюдалось в отношении тучных клеток и сохранялось в отношении плазмоцитов. В то же время, при ПМ повышение активности АТФ-азы стимулировало повышение количества эозинофилов в строме десны.

При исследовании корреляционных межструктурных взаимоотношений (клетки стромы десны-активность ферментов микроциркуляторного русла) обнаружено, что корреляционные связи здесь отсутствовали, что свидетельствует о нарушении клеточного и ферментативного звеньев гомеостаза при развитии тяжелого воспаления с разрушением тканей и вовлечении в патологический процесс всего тканевого комплекса периимплантных тканей, включая десну и альвеолярную кость (рисунок 4.16).

При подсчете автокорреляции остатков обнаружили, что критическое значение d_1 между количеством макрофагов и эозинофилов незначительно ниже табличного значения для $n=6$ и $k=1$ при уровне значимости 5% и составляет 1,04 ($DW = 0,01$). Так как изменение критического значения d_1 было единичным, значения автокорреляции остатков являлись отрицательными и позволили считать полученные результаты корреляции между клетками, лишенными влияния неучтенных факторов и ошибок измерения, а, следовательно, достоверными (таблица 4.4).

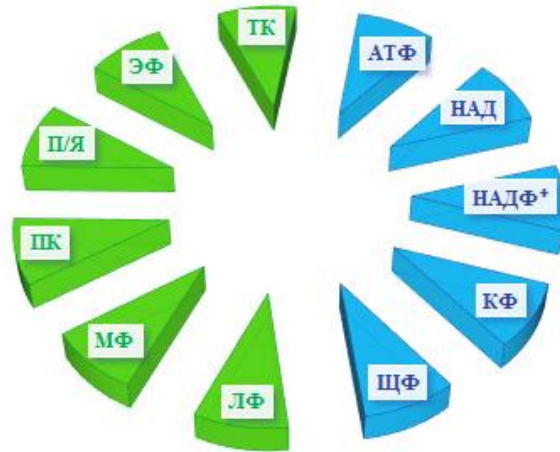


Рисунок 4.16 – Корреляция между активностью ферментов и клетками стромы* в сосудах микроциркуляторного русла при периимплантите (обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки)

Таблица 4.4 – Корреляция между клетками стромы* десны в норме

Клетки, шт.		ЛФ			МФ			ПК			П/Я			ЭФ			ТК		
		9			5			0,53			0,12			0,15			0,83		
		r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η
ЛФ	9	N	N	N	0,83¹	0,75	B	0	0,37	N	0,97¹	0,54	BB	0	0,12	N	0	0,33	N
МФ	5	0,83¹	0,75	B	N	N	N	0	0,29	N	0	0,64	N	0	0,01	N	0	0,17	N
ПК	0,53	0	0,37	N	0	0,29	N	N	N	N	0	0,08	N	0	0,93	N	0	0,32	N
П/Я	0,12	0,97¹	0,54	BB	0	0,64	N	0	0,08	N	N	N	N	0	0,41	N	0	0,83	N
ЭФ	0,15	0	0,12	N	0	0,01	N	0	0,93	N	0	0,41	N	N	N	N	0	0,09	N
ТК	0,83	0	0,33	N	0	0,17	N	0	0,32	N	0	0,83	N	0	0,09	N	N	N	N

обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; r_{xy} – коэффициент корреляции; DW – критерий Дарбина-Уотсона; η – критерий связи между признаками: В – высокая, BB – весьма высокая, N – отсутствие корреляции; ¹ – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Анализ корреляционной взаимосвязи между клетками соединительнотканной пластинки здоровой десны показал наличие прямой высокой связи между количеством лимфоцитов и гистиоцитов-макрофагов ($r_{xy} = 0,83$) и прямой весьма высокой связи между количеством лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов ($r_{xy} = 0,97$), рисунок 4.17.

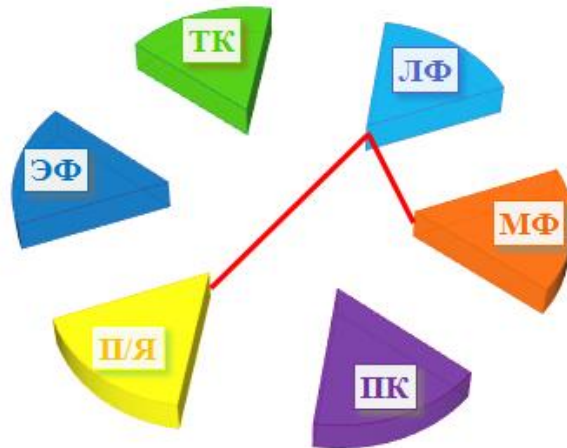


Рисунок 4.17 – Корреляция* между клетками стромы** десны в норме (обозначения: * – красная линия – положительное значение коэффициента корреляции ($0 < r_{xy} < 1$); **клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки)

При подсчете автокорреляции остатков обнаружили, что критическое значение $d1$ между количеством макрофагов и эозинофилов незначительно ниже табличного значения для $n=6$ и $k=1$ при уровне значимости 5% и составляет 1,04 ($DW = 0,01$). Так как изменение критического значения $d1$ было единичным, значения автокорреляции остатков являлись отрицательными и позволили считать полученные результаты корреляции между клетками, лишенными влияния неучтенных факторов и ошибок измерения, а, следовательно, достоверными (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Корреляция между клетками стромы* десны при ПМ

Клетки, шт.		ЛФ			МФ			ПК			П/Я			ЭФ			ТК		
		10			4			0,48			0,93			0,26			1,09		
		r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η
ЛФ	10	N	N	N	0	0,62	N	0	0,11	N	0	0,47	N	0	0,26	N	0,91¹	0,97	ВВ
МФ	4	0	0,62	N	N	N	0	0,09	N	0	0,84	N	0	0,03	N	0	0	0,25	N
ПК	0,48	0	0,11	N	0	0,09	N	N	N	N	0	0,07	N	0	0,01	N	0	0,39	N
П/Я	0,93	0	0,47	N	0	0,84	N	0	0,07	N	N	N	N	0	0,10	N	0	0,01	N
ЭФ	0,26	0	0,26	N	0	0,03	N	0	0,01	N	0	0,13	N	N	N	N	0	0,62	N
ТК	1,09	0,91¹	0,97	ВВ	0	0,25	N	0	0,39	N	0	0,01	N	0	0,62	N	N	N	N

обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; r_{xy} – коэффициент корреляции; DW – критерий Дарбина-Уотсона; η – критерий связи между признаками: ВВ – весьма высокая, N – отсутствие корреляции; ¹ – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

При исследовании зависимости и взаимного влияния клеток стромы десны друг на друга в препаратах, полученных от пациентов с мукозитом, обнаружили прямую весьма высокую связь между количеством лимфоцитов и тучных клеток ($r_{xy} = 0,91$). Схематическое изображение корреляционных связей между клетками стромы десны при ПМ представлены на рисунке 4.18.

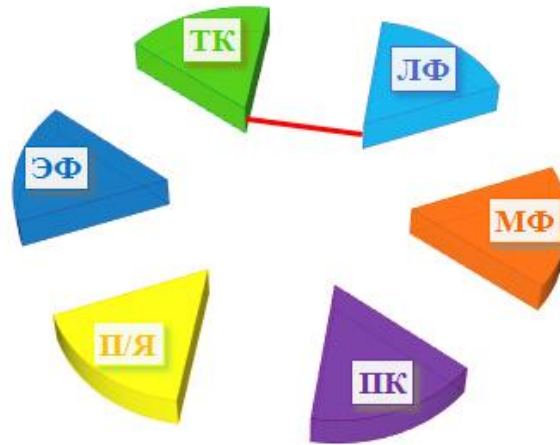


Рисунок 4.18 – Корреляция* между клетками стромы** десны при ПМ (обозначения: * – красная линия – положительное значение коэффициента корреляции ($0 < r_{xy} < 1$); **клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки)

При изучении автокорреляции остатков при периимплантите было обнаружено, что они имеют отрицательные при всех измерениях показатели, критические значения d_1 и d_2 находились в интервале от 1,08 до 1,36, что позволило исключить влияние неучтенных факторов и наличие ошибок измерения при проведении корреляционного анализа (таблица 4.6).

При изучении корреляционных связей между количеством клеток стромы десны при периимплантите обнаружили наличие прямых связей ($p > 0,05$) между количеством лимфоцитов и гистиоцитов ($r_{xy} = 0,94$, весьма высокая), количеством лимфоцитов и тучных клеток ($r_{xy} = 0,89$, высокая), а также наличие обратных связей: между количеством лимфоцитов и плазмоцитов ($r_{xy} = -0,95$, весьма высокая), количеством плазмоцитов и тучных клеток ($r_{xy} = -0,91$, весьма высокая) и количеством тучных клеток и эозинофилов ($r_{xy} = -0,62$, заметная). (таблица 4.6, рисунок 4.19).

Таблица 4.6 – Корреляция между клетками стромы* десны при периимплантите

Клетки, шт.		ЛФ			МФ			ПК			П/Я			ЭФ			ТК		
		17			16			0,32			0,45			0,2			0,95		
		r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η	r_{xy}	DW	η
ЛФ	17	N	N	N	0,94¹	0,05	ВВ	-0,95¹	0,37	ВВ	0	0,52	N	0	0,06	N	0,89¹	0,29	В
МФ	16	0,94¹	0,05	ВВ	N	N	N	0	0,46	N	0	0,76	N	0	0,63	N	0	0,07	N
ПК	0,32	-0,95¹	0,37	ВВ	0	0,46	N	N	N	N	0	0,03	N	0	0,47	N	-0,91¹	0,75	ВВ
П/Я	0,45	0	0,52	N	0	0,76	N	0	0,03	N	N	N	N	0	0,04	N	0	0,34	N
ЭФ	0,2	0	0,06	N	0	0,63	N	0	0,47	N	0	0,04	N	N	N	N	-0,62¹	0,93	З
ТК	0,95	0,89¹	0,29	В	0	0,07	N	-0,91¹	0,75	ВВ	0	0,34	N	-0,62¹	0,93	З	N	N	N

обозначения: *клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; r_{xy} – коэффициент корреляции; DW – критерий Дарбина-Уотсона; η – критерий связи между признаками: З – заметная, В – высокая, ВВ – весьма высокая, N – отсутствие корреляции; ¹ – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

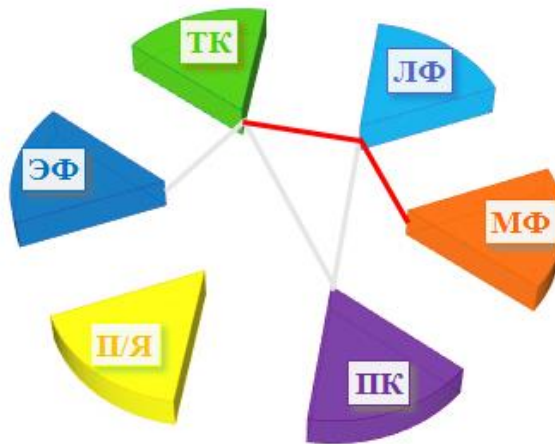


Рисунок 4.19 – Корреляция* между клетками стромы** десны при периимплантите (обозначения: * – красная линия – положительное значение коэффициента корреляции ($0 < r_{xy} < 1$), серая линия – отрицательные значения коэффициента корреляции ($-1 < r_{xy} < 0$); **клетки стромы: ЛФ – лимфоциты, МФ – макрофаги, ЭФ – эозинофилы, П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки)

Резюме

Изменение взаимосвязи между клетками при прогрессировании воспаления периимплантных тканей наблюдалось достаточно отчетливо: в тканях здоровой десны отмечалось наличие прочной зависимости между количеством гистиоцитов и лимфоцитов, кроме того отмечалось сильное взаимное влияние содержания лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, в то время как при ПМ данные связи оказались невыраженными, однако сформировалась прямая сильная зависимость количества тучных клеток и лимфоцитов друг от друга.

Клеточное взаимодействие при периимплантите характеризовалось восстановлением связи макрофаг-гистиоцит и лимфоцит, кроме того, сохранялось сильное взаимное влияние лимфоцитов и тучных клеток. Однако при периимплантите начали формироваться новые связи, которые, являясь обратными, показывали, что увеличение содержания одних клеток связано с уменьшением содержания других: лимфоциты и плазмоциты, плазмоциты и тучные клетки, тучные клетки и эозинофилы.

ГЛАВА 5

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОРОТКОДИСТАНТНЫХ ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ И СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ДЕСНЫ ПРИ ПЕРИИМПЛАНТНОМ МУКОЗИТЕ И ПЕРИИМПЛАНТИТЕ

В связи с широким внедрением в клиническую стоматологическую практику дентальной имплантации, как одного из наиболее эффективных способов восстановления целостности зубных рядов, врачи все чаще сталкиваются с воспалительными осложнениями вокруг установленных дентальных имплантатов – ПМ и периимплантитом [38]. В настоящее время периимплантитом принято считать патологическое состояние вокруг дентальных имплантатов, характеризующееся воспалением слизистой оболочки вокруг имплантата с прогрессирующей потерей костной ткани. В свою очередь, ПМ характеризуется воспалением слизистой оболочки, окружающей дентальный имплантат, без сопутствующей потери костной ткани [65, 83].

Параллельно с пародонтитом, при котором происходит потеря опорных околозубных тканей из-за микробной инфекции, ряд авторов считают периимплантит заболеванием, имеющим много общего с пародонтитом [40, 131]. Действительно, специалистам очевидно, что в патогенезе пародонтита, ПМ и периимплантита прослеживаются единообразные признаки, среди которых ведущую роль в развитии воспаления играют пародонтопатогенные микроорганизмы, образующие зубную бляшку [74], генетическая предрасположенность [185], антигенные свойства иммунокомпетентных клеток [116]. Существуют предположения о наличии у периимплантита сходной экосистемы с пародонтитом, а у ПМ – с гингивитом, объединенных сходными пародонтальными патогенами (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* и *Staphylococci spp.*), средой обитания и системой патогенетических связей [105].

Кроме этого, современные концепции этиопатогенетических факторов, связанных с ПМ и периимплантитом, также указывают на возможное влияние окклюзионной травмы и свойства самого титана, из которого изготавливают имплантат, как следствие воспалительной реакции на инородное тело (что подчеркивает роль реакции антиген-антитело), поскольку в литературе практически отсутствуют сообщения о периимплантитах в области имплантатов из диоксида циркония (вместо титана), однако эти предположения не получили дальнейшего развития [146, 158].

Среди других патологических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ПМ и периимплантита некоторые ученые указывают на важную роль иммунопатологических процессов, происходящих в десне: в частности, отмечается нарастание феномена снижения хемотаксиса лимфоцитов и лейкоцитов в собственной пластинке слизистой [16]. Поскольку включение в определенной последовательности системы взаимосвязанных защитных факторов организма сопровождается изменением антигенных свойств клеток, индукция активного иммунного ответа на любое патологическое состояние представляет собой сложный поэтапный патофизиологический переход от ферментной защиты до изменения иммунокомпетентных свойств клеток [103]. Располагая данными о возможности верификации иммунопатологических процессов методом морфометрии в сочетании с корреляционным анализом, можно дать комплексную морфофункциональную оценку роли клеток десны, являющихся представителями короткодистантных эффекторных систем (макрофаги, лимфоциты и полиморфно-ядерные лейкоциты), носителей вазоактивных аминов (тучные клетки) и сдерживающих их функциональную активность эозинофилов, а также сосудов микроциркуляторного русла при различной степени повреждения десны при ПМ и периимплантите.

Подсчет среднего количества иммунопозитивных клеток при проведении ИГХ-реакции на виментин, Ki-67 и CD 34 на 100 клеток микропрепарата с проведением последующего однофакторного дисперсионного анализа не показал

достоверных различий между данными показателями в норме, при ПМ и периимплантите ($p=0,81$) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Среднее количество иммунопозитивных клеток при проведении ИГХ-реакции на виментин, Ki-67 и CD 34+ на 100 клеток микропрепарата

ИГХ-маркер	норма, количество\pmSD	периимплантный мукозит, количество\pmSD	Периимплантит, количество\pmSD
Виментин	23,15 \pm 1,03	22,28 \pm 0,98	13,75 \pm 0,35
Ki-67	8,58 \pm 0,79	10,42 \pm 0,64	10,07 \pm 0,41
CD 34+	7,98 \pm 0,55	11,78 \pm 0,73	10,57 \pm 0,97

обозначения: SD – стандартное отклонение

ИГХ-реакция на виментин в микропрепаратах соединительнотканной пластинки собственной оболочки десны в норме, при ПМ и периимплантите оказалась сильноположительной и выраженной положительной – от 67,12% до 93,88% клеток и межклеточных структур (сосудов, волокон и основного аморфного вещества), содержащих пигмент (индекс 3 и 4) (рисунок 5.1).

Средняя площадь клеточных и межклеточных структур, накопивших пигмент при проведении ИГХ-реакции на виментин, составила 16,44 мкм² в тканях десны, полученных от здоровых людей, 26,81 мкм² в препаратах, полученных от пациентов с ПМ и 13,30 мкм² в препаратах, полученных от пациентов с периимплантитом, при этом минимальное значение площади структур, показавших положительную ИГХ-реакцию на виментин в норме составило 1,69 мкм², а максимальное – 740,77 мкм². В препаратах, полученных от пациентов с ПМ эти значения были равны 2,85 мкм² и 18691,20 мкм², а в препаратах от пациентов с периимплантитом – 1,23 мкм² и 544,24 мкм² соответственно.

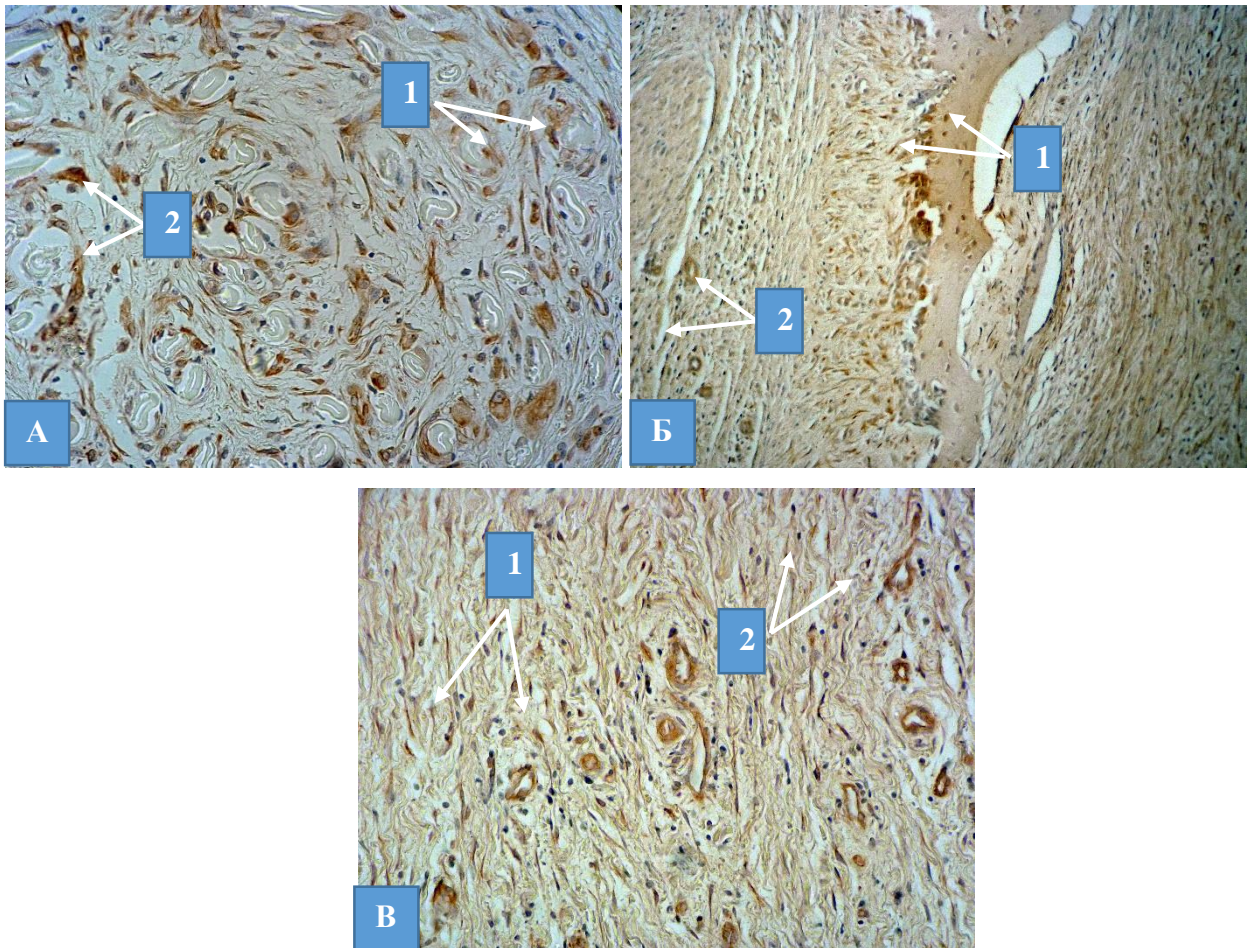


Рисунок 5.1 – ИГХ-реакция на виментин в микропрепаратах соединительнотканной пластинки собственной оболочки десны в норме (А), при ПМ (Б) и периимплантите (В). Продукт реакции коричневого цвета. Накопление пигмента: 1 – в клетках; 2 – в межклеточных структурах. Увеличение 400

Средний размер элементов, положительных по реакции на виментин в норме при ПМ и периимплантите, составил 5,24 мкм, 4,73 мкм и 4,83 мкм соответственно. При этом максимальный средний размер в препаратах, полученных от здоровых пациентов, составил 62,99 мкм, в препаратах от пациентов с ПМ – 230,59 мкм, а от пациентов с периимплантитом – 206,93 мкм; минимальные значения данных показателей составили 1,54 мкм, 1,55 мкм и 1,56 мкм соответственно.

Средняя яркость накопленного пигмента в микропрепаратах, полученных от здоровых людей, составила 121,44 единицы яркости, минимальное значение оказалось равно 45,20, а максимальное – 200,81 единиц яркости. Структурные компоненты собственной пластинки десны при ПМ в среднем имели 109,10 единиц

яркости, минимальное значение составляло 44,22, а максимальное – 152,61 единиц яркости. В структурах соединительной ткани десны при периимплантите средняя яркость пигмента составила 135,58, минимально – 56,52, а максимально – 206,93 единиц яркости.

Площадь осадка в гистологических структурах, положительных по виментину в микропрепаратах здоровых людей, в среднем была равна 0,34 относительных единиц; максимальная плотность осадка составила 0,93, а минимальная – 0,11 относительных единиц. В микропрепаратах от пациентов с ПМ эти показатели составили 0,39, 1,10 и 0,22 относительных единиц, а от пациентов с периимплантитом – 0,29, 0,91 и 0,09 относительных единиц соответственно (таблица 5.2).

Динамика изменения показателей площади, размера, яркости и относительной плотности структур, положительных по результатам проведения ИГХ-реакции на виментин, являющийся основным маркером активности образования соединительной ткани фибробластами и поддержания целостности тканевых структур, отражает усиление воспалительных процессов в динамическом ряду от нормы к ПМ и периимплантиту (рисунок 5.2).

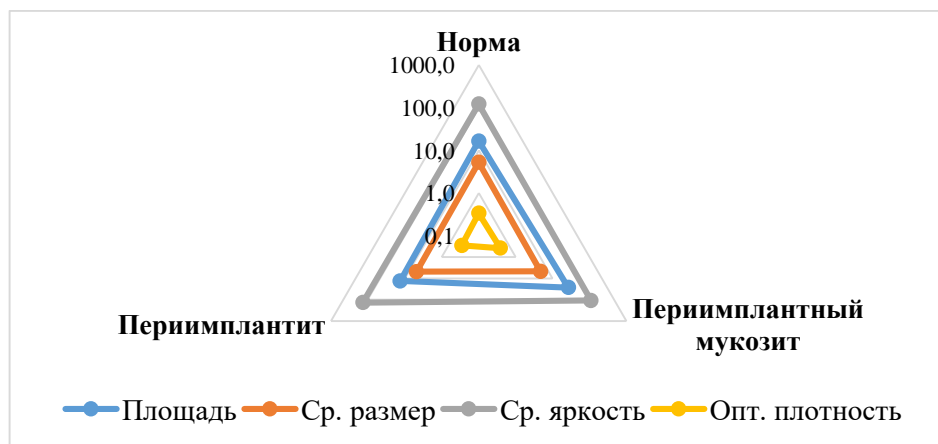


Рисунок 5.2 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на виментин в норме, при ПМ и периимплантите

Таблица 5.2 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на виментин в норме, при ПМ и периимплантите

Группа	Показатели накопления пигмента	Σ	μ	SD	SEM	C_v	min	max
норма	Площадь, мкм ²	38055,46	16,44	43,18	0,90	2,63	1,69	740,77
	Ср. размер, мкм	12127,92	5,24	4,94	0,10	0,94	1,54	62,99
	Ср. яркость, ед. яркости	281126,21	121,44	15,29	0,32	0,13	45,20	200,81
	Опт. плотн., отн. ед.	777,69	0,34	0,07	0,00	0,22	0,11	0,93
периимплант-ный мукозит	Площадь, мкм ²	36858,91	26,81 ¹	505,81	13,64	18,87	2,85	18691,20
	Ср. размер, мкм	6505,61	4,73 ¹	7,54	0,20	1,59	1,55	230,59
	Ср. яркость, ед. яркости	150011,45	109,10	13,64	0,37	0,13	44,22	152,61
	Опт. плотн., отн. ед.	530,95	0,39	0,08	0,00	0,20	0,22	1,10
периимплантит	Площадь, мкм ²	29626,59	13,30 ²	33,83	0,72	2,54	1,23	544,24
	Ср. размер, мкм	10769,45	4,83	4,34	0,09	0,90	1,56	58,05
	Ср. яркость, ед. яркости	302077,03	135,58 ^{1,2}	16,88	0,36	0,12	56,52	206,93
	Опт. плотн., отн. ед.	638,12	0,29 ²	0,07	0,00	0,26	0,09	0,91

обозначения: Σ – сумма, μ – среднее, SD – стандартное отклонение, SEM – ошибка среднего, C_v – коэффициент вариации; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

Рост данных показателей от нормы к ПМ подчеркивает наличие пролиферации с формированием активного клеточного и тканевого ответа на развитие воспаления, а снижение их от ПМ к периимплантиту отражает угнетение адаптационных механизмов, сопровождающееся развитием деструкции клеточных и межклеточных элементов, характерное для периимплантита.

ИГХ-реакция на Ki-67 в норме, при ПМ и периимплантите соответствовала индексам 2, 3 и 4 (умеренно положительная, сильноположительная и выраженная положительная), и находилась в диапазоне 42,57%-91,33% клеточных структур с пигментом (рисунок 5.3).

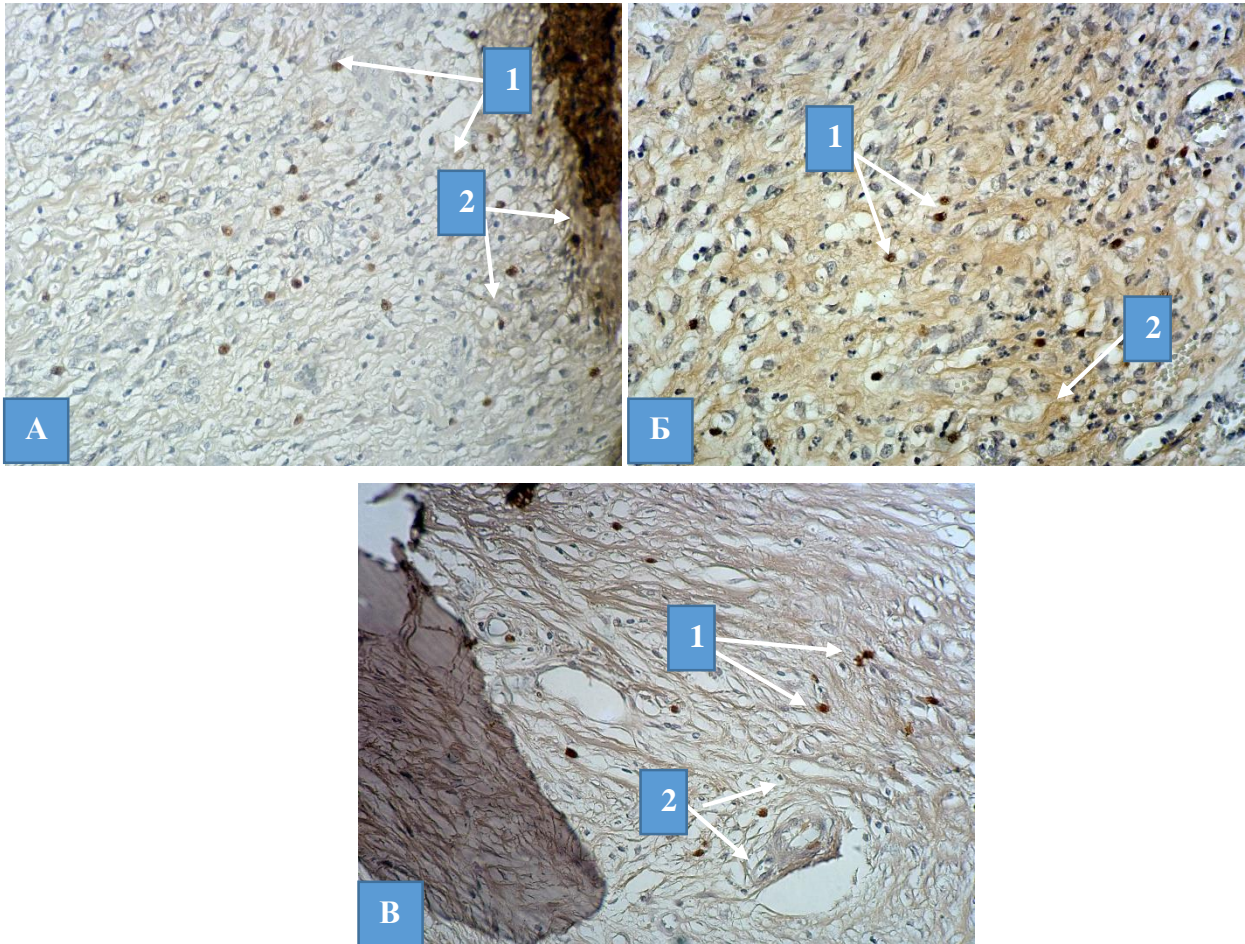


Рисунок 5.3 – ИГХ-реакция на Ki-67 в микропрепаратах соединительнотканной пластинки собственной оболочки десны в норме (А), при ПМ (Б) и периимплантите (В). Продукт реакции коричневого цвета. Накопление пигмента: 1 – в клетках; 2 – в межклеточных структурах. Увеличение 400

Средняя площадь клеток, положительных по Ki-67, в микропрепаратах, полученных от здоровых людей, составила $14,77 \text{ мкм}^2$, минимальное значение данного показателя было равно $1,69 \text{ мкм}^2$, а максимальное – $3758,55 \text{ мкм}^2$. В микропрепаратах, полученных от пациентов с ПМ данный показатель был равен $54,10 \text{ мкм}^2$, $1,69 \text{ мкм}^2$ и $14343,90$, а у пациентов с периимплантитом – $8,44 \text{ мкм}^2$, $1,69 \text{ мкм}^2$ и $5647,90 \text{ мкм}^2$ соответственно.

Средний размер клеточных структур, накопивших пигмент при проведении ИГХ-реакции на Ki-67, в срезах, полученных при биопсии здоровой десны, оказался равен $4,24 \text{ мкм}$, минимальный – $1,58 \text{ мкм}$, а максимальный – $103,68 \text{ мкм}$. В биоптатах десны пациентов с ПМ средний размер исследуемых структур

составил 7,42 мкм, минимальный – 1,69 мкм, а максимальный – 245,29 мкм. При периимплантите данные показатели соответственно имели значения 5,77 мкм, 1,66 мкм и 294,48 мкм.

Средняя яркость исследуемых элементов, выраженная в единицах яркости, в норме составляла 144,44, минимальное значение соответствовало 95,58, а максимальное – 182,57. У пациентов с ПМ средняя яркость структур, накопивших продукт реакции, оказалась равна 149,69 единиц яркости, минимальная – 66,71, а максимальная – 245,29 единиц яркости. Биоптат десны пациентов с периимплантитом при изучении данного показателя оказался равен 132,91, 72,16 и 158,14 единиц яркости соответственно.

Плотность осадка в клеточных элементах, накопивших пигмент при проведении ИГХ-реакции на Ki-67 у пациентов с здоровыми периимплантными тканями соответствовала 0,25 относительных единиц. Минимальное значение данного показателя составило 0,15 единиц, а максимальное – 0,45 единиц. У пациентов с ПМ данные показатели были равны 0,24, 0,12 и 0,61 относительной единице. В микропрепаратах, полученных при биопсии периимплантных тканей пациентов с периимплантитом, среднее значение плотности осадка составило 0,29 относительных единиц, а максимальное и минимальное – 0,21 и 0,60 соответственно.

Изучение средних значений накопления Ki-67, являющегося маркером пролиферативной активности клеток, закономерно отмечает увеличение пролиферации клеточных элементов соответственно развитию воспалительного процесса при ПМ по сравнению с нормой (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на Ki-67 в норме, при ПМ и периимплантите

Группа	Показатели накопления пигмента	Σ	μ	SD	SEM	C_v	min	max
норма	Площадь, мкм ²	12676,56	14,77	129,30	4,41	8,75	1,69	3758,55
	Ср. размер, мкм	3639,56	4,24	4,32	0,15	1,02	1,58	103,68
	Ср. яркость, ед. яркости	123933,19	144,44	12,17	0,42	0,08	95,59	182,57
	Опт. плотн., отн. ед.	214,90	0,25	0,04	0,00	0,16	0,15	0,45
периимплант ный мукозит	Площадь, мкм ²	56376,84	54,10 ¹	463,17	14,35	8,56	1,69	14343,90
	Ср. размер, мкм	7734,23	7,42 ¹	11,33	0,35	1,53	1,69	245,29
	Ср. яркость, ед. яркости	155972,77	149,69	17,74	0,55	0,12	66,71	194,93
	Опт. плотн., отн. ед.	251,72	0,24	0,07	0,00	0,28	0,12	0,61
периимплантит	Площадь, мкм ²	8850,14	8,44 ²	1145,50	36,10	19,60	1,69	5647,90
	Ср. размер, мкм	810,61	5,77 ²	12,14	0,38	2,10	1,66	294,48
	Ср. яркость, ед. яркости	133843,49	132,91 ^{1,2}	14,73	0,46	0,11	72,16	158,14
	Опт. плотн., отн. ед.	295,45	0,29	0,06	0,00	0,20	0,21	0,60

обозначения: Σ – сумма, μ – среднее, SD – стандартное отклонение, SEM – ошибка среднего, C_v – коэффициент вариации; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ

При этом обращает на себя внимание увеличение не только общей площади пролиферирующих клеток, но и увеличение их среднего размера. При периимплантите, характеризующемся снижением клеточного ответа на развитие воспаления с дегенерацией остеобластического гистиона, наблюдается снижение пролиферативной активности клеток, что проявляется в снижении средних значений Ki-67 положительных ИГХ-структур (рисунок 5.4).

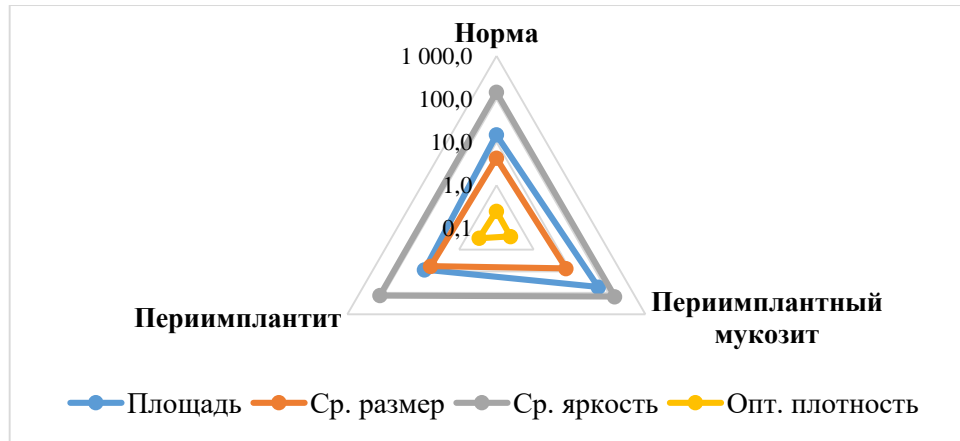


Рисунок 5.4 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на Ki-67 в норме, при ПМ и периимплантите

При оценке активности ИГХ-реакции на маркер образования эндотелия CD 34 обнаружили, что все исследованные препараты имели 3 и 4 индекс активности (сильноположительная и выраженная положительная реакция) (рисунок 5.5).

Средняя площадь CD 34 положительных структур в микропрепаратах здоровой десны составила 58,46 мкм², минимальная – 1,69 мкм², а максимальная – 30845,00 мкм². В микропрепаратах, полученных при биопсии периимплантных тканей с ПМ, средняя площадь данных элементов оказалась равна 64,85 мкм², максимальная – 27546,80 мкм², а минимальная – 1,69 мкм². Среднее и максимальное значение площади CD 34 положительных структур на микропрепаратах, полученных от пациентов с периимплантитом оказалось меньше, чем в норме и при ПМ, составив 50,64 мкм² и 21044,70 мкм² соответственно. Минимальное значение площади в биоптатах данной группы оказалось равно 1,69 мкм².

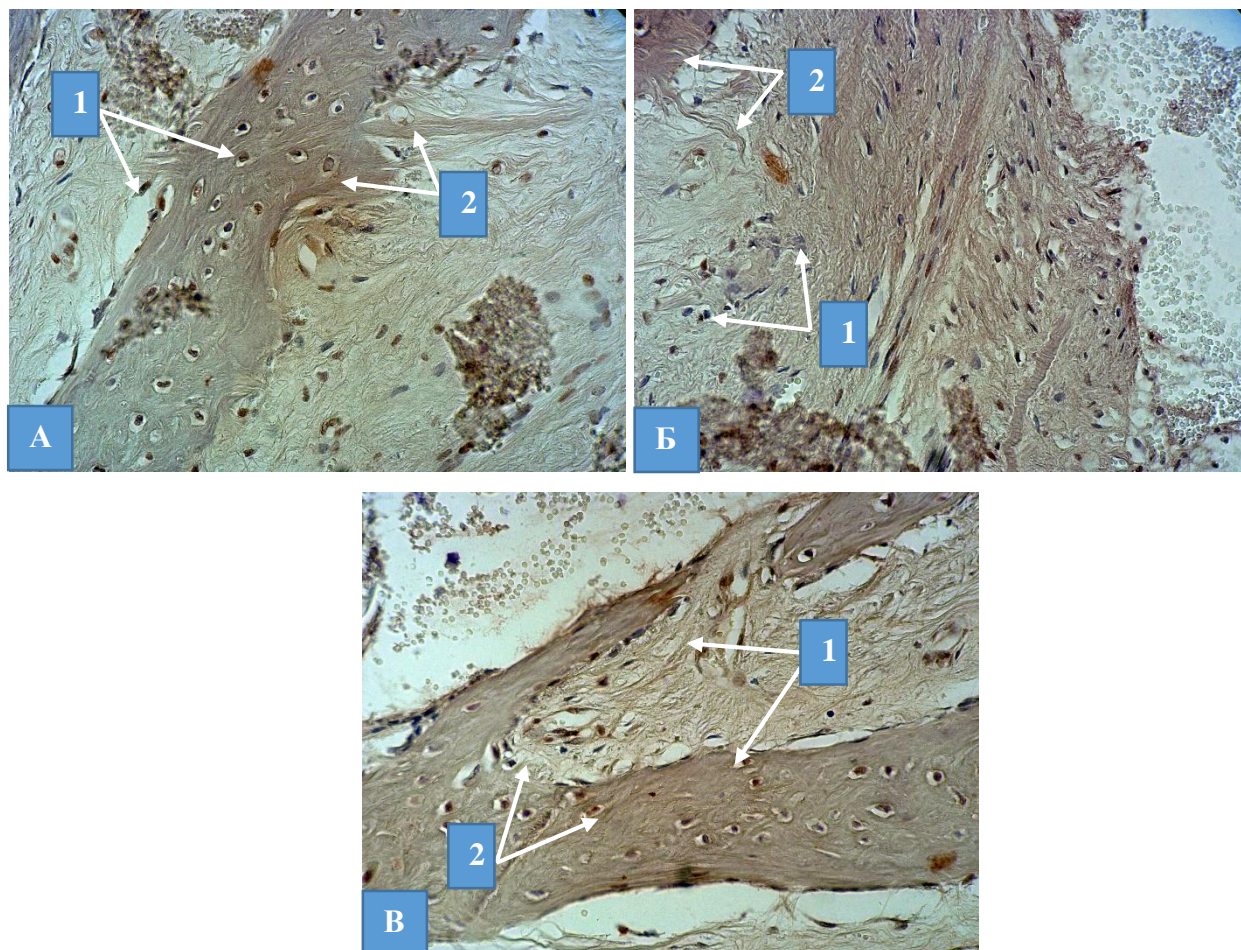


Рисунок 5.5 – ИГХ-реакция на CD 34 в микропрепаратах соединительнотканной пластинки собственной оболочки десны в норме (А), при ПМ (Б) и периимплантите (В). Продукт реакции коричневого цвета. Накопление пигмента: 1 – в клетках; 2 – в межклеточных структурах. Увеличение 400

Средний размер клеток и межклеточных элементов, накопивших пигмент при проведении ИГХ-реакции на CD 34 в норме, составил 5,09 мкм, минимальный – 1,63 мкм, а максимальный – 318,23 мкм. В биоптатах, полученных от пациентов с ПМ, данные показатели оказались равны 5,36 мкм, 1,62 мкм и 262,44 мкм, а от пациентов с периимплантитом – 5,82 мкм, 1,59 мкм и 304,83 мкм соответственно.

Средняя яркость пигмента в тканевых элементах здоровой десны составила 124,79 единиц яркости, при этом минимальное значение данного показателя составило 23,28, а максимальное – 165,85 единиц.

При ПМ средняя яркость пигмента оказалась равна 117,21, однако совокупность значений исследуемого признака оказалась более однородной – от

30,77 до 155,40 единиц яркости. Средняя яркость пигмента в клетках и межклеточных структурах тканей десны при периимплантите составила 121,22, минимальная – 45,76, а максимальная – 183,51 единиц яркости.

Среднее значение плотности осадка в соединительной ткани здоровой десны составило 0,33 относительных единиц, минимальное – 0,19, а максимальное – 0,79. Показатели средней, минимальной и максимальной плотности осадка CD 34 положительных структур при ПМ имели сопоставимые значения и составили 0,35, 0,22 и 0,72 относительных единицы соответственно.

При периимплантите средняя плотность осадка в структурах, накопивших пигмент при ИГХ-реакции, оказалась равна 0,33, однако интервал разброса значений данного показателя был шире, чем в норме и при ПМ – от 0,14 до 1,07 относительных единиц.

Средние значения, полученные при морфометрическом исследовании ИГХ-реакции на CD 34, отражают изменение динамики ангиогенеза в тканях здоровой десны, при ПМ и периимплантите – увеличение активности образования сосудов микроциркуляторного русла при развитии периимплантного воспаления мягких тканей при ПМ и снижение активности ангиогенеза при усугублении воспаления и переходе ПМ в периимплантит (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на CD 34 в норме, при ПМ и периимплантите

Группа	Показатели накопления пигмента	Σ	μ	SD	SEM	C _v	min	max
норма	Площадь, мкм ²	46653,31	58,46	1111,61	39,35	19,01	1,69	30845,00
	Ср. размер, мкм	4061,26	5,09	12,55	0,44	2,47	1,63	318,23
	Ср. яркость, ед.	99582,14	124,79	19,59	0,69	0,16	23,28	165,85
	Опт. плотн., отн. ед.	261,94	0,33	0,10	0,00	0,30	0,19	0,79
периимплант ный мукозит	Площадь, мкм ²	64609,36	64,85 ¹	856,53	24,96	15,62	1,69	27546,80
	Ср. размер, мкм	6317,15	5,36	11,99	0,35	2,24	1,62	262,44
	Ср. яркость, ед.	138079,01	117,21 ¹	11,00	0,32	0,09	30,77	155,40
	Опт. плотн., отн. ед.	408,74	0,35	0,05	0,00	0,14	0,22	0,72
периимплант анти	Площадь, мкм ²	53529,00	50,64 ^{1,2}	761,11	23,41	15,03	1,69	21044,70
	Ср. размер, мкм	6152,41	5,82	13,04	0,40	2,24	1,59	304,83

Ср. яркость, ед. яркости	128126,71	121,22	13,73	0,42	0,11	45,76	183,51
Опт. плотн., отн. ед.	352,63	0,33	0,06	0,00	0,19	0,14	1,07

обозначения: Σ – сумма, μ – среднее, SD – стандартное отклонение, SEM – ошибка среднего, C_v – коэффициент вариации; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ

Морфометрическая оценка средних значений (площади, среднего размера, средней яркости и плотности осадка) клеточных элементов и межклеточных структур при исследовании ИГХ-реакции на виментин с помощью однофакторного дисперсионного анализа показала наличие достоверной разницы в значениях среднего размера между структурами в норме и при ПМ ($p = 0,008$; $p < 0,05$). Показатели средней яркости у пациентов данных групп также достоверно отличались ($p = 0,007$; $p < 0,05$). Исследование средних значений плотности осадка в тканевых элементах, положительных по ИГХ-реакции на виментин, показало наличие достоверных различий между группой здоровых пациентов и пациентов с периимплантитом, а также между группой пациентов с ПМ и периимплантитом $p = 0,007$; $p < 0,05$ (рисунок 5.6).

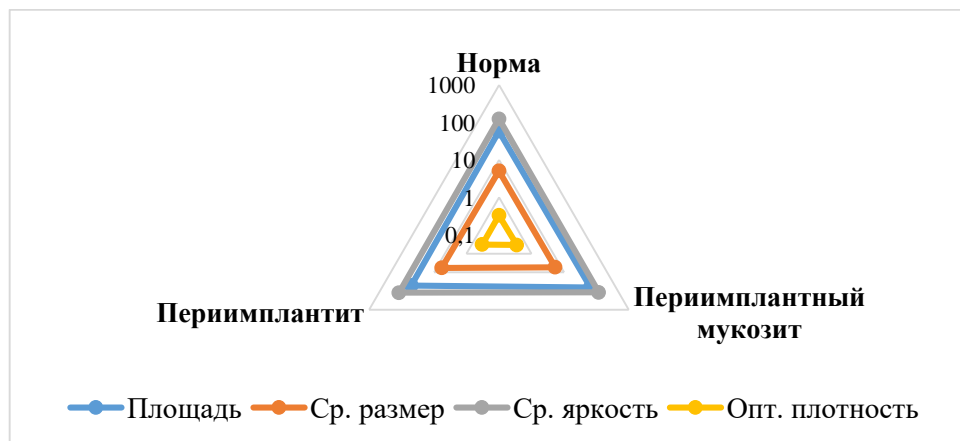


Рисунок 5.6 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на CD 34+ в норме, при ПМ и периимплантите

Однофакторный дисперсионный анализ морфометрии средних показателей, характеризующих накопление пигмента в результате ИГХ-реакции на Ki-67 с использованием теста Тьюки-Крамера показал наличие достоверной разницы между средними значениями размера ($p = 0,03$; $p < 0,05$) и яркости ($p = 0,009$; $p < 0,05$) в группах пациентов норма-периимплантит и ПМ -периимплантит. Кроме того, было обнаружено достоверное различие между средними значениями плотности осадка между препаратами здоровых пациентов и пациентов с ПМ ($p = 0,02$; $p < 0,05$).

Статистический анализ средних значений положительной ИГХ-реакции на CD 34+ показал достоверную разницу средней яркости в микропрепаратах, полученных от пациентов со здоровыми периимплантными тканями и пациентов с ПМ ($p = 0,04$; $p < 0,05$) и периимплантитом ($p = 0,04$; $p < 0,05$), а также между средними значениями плотности осадка в препаратах пациентов с ПМ по сравнению с пациентами с периимплантитом ($p = 0,011$; $p < 0,05$) (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Основные показатели накопления пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции

ИГХ-маркер	Группа	Площадь, $\text{мкм}^2 \pm \text{SD}$	Ср. яркость, ед. яркости $\pm \text{SD}$	Опт. плотн., отн. ед. $\pm \text{SD}$
Виментин (маркер клеток фибробластического дифферона)	норма	16,44 \pm 0,80	121,43 \pm 0,41	0,34 \pm 0,01
	периимплантный мукозит	26,81 \pm 0,34	109,10 \pm 0,37 ¹	0,39 \pm 0,02 ²
	периимплантит	13,30 \pm 0,27	135,58 \pm 0,63	0,29 \pm 0,01 ¹
Ki-67 (маркер пролиферирующих клеток)	норма	14,77 \pm 0,32	144,44 \pm 0,12	0,25 \pm 0,01
	периимплантный мукозит	54,10 \pm 0,17	149,69 \pm 0,21 ²	0,24 \pm 0,02 ¹
	периимплантит	8,44 \pm 0,61	132,91 \pm 0,86 ¹	0,29 \pm 0,03
CD 34+ (маркер эндотелиальных клеток)	норма	58,46 \pm 0,57	124,79 \pm 0,26	0,33 \pm 0,3
	периимплантный мукозит	54,85 \pm 0,25	117,21 \pm 0,02 ¹	0,35 \pm 0,01 ²
	периимплантит	50,64 \pm 0,33	121,21 \pm 0,27 ¹	0,33 \pm 0,03

обозначения: SD – стандартное отклонение; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с периимплантитом

Оценка средней яркости пигмента, образовавшегося в результате проведения ИГХ-реакции на виментин с разделением тканевых элементов на 4 класса в зависимости от количества единиц яркости показала, что для класса 1 среднее значение яркости в норме составило $46,47 \pm 0,03$, для ПМ – $44,95 \pm 0,02$ единицы яркости.

Структуры, средняя яркость которых находилась в интервале 0-50 единиц на микропрепаратах от пациентов с периимплантитом не визуализировались. Для класса 2 соответствующие значения составили $89,72 \pm 0,1$, $90,06 \pm 0,09$ и $88,59 \pm 0,11$ единиц яркости соответственно, а для класса 3 – $124,01 \pm 0,09$, $114,63 \pm 0,08$ и $134,57 \pm 0,08$ единиц яркости. Среднее значение яркости 150 и выше единиц в биоптатах пациентов со здоровыми периимплантными тканями составило $158,74 \pm 0,07$, в биоптатах пациентов с ПМ – $151,99 \pm 0,01$, а с периимплантитом – $161,03 \pm 0,07$ единиц яркости.

Достоверная разница средней яркости пигмента в биоптатах здоровых периимплантных тканей и при ПМ обусловлена большей долей структур 3 класса в здоровых тканях (89,37% и 77,38% соответственно). Количество структур 1 класса (0,09% и 0,15%) и 4 класса (1,60% и 0,15%) по накоплению пигмента в данных группах достоверно не отличались (рисунок 5.7).

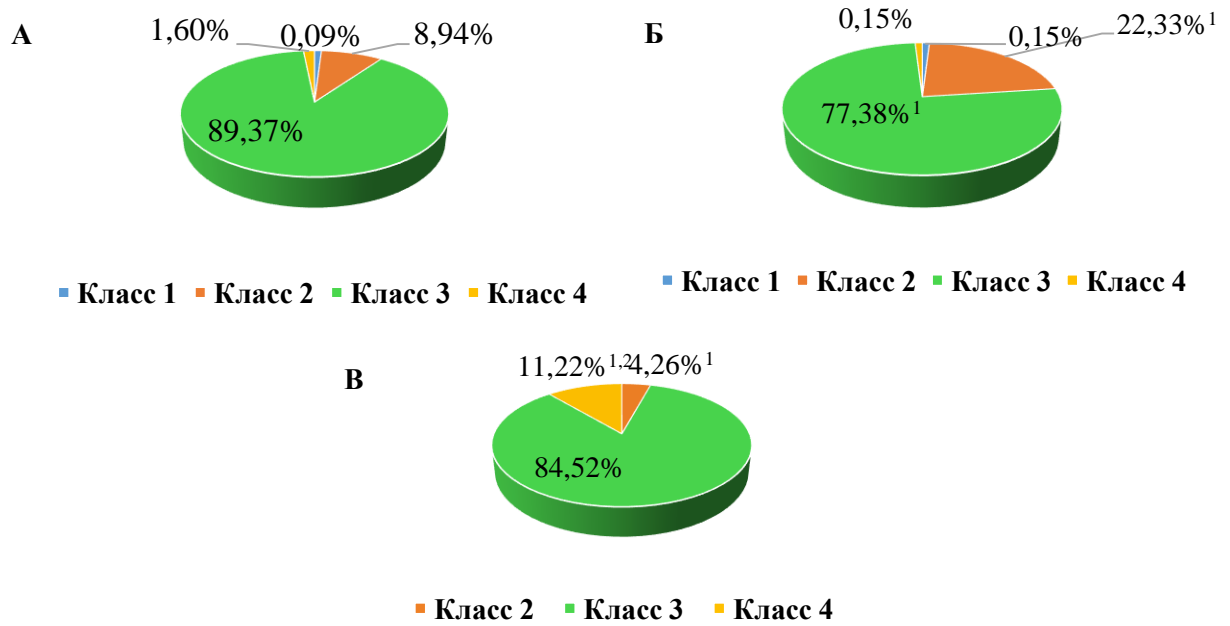


Рисунок 5.7 – Соотношение средней яркости пигмента разных классов в строме десны при проведении ИГХ-реакции на виментин в норме (А), при ПМ (Б) и периимплантите (В) (обозначения: ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

Количество пигмента в структурах 2 класса оказалось достоверно ниже у здоровых пациентов по сравнению с ПМ (8,94% и 22,33% соответственно).

Количество структур 2 класса у пациентов с периимплантитом оказалось достоверно ниже, чем у пациентов с ПМ и составляло 4,26%. Количество элементов 3 класса оказалось сопоставимым во всех трех группах пациентов – 84,52%, а 4 класса – (11,22%) у пациентов с периимплантитом достоверно превышало среднюю яркость пигмента в здоровых тканях и при периимплантатном мукозите (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Средняя яркость пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на виментин в норме, при ПМ и периимплантите

Класс	Показатель	Норма	Периимплантный мукозит	Периимплантит
1	N, шт. (%)	2 (0,09%)	2 (0,15%)	0
	L (ед. яркости) \pm SD	46,47 \pm 0,03	44,95 \pm 0,02	0
2	N, шт. (%)	207 (8,94%)	307 (22,33%) ¹	95 (4,26%) ²

	L (ед. яркости) \pm SD	89,72 \pm 0,1	90,06 \pm 0,09	88,59 \pm 0,11
3	N, шт. (%)	2069 (89,37%)	1064 (77,38%) ¹	1883 (84,52%)
	L (ед. яркости) \pm SD	124,01 \pm 0,09	114,63 \pm 0,08	134,57 \pm 0,08
4	N, шт. (%)	37 (1,60%)	2 (0,15%)	250 (11,22%) ^{1,2}
	L (ед. яркости) \pm SD	158,74 \pm 0,07	151,99 \pm 0,01	161,03 \pm 0,07

обозначения: N – количество структур, L – средняя яркость пигмента в единицах яркости; SD – стандартное отклонение; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ

Таким образом, средняя яркость виментина в биоптатах от пациентов с периимплантитом выше, чем у пациентов со здоровыми периимплантными тканями и ПМ, что подтверждает большую активность синтеза фибробластами соединительнотканых компонентов межклеточного матрикса при значительно меньшей общей площади и сопоставимом среднем размере тканевых структур в биоптатах с периимплантитом. Данное наблюдение свидетельствует о наличии попытки адаптации клеточного состава к усугублению воспалительной реакции, что можно рассматривать как подтверждение резервных возможностей иммунной системы, сохраняющихся даже при переходе воспаления в более тяжелую форму при периимплантите.

Средняя яркость пигмента, сформировавшегося в результате проведения ИГХ-реакции на Ki-67 также оценивалась в зависимости от накопления в клеточных и тканевых структурах с 1 по 4 класс. Ни в одном препарате здоровых тканей, с ПМ или периимплантитом, не было отмечено накопление пигмента, соответствующего 1 классу яркости (от 0 до 50 единиц яркости). Для класса 2 средний показатель накопления пигмента в биоптатах здоровой десны составил 96,54 \pm 0,01 единиц яркости, в биоптатах, полученных от пациентов с ПМ – 91,51 \pm 0,09, а от пациентов с периимплантитом – 93,42 \pm 0,06 единиц яркости. Для класса 3 средний показатель яркости в биоптатах пациентов со здоровыми периимплантными тканями составил 138,67 \pm 0,06, в микропрепаратах от пациентов с ПМ – 134,78 \pm 0,09, а от пациентов с периимплантитом – 131,31 \pm 0,09 единиц яркости. Для класса 4 данные показатели составили 156,7 \pm 0,03, 161 \pm 0,04 и 153,2 \pm 0,01 единиц яркости соответственно.

Достоверная разница средней яркости пигмента во всех трех группах (норма, ПМ, периимплантит), обусловлена разницей соотношения количества структурных элементов 3 и 4 классов. Количество тканевых структур 3 класса оказалось достоверно выше в микропрепаратах пациентов с периимплантитом по сравнению с ПМ (86,99% и 38,58%). В биоптатах здоровой десны данный показатель составил 67,25% от всего количества Ki-67-положительных структур. В то же время, в биоптатах, полученных от пациентов с ПМ, элементов 4 класса оказалось достоверно больше, чем у пациентов с периимплантитом и здоровых пациентов – 59,69% против 10,92% и 32,52% соответственно. Доля структур 2 класса достоверных различий не имела и в норме составила 0,23%, при ПМ – 1,73%, а при периимплантите – 2,09% (рисунок 5.8).

Таким образом, наблюдаемая положительная ИГХ-реакция на Ki-67, с повышением пролиферативной активности клеток при ПМ по сравнению с нормой и периимплантитом, позволяет оценить не только количественные, но и качественные показатели данного процесса. При ПМ повышаются не только средние значения площади, размера, плотность осадка и количество положительных тканевых элементов, но и увеличивается удельный вес среди них структур с высоким накоплением пигмента, что отражает высокую активность процессов клеточной пролиферации при ПМ (таблица 5.7).

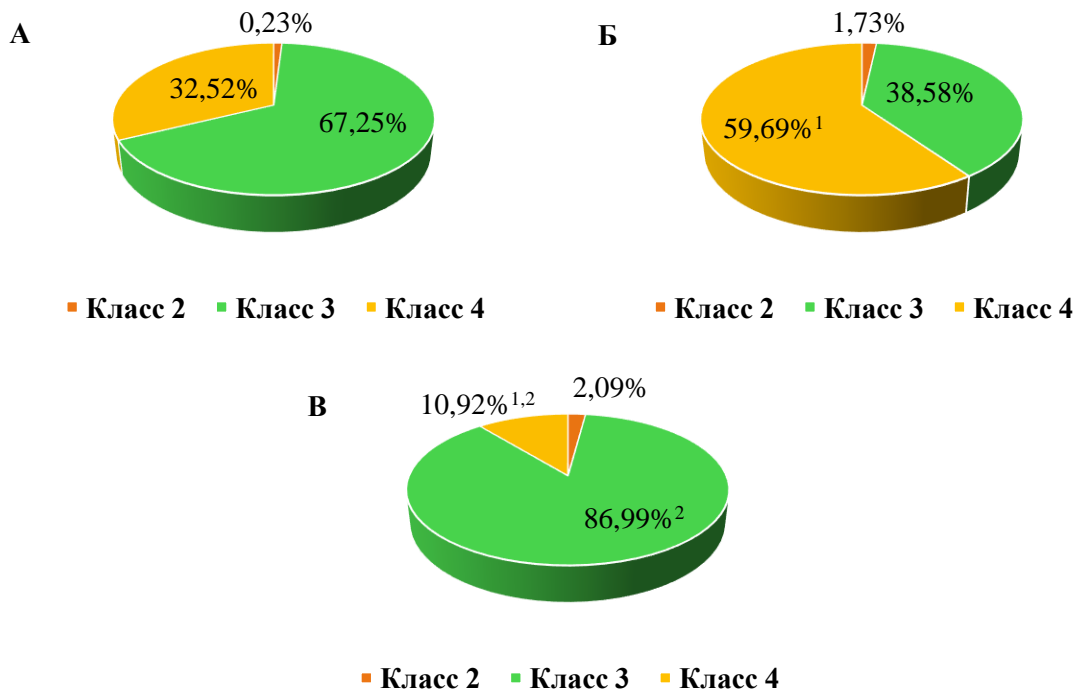


Рисунок 5.8 – Соотношение средней яркости пигмента разных классов в строме десны при проведении ИГХ-реакции на Ki-67 в норме (А), при ПМ (Б) и периимплантите (В) (обозначения: ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

В то же время, при периимплантите также наблюдается достаточно высокое накопление пигмента тканевыми структурами, пусть и в меньшей степени, чем при ПМ, однако в целом средние значения яркости у пациентов этой группы ниже, чем в норме и при ПМ. Данное наблюдение объясняет неполное угнетение процессов пролиферации при периимплантите, сопровождающее процесс тяжелого воспаления.

Таблица 5.7 – Средняя яркость пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на Ki-67 в норме, при ПМ и периимплантите

Класс	Показатель	Норма	Периимплантный мукозит	Периимплантит
1	N, шт. (%)	0	0	0
	L (ед. яркости) \pm SD	0	0	0
2	N, шт. (%)	2 (0,23%)	18 (1,73%)	21 (2,09%)
	L (ед. яркости) \pm SD	96,54 \pm 0,01	91,51 \pm 0,09	93,42 \pm 0,06
3	N, шт. (%)	577 (67,25%)	402 (38,58%)	876 (86,99%) ²

	L (ед. яркости) \pm SD	138,67 \pm 0,06	134,78 \pm 0,09	131,31 \pm 0,09
4	N, шт. (%)	279 (32,52%)	622 (59,69%) ¹	110 (10,92%) ^{1,2}
	L (ед. яркости) \pm SD	156,7 \pm 0,03	161 \pm 0,04	153,2 \pm 0,01

обозначения: N – количество структур, L – средняя яркость пигмента в единицах яркости, SD – стандартное отклонение; ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ

Оценка средней яркости пигмента, образовавшегося при ИГХ-реакции на CD 34, показала, что среднее значение яркости в структурах 1 класса составило 35,37 \pm 0,48 единиц яркости в норме, 43,03 \pm 0,24 – при ПМ и 46,0 \pm 0,01 при периимплантите; в тканевых элементах, отнесенных ко 2 классу в норме среднее значение яркости составило 81,61 \pm 0,16, при ПМ – 92,36 \pm 0,07, а при периимплантите – 88,3 \pm 0,11 единицы яркости. Данные показатели в структурах 3 и 4 классов также достоверно не отличались в препаратах разных групп пациентов, составив 130,08 \pm 0,07, 118,81 \pm 0,07 и 121,53 \pm 0,08 единиц яркости и 156,57 \pm 0,03, 153,55 \pm 0,01 и 160,05 \pm 0,05 единиц яркости соответственно.

Доля структур 1 класса, в которых количество пигмента не превышало 50 единиц яркости в норме и при ПМ составило 0,25%, а при периимплантите – 0,90%. В то же время, в здоровых периимплантных тканях отмечено достоверное повышение содержания тканевых элементов 2 класса – 11,53% по сравнению с ПМ (5,52%) и периимплантитом (3,60%). Долевое соотношение структур 3 и 4 класса во всех трех группах значительно не отличалось, составив в норме 86,22% и 2,01%, при ПМ – 94,06% и 0,17%, а при периимплантите – 93,57% и 2,65% соответственно (рисунок 5.9).

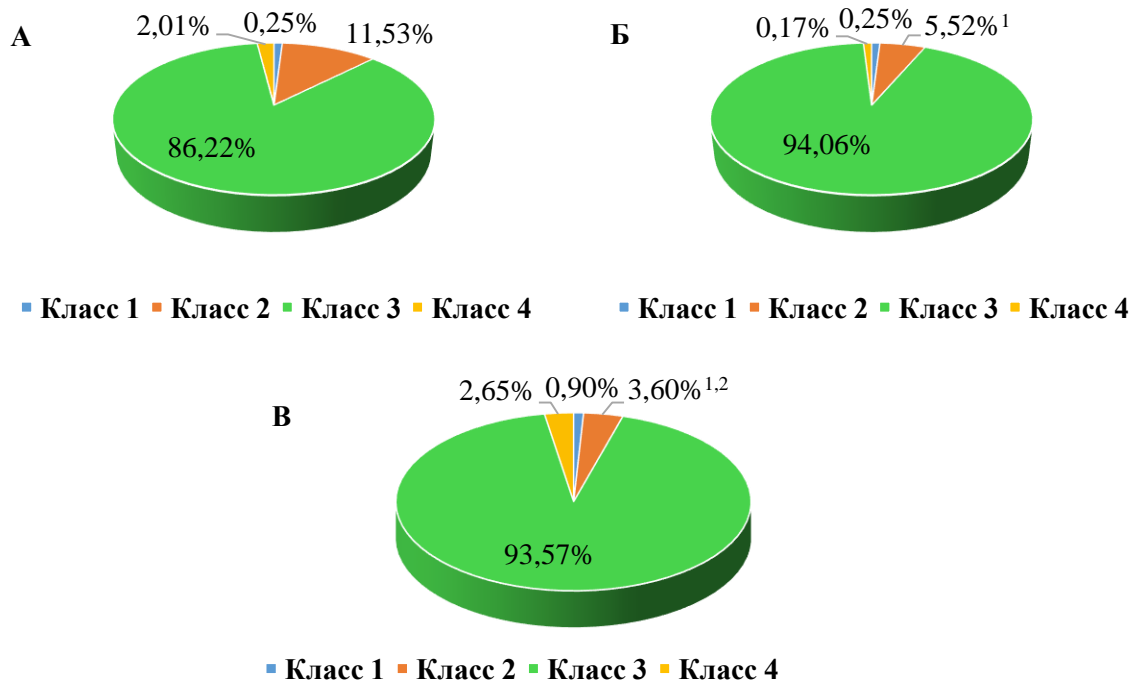


Рисунок 5.9 – Соотношение средней яркости пигмента разных классов в строме десны при проведении ИГХ-реакции на CD 34 в норме (А), при ПМ (Б) и периимплантите (В) (обозначения: ¹ – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, ² – разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с ПМ)

Таким образом, достоверная разница средней яркости между здоровыми периимплантными тканями и воспалением при ПМ и периимплантите, обусловлена повышенным накоплением пигмента в результате проведенной ИГХ-реакции на CD 34 невысокой яркости – от 50 до 100 единиц яркости, 2 класс (таблица 5.8).

Содержание структур высокой яркости (3 и 4 классов) в разных группах значительно не отличалось, что свидетельствует о том, что активность образования сосудов микроциркуляторного русла не имеет качественных особенностей при усугублении воспаления от нормы к ПМ и далее к периимплантиту; гораздо более информативной в данном случае является оценка средних значений проведенной ИГХ-реакции.

Таблица 5.8 – Средняя яркость пигмента в строме десны при проведении ИГХ-реакции на CD 34+ в норме, при ПМ и периимплантите

Класс	Показатель	Норма	Периимплантный мукозит	Периимплантит
1	N, шт. (%)	2 (0,25%)	3(0,25%)	2 (0,19%)
	L (ед. яркости) \pm SD	35,37 \pm 0,48	43,03 \pm 0,24	46,0 \pm 0,01
2	N, шт. (%)	92 (11,53%)	65 (5,52%) ¹	38 (3,60%) ^{1,2}
	L (ед. яркости) \pm SD	81,61 \pm 0,16	92,36 \pm 0,07	88,3 \pm 0,11
3	N, шт. (%)	688 (86,22%)	1108 (94,06%)	989 (93,57%)
	L (ед. яркости) \pm SD	130,08 \pm 0,07	118,81 \pm 0,07	121,53 \pm 0,08
4	N, шт. (%)	16 (2,01%)	2 (0,17%)	28 (2,65%)
	L (ед. яркости) \pm SD	156,57 \pm 0,03	153,55 \pm 0,01	160,05 \pm 0,05

обозначения: N – количество структур, L – средняя яркость пигмента в единицах яркости, SD – стандартное отклонение

Резюме

Морфометрическая оценка распределения показателей клеточного и ферментного ассоциума микроциркуляторного русла десны, полученная путем анализа продуктов ИГХ-реакции на виментин, Ki-67 и CD 34, показала наличие достоверной разницы содержания и активности маркеров интенсивности пролиферации тканевых структур при ПМ и периимплантите по сравнению с нормой.

Наибольшая синтетическая активность клеток фибробластического ряда, пролиферация других соединительнотканых клеток и активность ангиогенеза наблюдалась при ПМ, что является следствием формирования пролиферативного воспаления с активацией его клеточной и ферментной составляющей.

Наименьшая активность клеток фибробластического дифферона, снижение пролиферативной активности других клеток мезенхимного происхождения и угнетение формирования сосудов микроциркуляторного русла при оценке ИГХ-реакции на виментин, Ki-67 и CD 34 в препаратах с периимплантитом, отражает угнетение адаптационных механизмов, сопровождающееся развитием деструкции клеточных и межклеточных элементов.

Однако, следует отметить, что наибольшая яркость виментин-положительного пигмента отмечалась в препаратах с периимплантитом, что позволяет предположить в них более высокую синтетическую активность соединительнотканых компонентов межклеточного матрикса при значительно меньшей общей площади и сопоставимом среднем размере тканевых структур. Кроме того, при периимплантите также наблюдается достаточно высокое накопление пигмента, образовавшегося вследствие ИГХ-реакции на Ki-67 и отражающее наличие невысокой, но все же сохранившейся пролиферативной активности клеток. Данные проявления изменения средней яркости тканевых структур при периимплантите можно рассматривать как пример резервных возможностей иммунной системы, сохраняющихся даже при усугублении воспаления и переходе его в более тяжелую форму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы, посвященной исследованию этиологии, патогенеза и принципов патогенетической терапии воспалительных осложнений дентальной имплантации показал, что ПМ и периимплантит являются последовательными стадиями одного патологического процесса, обусловленными одними этиологическими факторами и сходными патогенетическими особенностями. Ключевыми факторами, способствующими прогрессированию воспаления периимплантных тканей, являются нарушение микробиоценоза полости рта, несоблюдение гигиены, оксидативный стресс, возникающий вследствие активации высокоинтенсивных свободнорадикальных процессов в полости рта, дефицит микро- и макроэлементов, витаминов, сопутствующие заболевания. Не менее важным является снижение уровня неспецифической защиты слизистой оболочки полости рта на фоне активации сапрофитной и патогенной микрофлоры и нарушения микроциркуляции крови в периимплантных тканях.

В этой связи особенно интересна роль физиологичной механической нагрузки на установленные имплантаты: по данным ряда авторов, на месте утраченной после периимплантита кортикальной кости возможна трансформация апикальной губчатой костной ткани в пластинчатую с образованием функционально полноценной структуры, а влияние жевательной нагрузки на ремоделирование костной ткани, обеспечивается не только клеточным, но и гуморальным компонентом, в частности, определенными высокоспецифичными биологическими сигнальными факторами. Другим актуальным вопросом является уровень силы прилагаемого воздействия при жевательной нагрузке, а также сроки, в которые применение функциональной нагрузки при жевании окажет стимулирующее влияние на остеогенез альвеолярной кости после проведенной дентальной имплантации или ремоделирования периимплантных тканей при лечении периимплантита.

Сегодня специалистам в области челюстно-лицевой хирургии, стоматологии и травматологии очевиден факт необходимости циклических или постоянных физических нагрузок (например, сжатие, растягивание, скручивание, жевание), способствующих структурным изменениям как при физиологическом, так и при посттравматическом ремоделировании костной ткани.

Известно, что жевательные нагрузки способствуют лучшей остеоинтеграции при условии стабильности дентального имплантата вне зависимости от профиля поверхности, длины и толщины. Однако, до настоящего времени неясным остается вопрос целесообразности функциональной нагрузки на систему кость-имплантат при воспалении, например, при периимплантите или в раннем посттравматическом периоде после восстановления дефекта костной ткани, окружающей дентальный имплантат с использованием костнозамещающих препаратов. В этой связи, роль механотрансдукции в активации физиологического ремоделирующего гистиона в условиях воспаления нуждается в уточнении.

В экспериментальной части работы проведено моделирование ПМ и периимплантита у 12 овец Северо-Кавказской породы. Клинико-морфологическое исследование проведено у 117 пациентов с различной патологией вокруг установленных дентальных имплантатов: у 55,5% пациентов выявлен ПМ, у 44,5% – периимплантит, для морфологических исследований использовали материал биопсии десны, контролем служила десна практически здоровых людей без признаков воспаления (12 пациентов), у которых по ортодонтическим показаниям удалялись ретинированные дистопированные моляры нижней и верхней челюстей.

Анализ оценки разностей показателя доли ретикулофиброзной и пластинчатой костной ткани в основной группе, группе сравнения и контрольной группе показал достоверные различия во всех группах. Установлено, что жевательные нагрузки в сроки 1-2 месяца не способны существенным образом улучшить качественные характеристики регенерата, а изменение количества отдельных клеточных элементов в процессе ремоделирования костной ткани в основной группе (с нагрузкой) и группе сравнения (в статике) при периимплантите носит статистически недостоверный характер ($p > 0,05$). Для основной группы

исследования наиболее характерным оказался прирост числа сосудов микроциркуляторного русла и клеток остеобластической дифференцировки в срок от 4 до 5 месяцев после начала экспериментального исследования, что подтверждает ведущее значение сосудистого компонента в ремоделировании костной ткани.

Ведущую роль в активации физиологического ремоделирующего гистиона кости челюсти и ИРРК функциональные нагрузки играют в срок 3 и 7 месяцев, что проявляется в опережающем по скорости и объему темпе формирования молодой ретикулофиброзной ($T_{пр}=+182,1\%$ к концу 3 месяца) и пластинчатой ($T_{пр}=+110,2\%$ к концу 7 месяца) ткани вокруг дентального имплантата, с качественной перестройкой кости на 4-5 месяце, когда вместе с появлением остеонов ретикулофиброзная ткань практически перестает развиваться и повсеместно заменяется пластинчатыми элементами, что может быть связано с ингибированием остеокластов в областях высоких нагрузок, в то время как отложение остеоидов и минерализация остеобластами не зависят от величины и знака деформации кости.

Полученные результаты позволяют пересмотреть некоторые подходы в отношении ранних функциональных нагрузок на дентальные имплантаты, особенно после ремоделирования челюстной кости с использованием костнозамещающих препаратов в условиях воспаления периимплантных тканей. Очевидно, что процесс формирования регенеративного комплекса кость-имплантат начинается сразу после проведенного оперативного вмешательства вне зависимости от сроков введения дентального имплантата в прикус, однако, в период от 3 до 7 месяцев функциональные нагрузки наиболее эффективно способствуют стимулированию полноценного остеогенеза, что необходимо учитывать при изготовлении ортопедических конструкций и протезировании.

Для более точного понимания причинно-следственных связей механизмов возникновения и развития ПМ и периимплантита проведена морфометрическая оценка распределения показателей клеточного и ферментного ассоциума микроциркуляторного русла десны у пациентов с ПМ и периимплантитом.

Изменение взаимосвязи между клетками при прогрессировании воспаления периимплантных тканей наблюдалось достаточно отчетливо: в тканях здоровой десны отмечалось наличие прочной зависимости между количеством гистиоцитов и лимфоцитов, кроме того отмечалось сильное взаимное влияние содержания лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, в то время как при ПМ данные связи оказались невыраженными, однако сформировалась прямая сильная зависимость количества тучных клеток и лимфоцитов друг от друга.

Клеточное взаимодействие при периимплантите характеризовалось восстановлением связи макрофаг-гистиоцит и лимфоцит, кроме того, сохранялось сильное взаимное влияние лимфоцитов и тучных клеток. Однако при периимплантите начали формироваться новые связи, которые, являясь обратными, показывали, что увеличение содержания одних клеток связано с уменьшением содержания других: лимфоциты и плазмоциты, плазмоциты и тучные клетки, тучные клетки и эозинофилы.

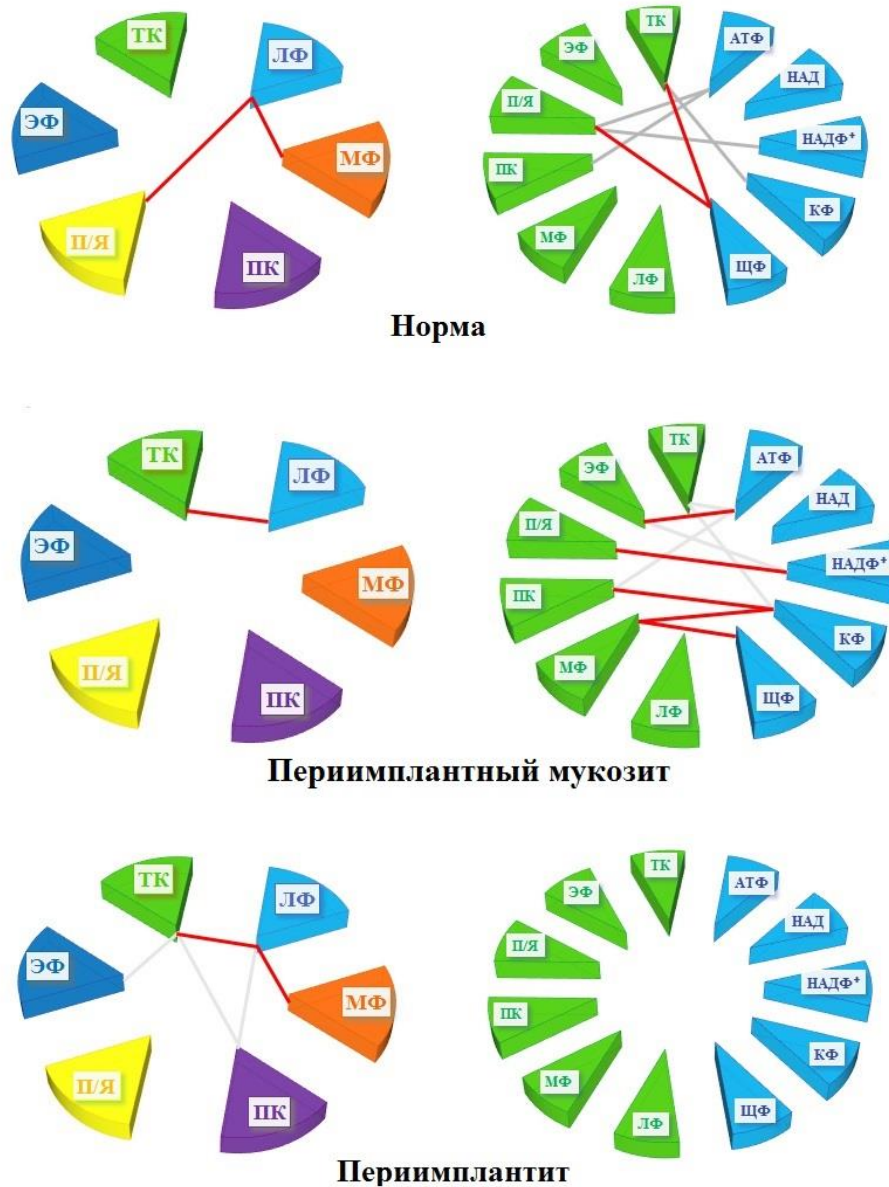
Особый интерес представляет исчезновение связи клеток стромы с нейтрофильным лейкоцитом и получение им своеобразной автономии с усугублением воспалительного процесса от нормы к ПМ и периимплантиту. В отдельных исследованиях, подчеркивающих способность нейтрофилов выступать в роли непосредственных эффекторов воспаления с деструктивным компонентом, отмечается как их положительные (микрофагальная и противоопухолевая) функции, так и отрицательные – стимуляция и поддержание хронических воспалительных процессов, однако корреляции между нейтрофилами и клеточным составом тканей при воспалении до настоящего времени остается недостаточно изученной.

Хронизация воспалительного процесса в периимплантных тканях сопровождалась неизменным включением тучных клеток в систему межклеточных взаимодействий. Учитывая особенности ферментативных и гормональных свойств этих клеток, следует отметить, что жесткая корреляционная связь тучных клеток и лимфоцитов является показателем опосредованной альтерации. Полученные данные отражают степень нарастания кинетики воспалительной иммунной

реакции и трансэндотелиального транспорта в сосудах микроциркуляторного русла, сопряженную с нарушением взаимодействия клеток стромы десны. Данное обстоятельство подтверждает важную роль разрыва контактной взаимосвязи клеток вследствие прогрессирования патологических процессов в периимплантных тканях при ПМ и периимплантите (блок-схема 6.1).

Выявленная закономерность нарушения взаимодействия клеток стромы десны при ПМ и периимплантите свидетельствует о нарушении кинетики воспалительной иммунной реакции и трансэндотелиального транспорта в сосудах микроциркуляторного русла. Корреляционная связь тучных клеток и лимфоцитов при периимплантите имеет существенное значение при дифференциальной диагностике двух заболеваний, поскольку по мере прогрессирования поражения периимплантных тканей нарастает гнойное воспаление с резорбированием костной ткани, окружающей дентальный имплантат.

В свете сказанного, установленная структурная автономность лейкоцитов при периимплантите отражает несостоятельность неспецифического иммунитета, что требует обязательного включения в терапию заболевания иммуномодуляторов для коррекции дисфункций иммунной системы.



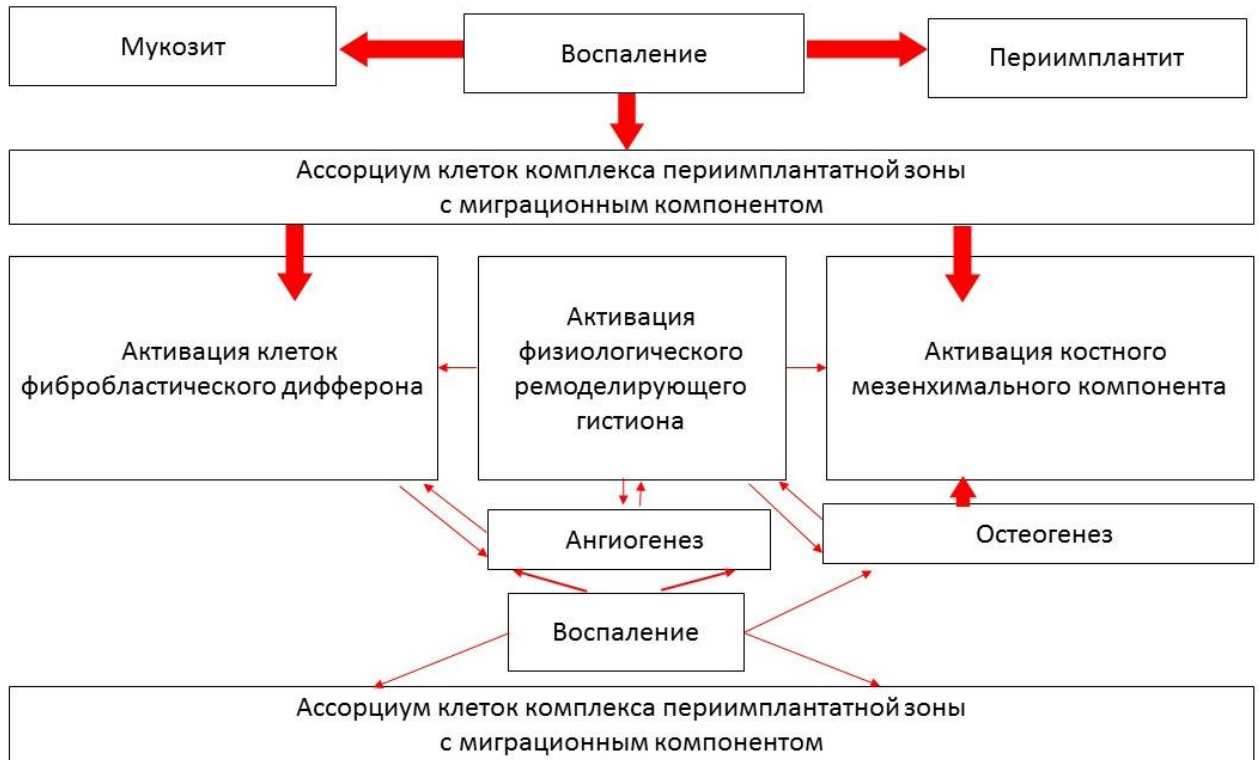
Блок-схема 6.1 – Образование и разрыв контактных взаимосвязей между компонентами собственной пластинки соединительной ткани десны и сосудов микроциркуляторного русла на разных этапах периимплантного воспаления (обозначения: красная линия – прямая корреляционная зависимость ($0 < r_{xy} < 1$), серая линия – обратная корреляционная зависимость ($-1 < r_{xy} < 0$); ЛФ – лимфоцит, МФ – макрофаг, ЭФ – эозинофил; П/Я – палочкоядерные лейкоциты, ТК – тучные клетки, ПК – плазматические клетки; АТФ – аденозинтрифосфатаза, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза)

Морфометрическая оценка распределения показателей клеточного и ферментного ассоциума микроциркуляторного русла десны, полученная путем анализа продуктов ИГХ-реакции на виментин, Ki-67 и CD 34, показала наличие достоверной разницы содержания и активности маркеров пролиферативной активности тканевых структур при ПМ и периимплантите по сравнению с нормой.

Наибольшая синтетическая активность клеток фибробластического ряда, пролиферация других соединительнотканых клеток и активность ангиогенеза наблюдалась при ПМ, что является следствием формирования пролиферативного воспаления с активацией его клеточной и ферментной составляющей.

Активация физиологического ремоделирующего гистиона наиболее ярко прослеживалась под влиянием жевательных нагрузок, причем наибольшая активность клеток фибробластического дифферона, увеличение пролиферативной активности других клеток мезенхимного происхождения и ускорение формирования сосудов микроциркуляторного русла при оценке ИГХ-реакции на виментин, Ki-67 и CD 34 в препаратах с периимплантитом отражает активизацию адаптационных механизмов, сопровождающуюся восстановлением связей клеточных и межклеточных элементов (блок-схема 6.2).

Следует отметить, что наибольшая яркость виментин-положительного пигмента отмечалась в препаратах с периимплантитом, что позволяет предположить в них более высокую синтетическую активность соединительнотканых компонентов межклеточного матрикса при значительно меньшей общей площади и сопоставимом среднем размере тканевых структур.



Блок-схема 6.2 – Активация физиологического ремоделирующего гистиона с формированием ассорциума клеток с миграционным компонентом в ответ на развитие воспаления в периимплантной зоне

Кроме этого, при периимплантите наблюдается достаточно высокое накопление пигмента, образовавшегося вследствие ИГХ-реакции на Ki-67 и отражающее наличие невысокой, но все же сохранившейся пролиферативной активности клеток. Данные проявления изменения средней яркости тканевых структур при периимплантите можно рассматривать как пример резервных возможностей иммунной системы, сохраняющихся даже при прогрессировании воспаления и переходе его в более тяжелую форму, при условии наличия эффекта механотрансдукции.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальных условиях разработаны модели периимплантного мукозита и периимплантита в области дентальных имплантатов верхней и нижней челюстей. На моделях патофизиологического эксперимента воспроизведен процесс хронического воспаления слизистой оболочки и пародонта, который подтвержден клинически и рентгенологически. Изучение морфологии периимплантной зоны позволяет объективно оценить показатели репарации тканей при жевательных нагрузках и в условиях их отсутствия.

2. Активизация процессов репарации в периимплантной зоне с эффективной регенерацией кости достигнута введением в периимплантную область остеопластического материала в сочетании с жевательными нагрузками. Ускорение процессов тканевого ремоделирования в периимплантной зоне (на 1-3 месяца раньше по сравнению с контрольной группой) связано с улучшением трофики за счет интенсификации аутогенного ангиогенеза при участии стволовых клеток гемопоэтического происхождения (CD 34⁺), а также накоплением в клетках белка виментина.

3. Ведущую роль в активации физиологического ремоделирующего гистиона кости челюсти играют функциональные нагрузки, приводящие к опережающему по скорости и объему темпу формирования молодой ретикулофиброзной (темп прироста +182,1% к концу 3 месяца) и пластинчатой (темп прироста +110,2% к концу 7 месяца) костной ткани вокруг дентального имплантата.

4. При периимплантном мукозите инфильтративные воспалительные изменения в строме десны характеризуются увеличением числа нейтрофильных гранулоцитов и снижением числа плазматических клеток по сравнению с контролем. При периимплантите, напротив, отмечается прирост агранулоцитов в инфильтрате, уменьшение числа зернистых лейкоцитов и плазмоцитов по сравнению с данными показателями при периимплантном мукозите. Это

свидетельствует о разной активности воспаления и разных моделях клеточного взаимодействия при указанных моделируемых состояниях.

5. При прогрессировании воспаления в периимплантных тканях происходит изменение взаимосвязи между клетками стромы десны. Математический анализ установил: в норме связаны количество гистиоцитов и лимфоцитов, лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов; при периимплантном мукозите данные связи не выражены, но сформирована прямая сильная взаимозависимость количества тучных клеток и лимфоцитов; при периимплантите происходит восстановление связи макрофаг-гистиоцит и лимфоцит, сохраняется сильное взаимное влияние лимфоцитов и тучных клеток и начинают формироваться новые обратные связи, когда увеличение содержания одних клеток связано с уменьшением содержания других (лимфоциты и плазмоциты, плазмоциты и тучные клетки, тучные клетки и эозинофилы).

6. В основе прогрессирования патологических процессов при воспалении в периимплантных тканях лежат взаимосвязанные изменения взаимодействия клеток стромы десны, отражающие нарушение кинетики воспалительной иммунной реакции, изменения эндотелиального транспорта в сосудах микроциркуляторного русла и интенсивность аутогенного ангиогенеза, изменения активности клеток фибробластического дифферона. Их комплексное исследование морфологическими и молекулярными методами позволяет судить о степени активации физиологического ремоделирующего гистиона при периимплантном мукозите и периимплантите.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные экспериментальные модели периимплантного мукозита и периимплантита рекомендуются в качестве пособия для отработки широкого спектра патофизиологических исследований репаративной регенерации при изучении саногенетических механизмов развития и исходов воспаления в области челюстных костей.

2. Рекомендуется более раннее применение циклических или постоянных функциональных нагрузок, способствующих структурным изменениям как при физиологическом, так и при посттравматическом ремоделировании костной ткани у пациентов с установленными дентальными имплантатами.

3. После ремоделирования челюстной кости с использованием костнозамещающих препаратов в условиях воспаления периимплантных тканей для наиболее эффективного стимулирования полноценного остеогенеза рекомендуется начинать функциональные нагрузки на дентальные имплантаты через 3-7 месяцев от момента проведения оперативного вмешательства в зависимости от его объема.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ-аза – аденозинтрифосфатаза;
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
ИГХ-реакция – иммуногистохимическая реакция;
ИОМ – имплантированный остеопластический материал;
ИРРК – интенсивность репаративной регенерации кости;
КФ – кислая фосфатаза;
ЛФ – лимфоциты;
МСК – мезенхимальные стволовые клетки;
МФ – макрофаги;
НАД – никотинамидадениндинуклеотид;
НАДФ⁺ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат;
ПК – плазматические клетки;
ПМ – периимплантный мукозит;
П/Я – палочкоядерные лейкоциты;
ТК – тучные клетки;
Тпр – темп прироста;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭФ – эозинофилы;
ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ;
СРБ – С-реактивный белок;
CD 34 – маркер эндотелиальных и гемопоэтических стволовых клеток;
COVID-19 – коронавирусная инфекция;
FGF-2 – фактор роста фибробластов 2;
Ki-67 – маркер пролиферирующих клеток на стадии интерфазы;
Th – Т-хелперы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: Учеб. пособие для слушателей системы последиплом. образования / Г.Г.Автандилов. – Медицина. – Москва, 2002. – 240 с.

2. Адамчик, А.А. Оценка активности гликолитических ферментов в гранулемах при хроническом гранулематозном периодонтите / А.А.Адамчик, Н.Э.Будзинский, А.Г.Сирак, Э.А.Дыгов, Ю.Ю.Гатило // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 6.

3. Акбаров, А.Н. Сравнительная оценка новых остеопластических материалов по результатам изучения острой токсичности / А.Н.Акбаров, Н.С.Зиядуллаева // Re-Health journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 203–207.

4. Алиев, Э.Э. Оценка процессов остеоинтеграции методом спектрального анализа при дентальной имплантации / Э.Э.Алиев, А.С.Клиновская, А.А. Чунихин, Э.А.Базилян // Российская стоматология. – 2022. – № 1 (15). – С. 30–32.

5. Амхадова, М.А. Эффективность применения никотинамидадениннуклеотид гидрида в комплексном лечении пациентов с периимплантитом / М.А.Амхадова, И.С.Амхадов, В.И.Зеленский, Е.А.Ремизова, А.А.Атаманчук // Российский стоматологический журнал. – 2020. – № 3 (24). – С. 146–153.

6. Антонов, И.И. Современные возможности и перспективы иммуотропной терапии хронического генерализованного пародонтита / И.И.Антонов, В.П.Мудров, В.Н.Нелюбин // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 1055-1068.

7. Аристархов, Д.В. История развития дентальной имплантологии / Д.В.Аристархов, В.А.Бессчетнов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2021. – № 1 (11). – С. 23–25.

8. Бобкова, И.Л. Профилактика развития мукозита и периимплантита у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом / И.Л.Бобкова // сб. статей / Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области, и шеи: сборник трудов Национального конгресса с международным участием, посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П.Чудакова. – Минск, 2022. – С. 78–83.

9. Бозо, И. Я. Невирусный генный трансфер в гидрогелевых матриксах с микрогранулами октакальциевого фосфата в оптимизации репаративного остеогенеза / И.Я.Бозо, Е.В.Пресняков, Е.С.Рочев, В.В.Церцейл, П.С.Подлужный, М.О.Мавликеев, А.Ю.Федотов, О.В.Баранов, И.И.Еремин, А.А.Пулин, Т.С.Чаузова, А.П.Петрикина, А.И.Билялов, А.А.Титова, А.А.Исаев, В.С.Комлев, Р.В.Деев // Гены И Клетки. – 2021. – № 3 (16). – С. 91–96.

10. Брайловская, Т.В. Результаты дентальной имплантации у пациентов с атрофией альвеолярной кости после выполнения аутокостной пластики / Т.В.Брайловская, А.П.Михайлова, Е.В.Усанова, Х.И.Мамедов, Л.С.Дзиковицкая, Р.В.Калинин, А.П.Ведяева // Кремлевская медицина. – Клинический вестник. – 2021. – № 3. – С. 12–20.

11. Бугоркова, И.А. Использование различных остеопластических материалов в лечении экспериментально полученного периимплантита / И.А.Бугоркова, О.А.Семенова, И.В.Бугорков // Морфологический альманах имени В.Г.Ковешникова. – 2021. – № 1 (19). – С. 26–31.

12. Гарунов, М.М. Клиническая эффективность применения гидроксиапатита и трикальцийфосфата, модифицированных гиалуроновой кислотой в лечении пациентов с периимплантатами / М.М.Гарунов, Л.А.Григорьянц, А.Г.Степанов, С.В.Апресян, Д.В.Симонян // Стоматология. – 2022. – № 2 (101). – С. 42–46.

13. Гасанова, З.Т. Исследование взаимосвязи регенерации альвеолярной костной ткани и состояния пульпы зуба по показателям маркеров ремоделирования в слюне пациентов с пародонтитом / З.Т.Гасанова, О.О.Янушевич, Т.П.Вавилова // Российская стоматология. – 2022. – № 1 (15). – С. 43–44.

14. Гветадзе, Р.Ш. Анализ осложнений при использовании несъемных ортопедических конструкций с опорой на дентальные имплантаты в дистальных отделах верхней и нижней челюстей (клинико-рентгенологическое исследование) (Часть I) / Р.Ш.Гветадзе, А.А.Стрекалов // Институт стоматологии. – 2020. – № 4 (89). – С. 22–23.

15. Гветадзе, Р.Ш. Анализ осложнений при использовании несъемных ортопедических конструкций с опорой на дентальные имплантаты в дистальных отделах верхней и нижней челюстей (клинико-рентгенологическое исследование) (Часть II) / Р.Ш.Гветадзе, А.А.Стрекалов // Институт стоматологии. – 2021. – № 1 (90). – С. 28–29.

16. Головкин, А.И. Иммунологические аспекты осложнений при протезировании пациентов с опорой на дентальные имплантаты / А.И.Головкин, С.А.Костюк // Современная стоматология. – 2022. – № 4 (89). – С. 2–7.

17. Григорьянц, Л.А. Оценка состояния костной ткани вокруг дентальных имплантатов до и после операции по ремоделированию периимплантной зоны / С.В.Сирак, М.М.Гарунов, З.М.Кочкарова, А.А.Андреев, А.Г.Степанов, С.В.Апресян // Институт стоматологии. – 2022. – № 2 (95). – С. 30–32.

18. Деминская, Ю.В. Осложнения после дентальной имплантации: проблемы и решения / Ю.В.Деминская // Инновации. Наука. Образование. – 2022. – № 51. – С. 1400–1405.

19. Демяшкин, Г.А. Исследование остеопластических свойств нового материала на основе гидроксиапатита / Г.А.Демяшкин, С.Ю.Иванов, А.А.Чуева, В.В.Чуев, Ф.Н.Бондаренко, С.А.Суворова // Клиническая стоматология. – 2022. – № 4 (25). – С. 106–113.

20. Должиков, А.А. Сравнительно-морфологическое исследование гипоэстрогенной и глюкокортикоидной моделей экспериментального остеопороза / А.А.Должиков, Л.М.Даниленко, С.К.Трунов, А.П.Даниленко, О.А.Шевченко, А.В.Чердниченко, Е.В.Боева // Modern science. – 2022. – № 9–1. – С. 71–78.

21. Дробышев, А.Ю. Особенности регенерации костной ткани альвеолярного гребня челюстей при применении материала на основе гидроксиапатита /

А.Ю.Дробышев, Я.И.Скакунов, Н.А.Редько // Травматология и ортопедия России. – 2021. – № 1 (27). – С. 9–18.

22. Дробышев, А.Ю. Реабилитация пациентов с перфорацией шнайдеровской мембраны во время проведения открытого синус-лифтинга при помощи эмальматричных протеинов, основываясь на данных компьютерной томографии / А.Ю.Дробышев, Я.И.Скакунов, Н.А.Редько // сб. статей / Материалы VI международной научно-практической конференции прикаспийских государств. – Астрахань, 2022. – С. 70–75.

23. Ешиев, А.М. Послеоперационное заполнение костных дефектов челюстей остеопрепаратами // А.М.Ешиев, Н.О.Курманбеков / Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 6. – С. 41–45.

24. Жекова, А.А. Применение новых лазерных технологий при лечении периимплантитов (методологический анализ) / А.А.Жекова, А.А.Чунихин А.Э.Базилян // Российская стоматология. – 2022. – № 1 (15). – С. 50–51.

25. Зорина, О.А. Информативность оценки биомаркеров костного метаболизма в десневой жидкости при воспалительно-деструктивной и опухолевой патологии в полости рта / О.А.Зорина, М.А.Амхадова, О.А.Борискина, Э.Ш.Алескеров, И.С.Костоев // Стоматология. – 2021. – № 4 (100). – С. 31–36.

26. Иванов, А.С. Динамика гигиенических и пародонтальных индексов на этапах имплантологического лечения / А.С.Иванов, З.У.Сакаева, Д.И.Морозов, Д.В.Мартынов, М.Я.Саламов, Е.Е.Олесов, Э.А.Олесова // Российский Стоматологический Журнал. – 2020. – № 4 (24). – С. 225–228.

27. Иващенко, А.В. Особенности трофики костной ткани после установки дентальных имплантатов / А.В.Иващенко, А.Е.Яблоков, И.И.Марков, В.А.Монаков, А.М.Нестеров // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 3 (51). – С. 74–89.

28. Игнатенко, Г.А. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии / Г.А.Игнатенко, Э.А.Майлян, И.Г.Немсадзе, З.С.Румянцева, А.В.Чурилов, И.С.Глазков, Е.Д.Мирович // Таврический Медико-Биологический Вестник. – 2020. – № 1 (23). – С. 133–139.

29. Игнатъев, А.М. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомаляции и остеопорозе / А.М.Игнатъев, Н.И.Турчин // Травма. – 2020. – № 6 (21). – С. 16–20.

30. Иорданишвили, А.К. Жевательный рефлекс: особенности проявления при мукозите и периимплантите / А.К.Иорданишвили, М.И.Музыкин, Ф.Ф.Лосев // Пародонтология. – 2021. – № 4 (26). – С. 308–315.

31. Ипполитов, Е.В. Клинико-иммунологический мониторинг содержания цитокинов десневой жидкости у пациентов с периимплантитом при фотодинамической терапии / Е.В.Ипполитов, С.Т.Ильясова, Г.Д.Ахмедов, А.В.Арутюнян, В.Н.Царев // Медицинский алфавит. – 2020. – № 12. – С. 15–18.

32. Калакуцкий, Н.В. Подготовка нижней и верхней челюсти к имплантации при выраженной атрофии костной ткани / Н.В.Калакуцкий, Ю.В.Иванов, И.В.Журавлев // Клиническая стоматология. – 2022. – № 3 (25). – С. 25–31.

33. Кизим, А.Н. Современные подходы к патогенетическим аспектам имплантологии / А.Н.Кизим, А.В.Шумский, О.Н.Гуленко, О.Н.Павлова // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 2 (44). – С. 32–39.

34. Кизим, А.Н. Исследование интенсивности свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости больных с периимплантитом / А.Н.Кизим, А.В.Шумский, О.Н.Павлова, О.Н.Гуленко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 11–2 (113). – С. 159–166.

35. Кизим, А.Н. Интегральная оценка окислительного гомеостаза ротовой полости при периимплантите / А.Н.Кизим, А.В.Шумский, О.Н.Павлова, О.Н.Гуленко, В.В.Масляков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 1-2 (115). – С. 106–112.

36. Клиновская, А.С. Витамин D – фактор, влияющий на процессы реституции костной ткани челюстно-лицевой области / А.С.Клиновская, Э.А.Базикян, А.О.Иванова, О.С.Киося, А.А.Чунихин // Российская стоматология. – 2022. – № 1 (15). – С. 51–53.

37. Котельников, Г.П. Экспериментальное обоснование армирования ахиллова сухожилия новыми способами / Г.П.Котельников, Ю.Д.Ким, Д.С.Шитиков, Н.А.Князев, Н.Э.Лихолатов // Гений ортопедии. – 2022. – Т. 28. № 1. – С. 76-82.

38. Костина, И.Н. Периимплантный мукозит и периимплантит: эпидемиология, современное понимание клиники и диагностики / И.Н.Костина, А.Ю.Яков, А.О.Костин // Дентальная имплантология и хирургия. – 2020. – № 3/4 (40/41). – С. 50–57.

39. Кулаков, А.А. Клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей при периимплантите и пародонтите / А.А.Кулаков, Е.А.Коган, В.Н.Николенко, Т.В.Брайловская, А.П.Ведяева, Е.В.Блинова, Н.В.Жарков, С.П.Боев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 4 (14). – С. 653–659.

40. Кулаков, А.А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите // А.А.Кулаков, Е.А.Коган, Т.В.Брайловская, А.П.Ведяева, Н.В.Жарков / Доклады Российской академии наук. – Науки о жизни. – 2020. – № 1 (492). – С. 300–304.

41. Лец, С.Л. Анализ негативных исходов ортопедического лечения с опорой на дентальные имплантаты / С.Л.Лец, В.А.Монаков, Н.Ю.Курчугина, Е.М.Шестун // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 18–20.

42. Лившиц, В.И. Влияние комплексного применения физиотерапевтических факторов на микрогемодинамические параметры и уровень оксигенации тканей периимплантной зоны при воспалительных осложнениях у пациентов с ортопедическими конструкциями на дентальных имплантатах / В.И.Лившиц, С.Н.Нагорнев, Р.Ш.Гветадзе, В.К.Фролков // Физиотерапевт. – 2021. – № 5. – С. 48–58.

43. Лившиц, В.И. Влияние комплексного применения лазеротерапии и низкочастотного электростатического поля на биохимические показатели ротовой жидкости у пациентов с постпротетическими воспалительными осложнениями при

дентальной имплантации / В.И.Лившиц, С.Н.Нагорнев, В.К.Фролков, Г.А.Пузырева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2021. – № 3 (20). – С. 8–17.

44. Лившиц, В.И. Предиктивный подход и прогностические критерии оценки эффективности комплексного физиотерапевтического лечения постпротетических воспалительных осложнений при дентальной имплантации / В.И.Лившиц, С.Н.Нагорнев, В.К.Фролков, Г.А.Пузырева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – № 1 (21). – С. 77–85.

45. Лившиц, В.И. Оценка отдалённых результатов комплексного применения лазеротерапии и низкочастотного электростатического поля у пациентов с постпротетическими воспалительными осложнениями при дентальной имплантации / В.И.Лившиц, С.Н.Нагорнев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – № 3 (20). – С. 237–246.

46. Лосев, Ф.Ф. Использование дентальных имплантатов при ортопедической реабилитации пациентов в эстетически значимой зоне / Ф.Ф.Лосев, Т.В.Брайловская, Р.В.Калинин // Стоматология. – 2022. – Т. 101. № 1. – С. 84-88.

47. Михальченко, Д.В. Немедикаментозные методы лечения постпротетических воспалительных осложнений при дентальной имплантации / Д.В.Михальченко, Ю.А.Македонова, А.В.Юркевич, И.Д.Ушницкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 111–115.

48. Мищенко, О.Н. Воспалительные процессы в периимплантной зоне. – (обзор) / О.Н.Мищенко, М.В.Погорелов, К.П.Волчихина // Современная стоматология. – 2019. – № 1 (95). – С. 80.

49. Моисеева, Н.С. Клинико-лабораторная оценка морфологических параметров остеопластических материалов, применяемых при костной аугментации альвеолярного отростка / Н.С.Моисеева, Д.Ю.Харитонов, И.Д.Харитонов, И.В.Степанов, А.В.Подопригора // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – № 4 (15). – С. 18–23.

50. Моисеева, Н.С. Клинико-лабораторный анализ элементного состава челюстной костной ткани и остеопластических материалов по данным

рентгеноспектрального микроанализа / Н.С.Моисеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – № 1 (29). – С. 59–62.

51. Моисеева, Н.С. Эффективность применения остеопластических материалов для лечения и профилактики деформаций альвеолярного отростка челюстей / Н.С.Моисеева, И.Д.Харитонов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2022. – № 1 (25). – С. 4–9.

52. Мустафина, С.И. Исследование влияния параметров внутренней и внешней регуляции клеток на ремоделирование костной ткани / С.И.Мустафина, В.Н.Киреев, А.И.Каримов, С.С.Чугунов, А.Р.Билялов // Вестник Башкирского Университета. – 2022. – № 4 (27). – С. 834–839.

53. Орлов, А.А. Воспаление как фактор риска потери остеоинтеграции дентальных имплантатов / А.А.Орлов, А.С.Рыбалко // сборник статей по материалам LXII-LXIII международной научно-практической конференции. – Т. 7-8 (58). – Москва, 2022. – С. 24–37.

54. Орлова, А.Д. Применение цитокиновых препаратов в практике врача стоматолога / А.Д. Орлова, Ю.А.Сорокина // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 72–2. – С. 42–45.

55. Островская, Л.Ю. Оптимизация протокола дентальной имплантации у пациентов с частичной вторичной адентией и недостаточностью витамина D / Л.Ю.Островская, Н.Б.Захарова, А.В.Лысов, Т.С.Кочконян, Д.А.Доменюк // Медицинский алфавит. – 2021. – № 24. – С. 22–26.

56. Павлова, О.Н. Общий антиоксидантный индекс как способ интегральной оценки окислительного гомеостаза ротовой полости при периимплантите / О.Н.Павлова, О.Н.Гуленко, А.А.Федотова, А.Н.Кизим, А.Д.Аничхина, Е.С.Белова // сб. статей / сборник материалов Международной научно-практической конференции ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова». – Чебоксары, 2021. – С. 22–25.

57. Подпорин, М.С. Экспериментальное обоснование разработки лекарственной формы лактоферрина с производными эмалевого матрикса для применения в пародонтологии / М.С.Подпорин, В.Н.Царев, Е.В.Ипполитов,

Т.В.Царева, В.В.Вишленкова, И.Л.Гольдман, Е.Р.Садчикова // Клиническая стоматология. – 2022. – № 4 (25). – С. 74–80.

58. Постников, М.А. История эволюции дентальных имплантатов (обзор литературы) / М.А.Постников, А.А.Кийко, А.М.Нестеров, А.Н.Николаенко, В.А.Купряхин, М.Р.Сагиров // Клиническая стоматология. – 2022. – № 1 (25). – С. 48–52.

59. Потехина, Ю.П. Механосенситивность различных клеток: возможная роль в регуляции и реализации эффектов физических методов лечения (обзор) / Ю.П.Потехина, А.И.Филатова, Е.С.Трегубова, Д.Е.Мохов // Современные технологии в медицине. – 2020. – № 4 (12). – С. 77–90.

60. Раджжумар, Д. Маркеры оксидативного стресса в прогнозировании резорбции костной ткани на модели генерализованного остеопороза / Д.Раджжумар, А.В.Файтельсон, Е.Б.Артюшкова, Ю.В.Фурман, С.Н.Чеботарев // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 125.

61. Радугин, Ф.М. Особенности костного ремоделирования у больных сахарным диабетом: фокус на витамин К2 / Ф.М.Радугин, Т.Л.Каронова // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – № 3 (24). – С. 11–18.

62. Рождественский, А.А. Первые результаты экспериментального применения синтетического материала на основе смеси фосфата и силиката кальция с целью замещения костных дефектов / А.А. Рождественский, Г.Г.Дзюба, С.А.Ерофеев, А.П.Солоненко, А.Е.Шевченко, А.Н.Кузовкин, Д.И.Ештокин, С.В.Чернигова, Е.С.Дочилова, А.С.Рождественский // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 137.

63. Романов, А.С. Результаты микробиологических исследований действия масляно-эфирных растворов фитопрепаратов на пародонтопатогены и параметры феноменологической модели «дентальные имплантаты-пародонтопатогены» / Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622260 Российская Федерация. № 2022622179 : заявл. 09.09.2022 : опубл. 15.09.2022 / А.С.Романов, Е.Е.Олесов, В.Н.Олесова.

64. Рубникович, С.П. Иммуногистохимические и биохимические показатели остеогенеза при лечении экспериментального периимплантита / С.П.Рубникович, С.В.Сирак, Л.А.Григорьянц, М.М.Гарунов, А.Г.Сирак, М.Г.Перикова // Стоматолог. – Минск. – 2021. – № 4 (43). – С. 8–15.

65. Рустамов, В.Э. Патогенетическая характеристика системного остеопороза верхней и нижней челюстей / В.Э. Рустамов, С.Б.Джафарова, З.К.Голодных // Инновационная наука. – 2022. – № 4–2. – С. 129–132.

66. Рыбалко, А.С. Факторы риска развития воспаления в послеоперационный период имплантации зубов / А.С.Рыбалко, С.А.Орлов // Патогенез. – 2022. – № 4 (20). – С. 78–84.

67. Сакаева, З.У. Клинико-микробиологическое обоснование периодичности профессиональной гигиены рта на протяжении имплантологического лечения / З.У.Сакаева, Р.С.Заславский, А.А.Ремизова, А.В.Рагулин, А.А.Попов, Е.Е.Олесов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2020. – № 3-4 (49-50). – С. 78–82.

68. Сафроненко, А.В. Биоинформационный анализ уровня остеомаркеров в десневой жидкости при системном остеопорозе и местных остеодеструктивных процессах дентоальвеолярной области / А.В.Сафроненко, В.А.Косенко, Г.А.Айрапетов, И.А.Демидов, М.И.Нажева, В.М.Поляков // Биомедицина. – 2021. – № S3 (17). – С. 176–182.

69. Сипкин, А.М. Применение нестабилизированной гиалуроновой кислоты у пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти, альвеолярной части нижней челюсти / А.М.Сипкин, А.Д.Ченосова, Т.Н.Модина, С.А.Епифанов // Клиническая стоматология. – 2021. – № 3 (24). – С. 104–108.

70. Сирак, С.В. Способ создания экспериментальной модели остеопороза / С.В.Сирак, Е.В.Щетинин, Н.Н.Диденко, А.Г.Сирак, М.О.Диденко // Гены и клетки. – 2019. – № S (14). – С. 213–214.

71. Султанов, А.А. Структурные особенности мягких тканей, окружающих имплантат, и факторы, влияющие на развитие воспаления в периимплантационном

пространстве / А.А.Султанов, Ю.Ю.Первов, А.К.Яценко, М.А.Султанова, С.Г.Никитан // Проблемы стоматологии. – 2019. – № 2 (15). – С. 11–16.

72. Тарасенко, С.В. Краткая история дентальной имплантологии / С.В.Тарасенко, Д.С.Леонов, Н.Д.Иванова, С.А.Судьев, Е.Ю.Дьячкова // История и педагогика естествознания. – 2020. – № 3–4. – С. 92–98.

73. Тарасова, М.С. Применение системы Vector в комплексной терапии периимплантитов / М.С.Тарасова, Р.А.Кильметова // Фундаментальная и прикладная наука: состояние и тенденции развития : Сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции, Петрозаводск, 31 октября 2022 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2022. – С. 113-117.

74. Тунева, Н.А. Диагностически значимые культивируемые облигатные микроорганизмы в развитии периимплантитов / Н.А.Тунева, Н.В.Богачева, А.Н.Частоедова, Т.С.Кокарева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – № 4 (26).

75. Тунева, Н.А. Проблемы дентальной имплантации / Н.А.Тунева, Н.В.Богачева, Ю.О.Тунева // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2 (62). – С. 86–93.

76. Фадеева, И.В. Композиционные материалы на основе поливинилпирролидона и фосфатов кальция для медицины / И.В.Фадеева, А.С.Фомин, Г.А.Давыдова, И.И.Селезнева, Е.С.Трофимчук, С.М.Баринов // Материаловедение. – 2021. – № 1. – С. 31–36.

77. Хафизова, Ф.А. Применение колориметрического метода оценки интерфейса «Имплантат-Абатмент» как профилактика периимплантитов / Ф.А.Хафизова, Р.М.Миргазизов, И.Р.Хафизов, М.З.Миргазизов, Р.Г.Хафизов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2020. – № 1-2 (47-48). – С. 11–15.

78. Шаповалова, Е.Ю. Макрофаги как компонент регенеративного гистиона на фоне закрытия ишемизированного кожного дефекта тканеинженерным конструктом из коллагена и дермальных фибробластов / Е.Ю.Шаповалова,

Ю.Г.Барановский, С.В.Харченко, И.А.Лугин, А.Г.Барановский // Гены и клетки. - 2022. - Т. 17., №3. - С. 258-259.

79. Шевела, Т.Л. Научное обоснование дифференцированного лечения пациентов с периимплантитом на основании клинико-лабораторных показателей / Т.Л.Шавела // Стоматолог. – Минск. – 2021. – № 1 (40). – С. 34–38.

80. Шорова, Д.З. Ошибки и осложнения при дентальной имплантации. Сравнительный анализ осложнений дентальной имплантации на основе клинико-рентгенологической диагностики. Периимплантит. Периимплантный мукозит / Д.З.Шорова, Р.А.Меремкулов // Неделя науки – 2019, Ставрополь, 27–29 ноября 2019 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2019. – С. 627-628.

81. Шукпаров, А.Б. Принципы направленной костной регенерации: критические предоперационные факторы и критерии успеха / А.Б.Шукпаров, К.Э.Шомуродов, Р.С.Мирхусанова // Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – № 1 (1). – С. 10–13.

82. Шумский, А.В. Функциональная активность ферментов антирадикальной защиты в ротовой жидкости больных с периимплантитом при разных видах терапии / А.В.Шумский, А.Н.Кизим, О.Н.Павлова, О.Н.Гуленко, Н.Н.Желонкин // Клиническая стоматология. – 2021. – № 4 (24). – С. 80–85.

83. Шумский, А.В. Эффективность фармакотерапии периимплантита бором и димефосфоном по показателям минеральной плотности, минерального обмена и маркеров ремоделирования костной ткани / А.В.Шумский, А.Н.Кизим, О.Н.Павлова, О.Н.Гуленко // Клиническая стоматология. – 2022. – № 2 (25). – С. 50–56.

84. Яков, А.Ю. Эффекты средств гигиены, содержащих пробиотики, для профилактики периимплантного мукозита / А.Ю.Яков, И.Н.Костина // Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи : сборник трудов Национального конгресса с международным участием, посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки

Республики Беларусь О.П.Чудакова, Минск, 05-06 мая 2022 года. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет Белорусский государственный университет, 2022. – С. 118-123.

85. AlHarthi, S.S. Effect of multiple sessions of photodynamic therapy on bone regeneration around dental implants among patients with peri-implantitis / S.S.AlHarthi, N.Z.Alamry, M.S.BinShabaib // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2022. – Vol. 37. – P. 102612.

86. Alves, C.H. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss / C.H.Alves, K.L.Russi, N.C.Rocha, F.Bastos, M.Darrieux, T.M.Parisotto, R.Girardello // Journal of translational medicine. – 2022. – Vol. 1 (20). – P. 425.

87. Andrade, S.A. Use of wide-field optical fluorescence for visualization of oral biofilm in a patient with peri-implant mucositis: a new approach / S.A. Andrade, S.Pratavieira, V.S.Bagnato, F.de Pilla Varotti // Einstein (Sao Paulo, Brazil). – 2021. – №19. – P. eRC5638.

88. Arshad, M. Effect of prophylactic application of doxycycline at the implant-abutment interface on the outcomes of implant therapy: a split-mouth randomized clinical trial / M.Arshad, H.Mahgoli, F.Akhoundinasab, S.Sadrai, G.Shirani, M.H.Mahgoli, S.H.Bassir // Quintessence international (Berlin, Germany: 1985). – 2022. – Vol. 9 (53). – P. 762–770.

89. Ashrafi, M. A mechano-chemo-biological model for bone remodeling with a new mechano-chemo-transduction approach / M.Ashrafi, J.E.Gubaua, J.T.Pereira, F.Gahlich, M.Doblaré // Biomechanics and modeling in mechanobiology. – 2020. – Vol. 6 (19). – P. 2499–2523.

90. Astolfi, V. Incidence of peri-implantitis and relationship with different conditions: a retrospective study / V.Astolfi, B.Ríos-Carrasco, F.J.Gil-Mur, J.V.Ríos-Santos, B.Bullón, M.Herrero-Climent, P.Bullón // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 7 (19). – P. 41–47. 1.

91. Barootchi, S. Nonsurgical treatment for peri-implant mucositis: A systematic review and meta-analysis / S.Barootchi, A.Ravidà, L.Tavelli, H.-L.Wang // International journal of oral implantology (Berlin, Germany). – 2020. – Vol. 2 (13). – P. 123–139.

92. Barootchi, S. Ultrasonographic tissue perfusion in peri-implant health and disease / S.Barootchi, L.Tavelli, J.Majzoub // *Journal of dental research*. – 2022. – Vol. 3 (101). – P. 278–285.
93. Barootchi, S. Peri-implant diseases: Current understanding and management // S.Barootchi, H.-L.Wang // *International journal of oral implantology* (Berlin, Germany). – 2021. – Vol. 3 (14). – P. 263–282.
94. Barrak, F.N. Particle release from implantoplasty of dental implants and impact on cells / F.N.Barrak, S.Li, A.M.Muntane, J.R.Jones // *International journal of implant dentistry*. – 2020. – Vol. 1 (6). – P. 50.
95. Beheshti Maal, M. Implantoplasty- provoking or reducing inflammation? – a systematic scoping review / M.Beheshti Maal, A.Verket // *Acta odontologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 2 (80). – P. 105–116.
96. Berli, M. The interplay between BMU activity linked to mechanical stress, specific surface and inhibitory theory dictate bone mass distribution: Predictions from a 3D computational model / M.Berli, F.Franco, J.Di Paolo, P.Zioupos, C.Borau // *Computers in biology and medicine*. – 2022. – № 148. – P. 105898.
97. Botelho, J. Vitamin D deficiency and oral health: a comprehensive review / J.Botelho, V.Machado, L.Proença // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 5 (12). – P. 1471.
98. Camatta, H.P. Mechanical behavior and fracture loads of screw-retained and cement-retained lithium disilicate implant-supported crowns / H.P.Camatta, R.M.Ferreira, B.M.Ferrairo, S.S.Strelhow, J.H.Rubo, A.A.Mori, F.Ferruzzi // *Journal of prosthodontics: official journal of the American college of prosthodontists*. – 2021. – Vol. 8 (30). – P. 690–697.
99. Castro, J.P.G. Peri-implant health after supportive mucositis therapy is associated with increased levels of FGF-2 / J.P.G.de Castro, T.R.da S.Aguiar, G.C.Tristão, G.G.Alves, M.P.F.Pinheiro, V.Quinelato, P.L.Casado, G.E.Romanos // *Brazilian dental journal*. – 2021. – Vol. 5 (32). – P. 55–66.
100. Casula, L. Prevalence of peri-implantitis in a sample of HIV-positive patients / L.Casula, A.Poli, T.Clemente // *Clinical and experimental dental research*. – 2021. – Vol. 6 (7). – P. 1002–1013.

101. Chala, M. Adjunctive use of lasers in peri-implant mucositis and peri-implantitis treatment: A systematic review / M.Chala, E.Anagnostaki, V.Mylona, A.Chalas, S.Parker, E.Lynch // *Dentistry journal*. – 2020. – Vol. 3 (8). – P. 68.
102. Coli P. Are marginal bone level changes around dental implants due to infection? / P.Coli, T.Jemt // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2021. – Vol. 2 (23). – P. 170–177.
103. Curtis, D.A. Treatment planning considerations in the older adult with periodontal disease / D.A.Curtis, G.-H.Lin, Y.Rajendran, T.Gessese, J.Suryadevara, Y.L.Kapila // *Periodontology 2000*. – 2021. – Vol. 1 (87). – P. 157–165.
104. Deng, S. TLR4 mediates alveolar bone resorption in experimental peri-implantitis through regulation of CD45+ cell infiltration, RANKL/OPG ratio, and inflammatory cytokine production / S.Deng, Y.Hu, J.Zhou, Y.Wang, Y.Wang, S.Li, G.Huang, C.Peng, A.Hu, Q.Yu, X.Han // *Journal of periodontology*. – 2020. – Vol. 5 (91). – P. 671–682.
105. Derks, J. Prevention and management of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years / J.Derks, Y.Ichioka, C.Dionigi, A.TrullenqueEriksson, J.Berglundh, C.Tomasi, F.Graziani // *Journal of clinical periodontology*. – 2022. – № 9. – P. 13-16.
106. Di Fiore, A. Peri-implant bone loss and overload: a systematic review focusing on occlusal analysis through digital and analogic methods / A.Di Fiore, M.Montagner, S.Sivolella, E.Stellini, B.Yilmaz, G.Brunello // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 16 (11). – P. 4812.
107. Dioguardi, M. Correlation between diabetes mellitus and peri-implantitis: A systematic review / M.Dioguardi, S.Cantore, C.Quarta, D.Sovereto, N.Zerman, F.Pettini, L.Lo Muzio, M.Di Cosola, L.Santacroce // *Endocrine, metabolic & Immune disorders drug targets*. – 2022. – № 47. – P. 283–291.
108. Esposito, L. Symmetry breaking and effects of nutrient walkway in time-dependent bone remodeling incorporating poroelasticity / L.Esposito, V.Minutolo, P.Gargiulo, M.Fraldi // *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. – 2022. – Vol. 3 (21). – P. 999–1020.

109. Evert, K. Repeated exposure of the oral mucosa over 12 months with cold plasma is not carcinogenic in mice / K.Evert, T.Kocher, A.Schindler, M.Müller, K.Müller, C.Pink, B.Holtfreter // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 1 (11). – P. 26–29.

110. Fragkioudakis, I. Current concepts on the pathogenesis of peri-implantitis: a narrative review / I.Fragkioudakis, G.Tseleki, A.-E.Doufexi, D.Sakellari // *European journal of dentistry*. – 2021. – Vol. 2 (15). – P. 379–387.

111. Fretwurst, T. Characterization of macrophages infiltrating peri-implantitis lesions / T.Fretwurst, C.Garaicoa-Pazmino, K.Nelson, W.V.Giannobile, C.H.Squarize, L.Larsson, R.M.Castilho // *Clinical oral implants research*. – 2020. – Vol. 3 (31). – P. 274–281.

112. Galárraga-Vinueza, M.E. Histological characteristics of advanced peri-implantitis bone defects in humans / M.E.Galárraga-Vinueza, S.Tangl, M.Bianchini, R.Magini, K.Obreja, R.Gruber, F.Schwarz // *International journal of implant dentistry*. – 2020. – Vol. 1 (6). – P. 12.

113. Galarraga-Vinueza, M.E. Soft tissue features of peri-implant diseases and related treatment / M.E.Galarraga-Vinueza, L.Tavelli // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2022. – P. 153–169.

114. Galler, K.M. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues / K.M.Galler, M.Weber, Y.Korkmaz, M.Widbiller, M.Feurerer // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 3 (22). – P. 14–18.

115. Gkastaris, K. Obesity, osteoporosis and bone metabolism / K.Gkastaris, D.G.Goulis, M.Potoupnis, A.D.Anastasilakis, G.Kapetanios // *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. – 2020. – Vol. 3 (20). – P. 372–381.

116. Gündoğar, H. Effect of peri-implant disease on oral health-related quality of life in geriatric patients / H.Gündoğar, M.Uzunkaya, S.Öğüt, F.Sarı // *Gerodontology*. – 2021. – Vol. 4 (38). – P. 414–421.

117. Guo, J. PERK controls bone homeostasis through the regulation of osteoclast differentiation and function / J.Guo, R.Ren, K.Sun, X.Yao, J.Lin, G.Wang, Z.Guo, T.Xu, F.Guo // *Cell death & disease*. – 2020. – Vol. 10 (11). – P. 847.

118. Hajishengallis, G. Mechanisms and therapeutic modulation of neutrophil-mediated inflammation / G.Hajishengallis, T.Chavakis // *Journal of dental research*. – 2022. – Vol. 13 (101). – P. 1563–1571.

119. Herrero-Cervera, A. Neutrophils in chronic inflammatory diseases / A.Herrero-Cervera, O.Soehnlein, E.Kenne // *Cellular and molecular immunology*. – 2022. – Vol. 2 (19). – P. 177–191.

120. Heyman, O. Impaired differentiation of Langerhans cells in the murine oral epithelium adjacent to titanium dental implants / O.Heyman, N.Koren, G.Mizraji, T.Capucha, S.Wald, M.Nassar, Y.Tabib, L.Shapira, A.-H.Hovav, A.Wilensky // *Frontiers in immunology*. – 2018. – (9). – P. 12–17.

121. Heyman, O. Niche Specific microbiota-dependent and independent bone loss around dental implants and teeth / O.Heyman, Y.Horev, N.Koren, O.Barel, I.Aizenbud, Y.Aizenbud, M.Brandwein, L.Shapira, A.H.Hovav, A.Wilensky // *Journal of dental research*. – 2020. – Vol. 9 (99). – P. 1092–1101.

122. Huang, H. Induced experimental peri-implantitis and periodontitis: What are the differences in the inflammatory response? / H.Huang, D.Chen, K.Lippuner, E.B.Hunziker // *The journal of oral implantology*. – 2021. – Vol. 5 (47). – P. 359–369.

123. Huang J. Melatonin having therapeutic bone regenerating capacity in biomaterials / J.Huang, Y.Li, C.He // *Current pharmaceutical biotechnology*. – 2022. – Vol. 5 (23). – P. 707–718.

124. Huang, Q. Periodontal bifunctional biomaterials: progress and perspectives / Q.Huang, X.Huang, L.Gu // *Materials (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 24 (14). – P. 75–88.

125. Huang, W.-Z. Mechanobiological tissue instability induced by stress-modulated growth / W.-Z.Huang, B.Li, X.-Q.Feng // *Soft matter*. – 2023. – Vol. 4 (19). – P. 708–722.

126. Huo, M. Simulation on bone remodeling with stochastic nature of adult and elderly using topology optimization algorithm / M.Huo, S.He, Y.Zhang, Y.Feng, J.Lu // *Journal of biomechanics*. – 2022. – № 136. – P. 111078.

127. Hwang, G. Diagnosis of biofilm-associated peri-implant disease using a fluorescence-based approach / G.Hwang, M.B.Blatz, M.S.Wolff, L.Steier // *Dentistry journal*. – 2021. – Vol. 3 (9). – P. 24.

128. Jansson, L. Intra-individual cytokine profile in peri-implantitis and periodontitis: A cross-sectional study / L.Jansson, A.Lundmark, C.Modin, D.Abadji, T.Yucel-Lindberg // *Clinical oral implants research*. – 2021. – Vol. 5 (32). – P. 559–568.

129. Kadkhodazadeh, M. Does COVID-19 affect periodontal and peri-implant diseases? / M.Kadkhodazadeh, R.Amid, A.Moscowchi // *Journal of long-term effects of medical implants*. – 2020. – Vol. 1 (30). – P. 1–2.

130. Kadkhodazadeh, M. Management of extensive peri-implant defects with titanium meshes / M.Kadkhodazadeh, R.Amid, A.Moscowchi // *Oral and maxillofacial surgery*. – 2021. – Vol. 4 (25). – P. 561–568.

131. Karatas, O. Histological evaluation of peri-implant mucosal and gingival tissues in peri-implantitis, peri-implant mucositis and periodontitis patients: a cross-sectional clinical study / O.Karatas, H.B.Yuce, M.M.Taskan, F.Gevrek, E.Lafci, H.Kasap // *Acta odontologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 4 (78). – P. 241–249.

132. Khare, D. Electrical stimulation and piezoelectric biomaterials for bone tissue engineering applications / D.Khare, B.Basu, A.K.Dubey // *Biomaterials*. – 2020. – № 258. – P. 120280.

133. Kim, J.Y. Effects of anti-resorptive drugs on implant survival and peri-implantitis in patients with existing osseointegrated dental implants: a retrospective cohort study / J.Y.Kim, H.Choi, J.H.Park, H.D.Jung, Y.S.Jung // *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European foundation for osteoporosis and the national osteoporosis foundation of the USA*. – 2020. – Vol. 9 (31). – P. 1749–1758.

134. Kormas, I. Peri-implant diseases: diagnosis, clinical, histological, microbiological characteristics and treatment strategies. – A narrative review / I.Kormas, C.Pedercini, A.Pedercini, M.Raptopoulos, H.Alassy, L.F.Wolff // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Vol. 11 (9). – P. 835.

135. Labussiere, M. Combination of bone substitutes and vectors in periodontology and implantology: A systematic review / M.Labussiere, Z.Badran, G.Rethore, C.Verner, A.Soueidan, X.Struillou // *Dent. Mater. J.* – 2021. – Vol.40. – P.839-852.

136. Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I. Role of proinflammatory mutations in peri-implantitis: systematic review and meta-analysis / I.Lafuente-Ibáñez de Mendoza, A.Setien-Olarra, A.M.García-De la Fuente, J.M.Aguirre-Urizar, X.Marichalar-Mendia // *International journal of implant dentistry.* – 2022. – Vol. 1 (8). – P. 2.

137. Laleman, I. The usage of a lactobacilli probiotic in the non-surgical therapy of peri-implantitis: A randomized pilot study / I.Laleman, M.Pauwels, M.Quirynen, W.Teughels // *Clinical oral implants research.* – 2020. – Vol. 1 (31). – P. 84–92.

138. Larsson, L. Influence of epigenetics on periodontitis and peri-implantitis pathogenesis / L.Larsson, N.M.Kavanagh, T.V.N.Nguyen, R.M.Castilho, T.Berglundh, W.V.Giannobile // *Periodontology 2000.* – 2022. – Vol. 1 (90). – P. 125–137.

139. Li, Y. Inflammasomes in alveolar bone loss / Y.Li, J.Ling, Q.Jiang // *Frontiers in immunology.* – 2021. – (12). – P. 69–73.

140. Liao, C. Sclerostin is a promising therapeutic target for oral inflammation and regenerative dentistry / C.Liao, S.Liang, Y.Wang, T.Zhong, X.Liu // *Journal of translational medicine.* – 2022. – Vol. 1 (20). – P. 221.

141. Lima, T.S. Effects of different pre-operative doses of dexamethasone on alveolar repair in rats / T.S.de Lima, A.O.P.Ribeiro, V.B.P.Santos, O.C.de Costa Neto, D.O.Marques, T.P Queiroz, M.A.Visconti, J.C.Esteves // *Archives of oral biology.* – 2020. – № 110. – P. 104–114.

142. Lin, C.-Y. The impact of implantoplasty in regenerated and nonregenerated treatment modalities in peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis / C.-Y.Lin, Z.Chen, H.-L.Chiang, W.-L.Pan, H.-L.Wang // *The international journal of oral & maxillofacial implants.* – 2022. – Vol. 5 (37). – P. 859–868.

143. Liu, Y. ZIF-8 modified multifunctional injectable photopolymerizable GelMA hydrogel for the treatment of periodontitis / Y.Liu, T.Li, M.Sun, Z.Cheng, W.Jia, K.Jiao, S.Wang, K.Jiang, Y.Yang, Z.Dai, L.Liu, G.Liu, Y.Luo // *Acta biomaterialia.* – 2022. – № 146. – P. 37–48.

144. Lo Bianco, L. Recognition and treatment of peri-implant mucositis: Do we have the right perception? A structured review / L.Lo Bianco, M.Montevecchi, M.Ostanello, V.Checchi // *Dental and medical problems*. – 2021. – Vol. 4 (58). – P. 545–554.

145. Mattheos, N. Impact of design elements of the implant supracrestal complex (ISC) on the risk of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A critical review / N.Mattheos, M.Janda, A.Acharya, S.Pekarski, C.Larsson // *Clinical oral implants research*. – 2021. – № 32 Suppl 21. – P. 181–202.

146. Minetti, E. Implants survival rate in regenerated sites with innovative graft biomaterials: 1-year follow-up / E.Minetti, M.Celko, M.Contessi, F.Carini, U.Gambardella, E.Giacometti, J.Santillana, T.B.Campoy, J.H.Schmitz, M.Libertucci, H.Ho, S.Haan, F.Mastrangelo // *Materials (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 18 (14). – P. 52–62.

147. Missiroli, S. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation / S.Missiroli, S.Patergnani, N.Carocchia, G.Pedriali, M.Perrone, M.Previati, M.R.Wieckowski, C.Giorgi // *Cell death & disease*. – 2018. – Vol. 3 (9). – P. 329.

148. Monje, A. Reconstructive therapy for the management of peri-implantitis via submerged guided bone regeneration: A prospective case series / A.Monje, R.Pons, A.Roccuzzo, G.E.Salvi, J.Nart // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2020. – Vol. 3 (22). – P. 342–350.

149. Monje, A. Management and sequelae of dental implant removal / A.Monje, J.Nart // *Periodontology 2000*. – 2022. – Vol. 1 (88). – P. 182–200.

150. Müller, F. Periodontitis and peri-implantitis in elderly people experiencing institutional and hospital confinement / F.Müller, M.Srinivasan, K.-H.Krause, M.Schimmel // *Periodontology 2000*. – 2022. – Vol. 1 (90). – P. 138–145.

151. Mummolo, S. Implant-safe test in patients with peri-implantitis / S.Mummolo, G.Botticelli, V.Quinzi, G.Giuca, L.Mancini, G.Marzo // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. – 2020. – Vol. 3 (34). – P. 147–153.

152. Nagasawa, M.A. Do the progression of experimentally induced gingivitis and peri-implant mucositis present common features? A systematic review of clinical human

studies / M.A.Nagasawa, M.de Carvalho Formiga, V.Moraschini, M.Bertolini, J.G.S.Souza, M.Feres, L.C.Figueiredo, J.A.Shibli // *Biofouling*. – 2022. – Vol. 8 (38). – P. 814–823.

153. Nachlas M.M. Colorimetric method for the estimation of succinic dehydrogenase activity / M.M.Nachlas, S.I.Margulies, A.M.Seligman // *Journal of biological chemistry*. – 1960. – 2(235). – 499-503.

154. Nagayama, K. Modification of the method of Nachlas and Seligman's esterase and lipase assay using fatty acid ester of beta-naphthol as a substrate [in cattle] / K.Nagayama, W.S.Hsi, F.Ohtaka. // *Japanese journal of zootechnical science*. - 1982. – 52(4). – 262-268.

155. Oirschot, B.A.J.A. Surface engineering for dental implantology: favoring tissue responses along the implant / B.A.J.A.van Oirschot, Y.Zhang, H.S.Alghamdi, J.M.Cordeiro, B.E.Nagay, V.A.R.Barao, E.D.de Avila, J.J.J.P.van den Beucken // *Tissue engineering*. – Part A. – 2022. – Vol. 11–12 (28). – P. 555–572.

156. Oliveira, É.R. Advances in growth factor delivery for bone tissue engineering / É.R.Oliveira, L.Nie, D.Podstawczyk, A.Allahbakhsh, J.Ratnayake, D.L.Brasil, A.Shavandi // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 2 (22). – P. 903.

157. Otto, S. Clinical and radiographic outcomes of dental implants in patients treated with antiresorptive drugs: A consecutive case series / S.Otto, E.M.Schnoedt, M.Troeltzsch, G.Kaeppler, S.Aljohani, A.Liebermann, R.Fliedel // *The journal of oral implantology*. – 2023. – Vol. 1 (49). – P. 39–45.

158. Papastavrou, A. On biological availability dependent bone remodeling / A.Papastavrou, I.Schmidt, P.Steinmann // *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. – 2020. – Vol. 8 (23). – P. 432–444.

159. Park, J.S. Retrospective analysis of keratinized tissue augmentation using a xenogeneic collagen matrix for resolving peri-implant mucositis and peri-implantitis / J.S.Park, Y.Herr, J.-H.Chung, S.-I.Shin, H.-C.Lim // *Journal of periodontal & implant science*. – 2022. – № 13. – P. 11–14.

160. Parvini, P. The prevalence of peri-implant disease following immediate implant placement and loading: a cross-sectional analysis after 2 to 10 years / P.Parvini,

K.Obreja, K.Becker, M.E.Galarraga, F.Schwarz, A.Ramanauskaite // *International Journal of Implant Dentistry*. – 2020. – Vol. 1 (6). – P. 63.

161. Passarelli, P.P. Local/topical antibiotics for peri-implantitis treatment: A systematic review / P.C.Passarelli, A.Netti, M.A.Lopez, E.F.Giaquinto, G.De Rosa, G.Aureli, A.Bodnarenko, P.Papi, A.Starzyńska, G.Pompa, A.D'Addona // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 11 (10). – P. 1298.

162. Peyroteo, M.M.A. Load adaptation through bone remodeling: a mechanobiological model coupled with the finite element method / M.M.A. Peyroteo, J.Belinha, R.M.Natal Jorge // *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. – 2021. – Vol. 4 (20). – P. 1495–1507.

163. Philip, J. The microbiome of dental and peri-implant subgingival plaque during peri-implant mucositis therapy: A randomized clinical trial / J.Philip, M.J.Buijs, V.Y.Pappalardo, W.Crielaard, B.W.Brandt, E.Zaura // *Journal of clinical periodontology*. – 2022. – Vol. 1 (49). – P. 28–38.

164. Qian, H. A follicle-stimulating hormone exacerbates the progression of periapical inflammation through modulating the cytokine release in periodontal tissue / H.Qian, J.Jia, Y.Yang, Z.Bian, Y.Ji // *Inflammation*. – 2020. – Vol. 4 (43). – P. 1572–1585.

165. Qian, S.-J. Single-cell rna sequencing identifies new inflammation-promoting cell subsets in asian patients with chronic periodontitis / S.-J.Qian, R.-Y.Chen, J.-J.Mo, L.-Y.Zhou, H.-C.Lai, Q.-R.Huang, Y.Zhao, B.Li / *Frontiers in Immunology*. - 2021. - T. 12. – P.711-737.

166. Rakic, M. Is the personalized approach the key to improve clinical diagnosis of peri-implant conditions? The role of bone markers / H.Qian, J.Jia, Y.Yang, Z.Bian, Y.Ji // *Journal of Periodontology*. – 2020. – Vol. 7 (91). – P. 859–869.

167. Ramanauskaite, A. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional non-surgical and surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis / A.Ramanauskaite, T.Fretwurst, F.Schwarz // *International journal of implant dentistry*. – 2021. – Vol. 1 (7). – P. 112.

168. Robling A.G. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling / A.G. Robling, A.B.Castillo, C.H.Turner // *Annual review of biomedical engineering*. – 2006. – № 8. – P. 455–498.

169. Rogoszinski, T. Are proton pump inhibitors associated with implant failure and peri-implantitis? / T.Rogoszinski, C.Dazen, P.Rekawek, J.F.Coburn, B.R.Carr, W.Bogges, S.-K.Chuang, K.C.Lee, N.Panchal, B.P.Ford // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2022. – Vol. 1 (133). – P. 15–20.

170. Romandini, M. Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study / M.Romandini, C.Lima, I.Pedrinaci, A.Araoz, M.C.Soldini, M.Sanz // *Clinical oral implants research*. – 2021. – Vol. 1 (32). – P. 112–122.

171. Salvi, G.E. Physiopathology of peri-implant diseases / G.E.Salvi, A.Stähli, J.-C.Imber, A.Sculean, A.Roccuzzo // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2022. – № 17. – P. 75–89.

172. Sánchez-Torres, A. Retrospective cohort study on the influence of bone remodeling on marginal bone loss and peri-implantitis around immediately loaded implants supporting complete-arch restorations / A.Sánchez-Torres, I.Cercadillo-Ibarguren, M.Moragón-Rodríguez, R.Figueiredo, E.Valmaseda-Castellón, C.Gay-Escoda // *The international journal of oral & maxillofacial implants*. – 2021. – Vol. 6 (36). – P. 1165–1172.

173. Sanz-Martín, I. Changes in peri-implant soft tissue levels following surgical treatment of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis / I.Sanz-Martín, J.-K.Cha, I.Sanz-Sánchez, E.Figuero, D.Herrera, M.Sanz // *Clinical oral implants research*. – 2021. – № 32. – P. 230–244.

174. Sbricoli, L. Systemic diseases and biological dental implant complications: A narrative review / L.Sbricoli, E.Bazzi, E.Stellini, C.Bacci // *Dentistry journal*. – 2022. – Vol. 1 (11). – P. 10.

175. Schmid, E. Peri-implant diseases: characteristics of the microbiota and of the host response in humans: A narrative review / E.Schmid, S.Eick, A.Sculean, G.E.Salvi // *Monographs in oral science*. – 2021. – № 29. – P. 98–104.

176. Sculean, A. Effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontal and peri-implant diseases / A.Sculean, H.Deppe, R.Miron, F.Schwarz, G.Romanos, R.Cosgarea // *Monographs in oral science*. – 2021. – № 29. – P. 133–143.

177. Seki, K. Clinical evaluation of the relationship between systemic disease and the time of onset of peri-implantitis: a retrospective cohort study / K.Seki, A.Hasuike, Y.Hagiwara // *The journal of oral implantology*. – 2023. – Vol. 1 (49). – P. 55–61.

178. Shen G. Foxf1 knockdown promotes BMSC osteogenesis in part by activating the Wnt/ β -catenin signalling pathway and prevents ovariectomy-induced bone loss / G.Shen, H.Ren, Q.Shang, W.Zhao, Z.Zhang, X.Yu, K.Tang, J.Tang, Z.Yang, D.Liang, X.Jiang // *EBioMedicine*. – 2020. – (52). – P. 102626.

179. Shi, Y. Microbial profiles of peri-implant mucositis and peri-implantitis: Submucosal microbial dysbiosis correlates with disease severity / Y.Shi, Z.Tong, Y.Zhang, M.Si, F.He // *Clinical oral implants research*. – 2022. – Vol. 2 (33). – P. 172–183.

180. Simunovic F. Vascularization strategies in bone tissue engineering / F.Simunovic, G.Finkenzeller // *Cells*. – 2021. – Vol. 7 (10). – P. 1749.

181. Sirak, S. Osteoporotic sheep mandibular model for comparative alveolar bone healing research / S.Sirak, E.Shchetinin, D.Bobryshev, T.Fritsch, B.Giesenhagen, G.Petrosyan, N.Didenko, R.Romanenko, W.-D.Grimm // *Medical news of North Caucasus*. – 2017. – Vol. 3 (12). – P. 284–289.

182. Solakoglu, Ö. The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. – A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans / Ö.Solakoglu, G.Heydecke, N.Amiri, E.Anitua // *Annals of anatomy anatomischer anzeiger: official organ of the anatomische gesellschaft*. – 2020. – № 231. – P. 528–535.

183. Soriano-Lerma, A. Short-term effects of hyaluronic acid on the subgingival microbiome in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial / A.Soriano-Lerma, A.Magán-Fernández, J.Gijón, E.Sánchez-Fernández, M.Soriano, J.A.García-Salcedo, F.Mesa // *Journal of periodontology*. – 2020. – Vol. 6 (91). – P. 734–745.

184. Swarup, S. Calprotectin and N-telopeptide of type I collagen (NTx) as gingival crevicular fluid (GCF) biomarker in peri-implantitis patients / S.Swarup, P.Sabharwal, M.K.Meena, A.Girdhar, D.Ganjoo, J.Khippal // *Cureus*. – 2022. – Vol. 8 (14). – P. e28430.

185. Tian, Z. Ageing-associated transcriptomic alterations in peri-implantitis pathology: A bioinformatic study / Z.Tian // *Disease markers*. – 2022. – № 2022. – P. 84–95.

186. Ul Hassan, S. Recent progress in materials development and biological properties of GTR membranes for periodontal regeneration / S.Ul Hassan, B.Bilal, M.S.Nazir, S.A.R.Naqvi, Z.Ali, S.Nadeem, N.Muhammad, B.A.Palvasha, A.Mohyuddin // *Chemical biology & drug design*. – 2021. – Vol. 6 (98). – P. 1007–1024.

187. Velasco-Ortega, E. Immediate loading of implants placed by guided surgery in geriatric edentulous mandible patients / E.Velasco-Ortega, A.Jiménez-Guerra, I.Ortiz-Garci, J.Moreno-Muñoz, E.Núñez-Márquez, D.Cabanillas-Balsera, J.López-López, L.Monsalve-Guil // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 8 (18). – P. 4125.

188. Vilarrasa, J. Exploring the relationship among dental caries, nutritional habits, and peri-implantitis / J.Vilarrasa, M.Peña, L.Gumbau, A.Monje, J.Nart // *Journal of periodontology*. – 2021. – Vol. 9 (92). – P. 1306–1316.

189. Vohra, F. Peri-implant parameters and C-reactive protein levels among patients with different obesity levels / F.Vohra, F.Alkudhairy, A.A.Al-Kheraif, Z.Akram, F.Javed // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2018. – Vol. 2 (20). – P. 130–136.

190. Wang, B. Recent advances in biofunctional guided bone regeneration materials for repairing defective alveolar and maxillofacial bone: A review / B.Wang, C.Feng, Y.Liu, F.Mi, J.Dong // *The Japanese dental science review*. – 2022. – № 58. – P. 233–248.

191. Wang, C.-W. Laser-assisted regenerative surgical therapy for peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial / C.-W.Wang, S.Ashnagar, R.Di Gianfilippo,

M.Arnett, J.Kinney, H.-L.Wang // *Journal of periodontology*. – 2021. – Vol. 3 (92). – P. 378–388.

192. Wang, I.-C. Pro-inflammatory profiles in cardiovascular disease patients with peri-implantitis / I.-C.Wang, J.V.Sugai, J.Majzoub, J.Johnston, W.V.Giannobile, H.-L.Wang // *Journal of periodontology*. – 2022. – Vol. 6 (93). – P. 824–836.

193. Ward, E. A review of tissue engineering for periodontal tissue regeneration / E.Ward // *Journal of veterinary dentistry*. – 2022. – Vol. 1 (39). – P. 49–62.

194. Xian H. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling / H.Xian, K.Watari, E.Sanchez-Lopez, J.Offenberger, J.Onyuru, H.Sampath, W.Ying, H.M.Hoffman, G.S.Shadel, M.Karin // *Immunity*. – 2022. – Vol. 8 (55). – P. 1370–1385.

195. Xu, H. CCR2+ macrophages promote orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling / H.Xu, S.Zhang, A.A.Sathe, Z.Jin, J.Guan, W.Sun, C.Xing, H.Zhang, B.Yan // *Frontiers in immunology*. – 2022. – (13). – P. 83–86.

196. Yamamoto, R. Changes in the microcirculation in periodontal tissue due to experimental peri-implantitis / R.Yamamoto, K.Amano, S.-W.Takahashi, M.To, S.Takahashi, M.Matsuo // *Journal of oral biosciences*. – 2021. – Vol. 2 (63). – P. 153–160.

197. Yan, W. The cannabinoid receptor I (CB1) enhanced the osteogenic differentiation of BMSCs by rescue impaired mitochondrial metabolism function under inflammatory condition / W.Yan, L.Li, L.Ge, F.Zhang, Z.Fan, L.Hu // *Stem cell research & therapy*. – 2022. – Vol. 1 (13). – P. 22.

198. Yang, N. The role of the immune microenvironment in bone regeneration / N.Yang, Y.Liu // *International journal of medical sciences*. – 2021. – Vol. 16 (18). – P. 3697–3707.

199. Yuan, S. Comparative transcriptome analysis of gingival immune-mediated inflammation in peri-implantitis and periodontitis within the same host environment / S.Yuan, C.Wang, W.Jiang, Y.Weil, Q.Li, Z.Song, S.Li, F.Sun, Z.Liu, Y.Wang, W.Hu // *Journal of inflammation research*. – 2022. – № 15. – P. 3119–3133.

200. Yue, G. Is maxillary diastema an appropriate site for implantation in rats? / G.Yue, H.Edani, A.Sullivan, S.Jiang, H.Kazerani, M.A.Saghiri // International journal of implant dentistry. – 2020. – Vol. 1 (6). – P. 8.

201. Zhang, J. Psychological stress: neuroimmune roles in periodontal disease / J.Zhang, S.Lin, L.Luo, Q.Zhang, Y.Jiao, W.Liu // Odontology. – 2022. – Vol. 5 (86). – P. 123–134.

202. Zhang, X. Identification of potential genetic biomarkers and target genes of peri-implantitis using bioinformatics tools / X.Zhang, Z.Wang, L.Hu, X.Shen, C.Liu // BioMed research international. – 2021. – № 2021. – P. 175–198.

203. Zhang, Y. Treg: A promising immunotherapeutic target in oral diseases / Y.Zhang, J.Guo, R.Jia // Frontiers in immunology. – 2021. – № 12. – P. 667862.

204. Zhao, R. Prevalence and risk factors of peri-implant disease: a retrospective case-control study in Western China / R.Zhao, W.Zhao, J.Huang, M.Fang, Y.Dong, J.Chen, Z.Ji, M.Tian // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 19 (19). – P. 12667.

205. Zhou, L.-L. Oral mesenchymal stem/progenitor cells: The immunomodulatory masters / L.-L.Zhou, W.Liu, Y.-M.Wu, W.-L.Sun, C.E.Dörfer, K.M.F.El-Sayed // Stem cells international. – 2020. – № 2020. – P. 132–144.

206. Zhou, M. Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease / M.Zhou, D.T.Graves // Frontiers in immunology. – 2022. – № 13. – P. 82–99.

207. Zhou, N. Microbiota analysis of peri-implant mucositis in patients with periodontitis history / N.Zhou, H.Huang, H.Liu, Q.Li, G.Yang, Y.Zhang, M.Ding, H.Dong, Y.Mou // Clinical oral investigations. – 2022. – Vol. 10 (26). – P. 6223–6233.

208. Zou, H. Phenotypes, roles, and modulation of regulatory lymphocytes in periodontitis and its associated systemic diseases / H.Zou, N.Zhou, Y.Huang, A.Luo, J.Sun // Journal of leukocyte biology. – 2022. – Vol. 2 (111). – P. 451–467.



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 730 970** (13) **C1**(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61C 8/00 (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**(52) СПК
G09B 23/28 (2020.02); A61C 8/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019137611, 21.11.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.11.2019Дата регистрации:
26.08.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.11.2019

(45) Опубликовано: 26.08.2020 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310,
Медуниверситет, Научно-аналитический отдел,
Молдовановой Л.С.

(72) Автор(ы):

Сирак Сергей Владимирович (RU),
Щетинин Евгений Вячеславович (RU),
Сирак Алла Григорьевна (RU),
Рубникович Сергей Петрович (BY),
Диденко Мария Олеговна (RU),
Перикова Мария Григорьевна (RU),
Кочкарова Зухра Магомедовна (RU),
Гатило Ирина Анатольевна (RU),
Андреев Антон Александрович (RU),
Сирак Екатерина Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Сирак Сергей Владимирович (RU),
Щетинин Евгений Вячеславович (RU),
Сирак Алла Григорьевна (RU),
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Ставропольский
государственный медицинский университет
"Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава
России) (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2676649 C1 09.01.2019. BY 18168
C1 30.04.2014. СИРАК С.В. и др.
Патофизиологические реакции пульпы и
пародонта аутотрансплантированных зубов
в эксперименте, Медицинский вестник
Северного Кавказа, 2015, т.10, 4, с.419-424.
ПЛЮХИН Д.В. и др. Экспериментальная
модель перимплантита, Патологическая
физиология и экспериментальная терапия,
2019, 63 (см. прод.)

RU 2730970 C1

RU 2730970 C1

(54) СПОСОБ СОЗДАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПЕРИИМПЛАНТИТА

(57) Формула изобретения

Способ создания экспериментальной модели перимплантита, включающий нестабильность винтового дентального имплантата и воспаление, отличающийся тем, что у взрослой овцы Северо-Кавказской породы производят перфорацию кортикальной



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 797 130**⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 1/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/48 (2023.02); G01N 1/28 (2023.02)

(21)(22) Заявка: 2022108345, 28.03.2022
(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.03.2022
Дата регистрации:
31.05.2023
Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 28.03.2022
(45) Опубликовано: 31.05.2023 Бюл. № 16
Адрес для переписки:
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310,
Медуниверситет, Научно-аналитический отдел,
Молдовановой Л.С.

(72) Автор(ы):
Сирак Сергей Владимирович (RU),
Сирак Екатерина Сергеевна (RU),
Сирак Алла Григорьевна (RU),
Дилекова Ольга Владимировна (RU),
Щетинин Евгений Вячеславович (RU),
Сирак Александр Сергеевич (RU),
Перикова Мария Григорьевна (RU),
Диденко Мария Олеговна (RU),
Арутюнова Алина Павловна (RU)
(73) Патентообладатель(и):
Сирак Сергей Владимирович (RU),
Сирак Екатерина Сергеевна (RU),
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Ставропольский
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава
России) (RU)
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: FREIMAN, D.G. Organic Chelating
Agent in the Demineralization of Bone for
Histochemical Study of Alkaline Phosphatase //
American Journal of Clinical Pathology, 1954,
24(2-ts), 227-231. RU 2241994 C1, 12.10.2004. SU
1175452 A, 30.08.1985. KIYOI, T. Histological
Analysis of Arthritic Joints. In: Liu, S. (eds)
Rheumatoid Arthritis. Methods in (см. прод.)

(54) СПОСОБ БЕСКИСЛОТНОЙ ДЕКАЛЬЦИНАЦИИ ОБРАЗЦА КОСТНОЙ ТКАНИ ПЕРЕД
ГИСТОХИМИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу бескислотной декальцинации образца костной ткани перед гистохимическим исследованием. Способ бескислотной декальцинации образца костной ткани перед гистохимическим исследованием, включающий его фиксацию в 80% спирте в течение 24 ч при

4°C, промывку под проточной водой в течение 10 минут, погружение в 10% водный раствор ЭДТА, pH 7,0, согласно изобретению способ осуществляют без смены декальцинирующей жидкости при соотношении объема ЭДТА и исследуемой костной ткани 150:1, температуре 38°C, которые размещают в герметичной таре на

RU 2 797 130 C 1

RU 2 797 130 C 1