

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯНЫШЕВА КСЕНИЯ АЛЕКСЕЕВНА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭТАПА
РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В АЛГОРИТМЕ
ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫМИ КЕРАМИЧЕСКИМИ
КОНСТРУКЦИЯМИ

3.1.7. - Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Гажва Светлана Иосифовна

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный работник высшей школы РФ

Нижний Новгород - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Биомиметика - как стратегия сохранения биологического объекта в концепции биологической целесообразности препарирования твердых тканей зубов.....	14
1.2 Микробиом и его роль в полости рта	16
1.3 Морфологические особенности твердых тканей зубов после их препарирования на этапах ортопедического лечения. Оправданные риски или необратимые процессы.	20
1.4 Способы восстановления эмали. Экзогенный и эндогенный пути достижения эффективного результата.....	26
1.5 Использование натуральных пищевых продуктов направленного действия в медицине и их эффективность.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Этапы исследования.....	36
2.2. Материалы экспериментального этапа научно-исследовательской работы....	39
2.3 Методы экспериментального этапа научно-исследовательской работы.....	41
2.3.1. Методика проведения растровой электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа	41
2.3.2 Методика проведения спектроскопии комбинационного рассеяния.....	43
2.4. Материалы и методы изучения адгезивной активности микроорганизмов к стоматологическим материалам для 3D печати.....	46
2.5. Разработка пищевого продукта, направленного на восстановление структуры и микроэлементного состава эмали.....	52

2.6. Материалы и объекты исследования клинического этапа научно-исследовательской работы	56
2.6.1 Клиническая характеристика пациентов.....	56
2.6.2 Методы клинического обследования пациентов.....	58
2.6.3 Лабораторные методы исследования крови и ротовой жидкости пациентов.....	65
2.7. Статистические методы обработки данных.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
3.1. Результаты экспериментального этапа научно-исследовательской работы....	68
3.1.1 Микроэлементный состав интактной эмали и ее особенности после препарирования.....	68
3.1.2 Качественная оценка изменений минерального состава интактной и препарированной эмали при исследовании с помощью спектроскопии комбинационного рассеивания	74
3.1.3. Качественная оценка изменений минерального состава интакной и препарированной эмали после приема пациентами пищевого продукта направленного действия.....	79
3.1.4 Адгезивная активность микроорганизмов к стоматологическим материалам для 3D печати.....	85
3.2. Разработка пищевого продукта направленного действия для пациентов в период ортопедического лечения, способ изготовления и его реализация.....	93
3.3. Результаты клинического этапа научно-исследовательской работы.....	97
3.3.1 Клинические показатели обследования пациентов	97
3.3.2. Лабораторные показатели обследования пациентов	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последнее время современные пациенты не просто обращаются к стоматологам для решения функциональных проблем – они стремятся к комплексному преобразению лицевой эстетики на основе своих субъективных представлений о привлекательности. Улыбка становится мощным инструментом для достижения желаемых целей, как в профессиональной, так и в личной сферах [129]. Эстетическая стоматология переживает значительную трансформацию, определяемую не только клиническими показаниями, но и культурными, социальными и психологическими факторами [127].

С каждым годом требования пациентов к эстетическим и функциональным результатам ортопедического лечения становятся все более высокими. Для их удовлетворения разрабатываются новые технологии и материалы. 3D-печать и CAD/CAM-системы позволяют значительно повысить точность и минимизировать ошибки в процессе изготовления ортопедических реставраций [6]. Современная эстетическая стоматология выходит за рамки простого исправления дефектов зубных рядов, превращаясь в междисциплинарную область, находящуюся на пересечении медицины, психологии и искусства, где возрастающие ожидания пациентов стимулируют постоянное совершенствование методик и подходов к лечению [51].

Малоинвазивные ортопедические конструкции находят применение в следующих клинических ситуациях: восстановление дефектов твердых тканей зуба (от 1/3 до 1/2 объема коронки), необходимость изменения формы, цвета зубов, коррекция положения отдельных зубов как альтернатива ортодонтическому лечению [92, 142].

Поэтому сегодня широкое распространение получило ортопедическое лечение малоинвазивными керамическими реставрациями, этапом подготовки к

которым, в большинстве случаев, является минимальное препарирование тканей зуба [165]. Современные исследования показывают, что вопросы, связанные с препарированием, остаются значимыми в стоматологической практике [9]. Особенно это касается утраты твердых тканей зуба в процессе подготовки к протезированию, а также после установки малоинвазивных ортопедических конструкций [14]. Эта проблема не теряет своей актуальности и требует внимания как со стороны практикующих стоматологов, так и исследователей.

Согласно исследованиям последних лет, даже минимальное препарирование эмали нарушает естественную архитектуру твердых тканей зуба [34]. Его следует квалифицировать как комплексное травматическое воздействие, патогенетически связанное с развитием болевого синдрома, выраженными морфологическими, количественными и качественными трансформациями [37]. Для наружного слоя интактной эмали характерна высокая плотность, большое содержание минеральных веществ, устойчивость к действию кислот [8]. Снимая поверхностный слой при микроинвазивном препарировании, мы убираем гидратный, более минерализованный слой, определяющий минеральный состав эмали, и микроэлементы поверхностного слоя, лишая эмаль защитной функции [22].

Восстановление твердых тканей зуба возможно за счет насыщения тканей минеральными веществами. По данным С. Е. Жолудева, применение реминерализующей терапии способствует укреплению эмали и дентина, активизирует процесс формирования третичного дентина [33]. Инновационные биомиметические подходы к реминерализации способны восстанавливать не только минеральный состав, но и нативную микроархитектуру эмали [74]. Эти открытия имеют фундаментальное значение для совершенствования клинических протоколов ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями.

В последние годы исследования центробежного пути поступления минералов из пульпы в эмаль открывают новые перспективы в стоматологии [73]. Этот процесс, предусматривающий движение жизненно важных компонентов от

внутренних слоев зуба к его поверхности, может стать ключом к созданию инновационных методов лечения и профилактики кариеса. Продвижение в этом направлении позволит разработать материалы и лекарственные средства, способные ускорять этот природный процесс реминерализации, укрепляя эмаль изнутри.

Ожидается, что будущие исследования углубят понимание механизмов перемещения минералов по этому пути. Ученые стремятся найти способы, как можно более эффективно стимулировать эти естественные процессы. Будущие разработки в области нанотехнологий позволят создать продукты, которые могли бы целенаправленно воздействовать на центробежный механизм, обеспечивая тем самым не только восстановление утраченной минерализации, но и предотвращение первичного разрушения эмали зубов [112].

Понимание и оптимизация данного процесса могут значительно повысить эффективность стоматологического лечения, делая их менее инвазивными и более устойчивыми к долговременным рецидивам.

Поэтому, учитывая вышеизложенное, особое значение и актуальность приобретает исследование, направленное на оптимизацию процесса реминерализации эмали, ее минерального насыщения и структурного восстановления, которая является одним из факторов, обеспечивающим в том числе прочность адгезивной фиксации [27]. Представленные данные явились основанием для выполнения нашего диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Существующие методы реминерализации после препарирования направлены на решение симптоматических проблем, таких, как снижение симптома гиперестезии, и используются преимущественно при обнаженном дентине методом экзогенной реминерализации [29]. Исследования в современных отечественных и иностранных научных работах демонстрируют, что методы эндогенной реминерализации широко используются для укрепления зубной эмали, однако их применение для восстановления тканей после препарирования остается ограниченным [112]. На сегодняшний день недостаточно исследованы

структурные преобразования в тканях эмали зубов, а также изменения ее микроэлементного состава после проведения процедуры препарирования [68]. Перспективные научные изыскания позволят углубить понимание особенностей строения и химического состава эмали до и после механической обработки и реминерализации, что в будущем поможет оптимизировать лечебные протоколы [96].

В настоящее время в клинической практике отсутствуют унифицированные методики восстановления тканей зубов после препарирования, а также научно обоснованные и апробированные схемы эндогенной реминерализирующей терапии на этапах ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями.

Цель исследования. Повышение эффективности ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями путем усовершенствования его алгоритма и разработки эндогенной реминерализации с использованием вновь созданного функционального продукта направленного действия для восстановления микроэлементного состава препарированной эмали.

Задачи исследования:

1. Уточнить с помощью современных оптических методов визуализации качественный и количественный микроэлементный состав интактной эмали и выявить ее особенности после препарирования на этапе ортопедического лечения малоинвазивными керамическими конструкциями.
2. Разработать натуральный пищевой продукт направленного действия (рецептуру) для восстановления минерального состава препарированной эмали и предложить способ его применения в условиях амбулаторного приема.
3. Провести экспертную оценку качественного состава эмали после эндогенного приема пищевого продукта направленного действия с минерализующими свойствами в условиях эксперимента.
4. Изучить адгезивную активность микробиома полости рта к фотополимерным смолам отечественного производства для 3D печати временных ортопедических конструкций.

5. Усовершенствовать алгоритм ортопедического лечения дефектов твердых тканей зубов малоинвазивными керамическими реставрациями, оценить его эффективность и прогностическую значимость.

Научная новизна исследования.

1. Получены новые данные о количественном и качественном составе интактной эмали и выявлены ее особенности после препарирования с помощью малоинвазивных органосохраняющих методов ее визуализации (спектроскопия комбинационного рассеяния, растровая электронная микроскопия с энергодисперсионным анализом).

2. Предложен состав натурального пищевого продукта направленного действия для эндогенного применения с целью восстановления минерального состава препарированной эмали (Патент № 2828863 от 21. 10. 2024 «Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения»).

3. Разработан способ применения пищевого продукта на этапе минерализации эмали в алгоритме ортопедического лечения малоинвазивными керамическими конструкциями в условиях амбулаторной стоматологической практики (Патент № 2828863 от 21. 10. 2024 «Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения»).

4. Впервые изучена динамика качественного состава эмали, подвергшейся минерализации под воздействием продукта направленного действия, и оценена его эффективности в условиях эксперимента.

5. Обоснован выбор конструкционного отечественного материала для временных ортопедических конструкций на основании определения адгезивной активности микробиома к фотополимерным материалам в условиях эксперимента.

6. Усовершенствован алгоритм ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями путем применения этапа эндогенной

реминерализации, аддитивных технологий, использования критериев качественной оценки ортопедических реставраций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Настоящее исследование вносит существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о процессах де- и реминерализации эмали. Результаты комплексного анализа количественных и качественных изменений структуры эмали до и после препарирования расширяют существующие теоретические знания в данной области. На основании полученных данных разработана инновационная методика применения эндогенной реминерализации, интегрированная в этап ортопедического лечения.

Особую научную значимость представляют результаты изучения *in vitro* процессов реминерализации эмали, которые вносят коррективы в современные подходы к восстановлению эмали зубов после препарирования. Разработаны практические рекомендации по применению эндогенной минерализации для восстановления минерального баланса твердых тканей зуба после препарирования в ходе ортопедического лечения. Проведён сравнительный анализ адгезивных свойств микробиома полости рта к современным 3D-фотополимерным конструкционным материалам, что имеет важное значение для прогнозирования ортопедического лечения.

Методология и методы исследования. Данная работа выполнена в формате проспективного сравнительного исследования с использованием экспериментально-клинических методов. Она проводилась с использованием принципов доказательной медицины и контролируемого научного эксперимента. В рамках методологического обоснования исследования было проведено: разработка концептуальной гипотезы научной работы, определены материалы, методы, объекты исследования, подобраны валидные методы оценки эффективности воздействия эндогенной реминерализации.

Клиническая часть исследования включала наблюдение за 40 пациентами (мужчины и женщины) в возрасте от 25 до 45 лет, проходившими ортопедическое лечение малоинвазивными керамическими конструкциями. В качестве

биологического материала в условиях эксперимента использовались 30 образцов зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям. Для определения адгезивной активности микроорганизмов к фотополимерным смолам для 3D печати изучались 30 образцов материалов стоматологического пластика.

Ключевым моментом работы явилась оценка эффективности методики эндогенной реминерализации на этапе ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями. Для комплексной оценки результатов применялся следующий диагностический алгоритм: мониторинг процессов реминерализации эмали в динамике с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния (до, после препарирования, после эндогенной реминерализации), проведение тестов на определение резистентности эмали, анализ кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости, исследование показателей крови и ротовой жидкости.

Методы исследования. В ходе реализации экспериментально-клинического исследования использовался комплекс взаимодополняющих методов: теоретический, экспериментальный (*in vitro*), лабораторный, оптический, микробиологический, клинический, аналитический, статистический.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка пищевого продукта направленного действия и способа его применения на этапе реминерализации эмали в алгоритме ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями (Патент № 2828863 от 21. 10. 2024 «Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения»).

2. Этап минерализации эмали в алгоритме ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями способствует повышению резистентности препарированной эмали за счет улучшения ее минерализации на фоне нормализации биохимических и иммунологических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости; восстанавливает кислотно-щелочной баланс полости рта, что подтверждается результатами экспериментальных исследований и клинико-лабораторными показателями.

3. Качественная оценка микроэлементного состава с помощью спектрометрии комбинационного рассеяния позволяет проследить процессы реминерализации в динамике с фиксацией ее трансформаций во времени в алгоритме усовершенствованного протокола ортопедического лечения малоинвазивными керамическими конструкциями.

Степень достоверности и апробация результатов. Научная обоснованность и валидность результатов диссертационного исследования подтверждается: четкой формулировкой цели, последовательным решением поставленных задач; репрезентативным объемом клинического материала и лабораторных образцов; применением современного сертифицированного оборудования; использованием актуальных исследовательских методик; наличием трех экспериментальных групп. Полученные результаты, научные выводы и практические рекомендации имеют верифицированное подтверждение: представлены в виде систематизированных табличных данных; проиллюстрированы графическими материалами; обработаны с применением современных статистических пакетов (R 4.2.2, RStudio).

Результаты интеллектуальной деятельности защищены патентом на изобретение № 2828863 от 21. 10. 2024: "Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения".

Внедрение результатов исследования. Полученные научные данные успешно внедрены в клиническую практику: активно используются в учебном процессе университетской стоматологической клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, применяются в ортопедическом протоколе ГАУЗ НО «Арзамасская стоматологическая поликлиника», стоматологической клиники "Стоматология Шанс". Научные материалы исследования интегрированы в учебные программы кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ», используются в дистанционных образовательных модулях для клинических ординаторов и практикующих врачей, проходящих курсы повышения квалификации. Ключевые положения работы представлены на ведущих

русских и международных конференциях, а также опубликованы в рецензируемых журналах, включенных в отечественные и зарубежные базы цитирования.

Личный вклад автора. В ходе выполнения диссертационного исследования под руководством д.м.н., профессора Гажвы С. И., совместно были сформулированы ключевые цели, задачи; разработана программа экспериментально-клинического исследования, обоснована концепция применения функционального пищевого продукта, проведен комплексный анализ полученных результатов, сформулированы научно-обоснованные выводы, разработаны клинические рекомендации для практического применения.

Автор самостоятельно осуществлял патентно-информационный поиск, организацию экспериментальных исследований; верификацию выдвинутой гипотезы, а также статистическую обработку данных. В качестве соавтора (40% участия) им разработан и зарегистрирован патент на изобретение № 2828863 от 21. 10. 2024 "Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения".

Публикации по теме диссертации. В рамках выполнения диссертационной работы получены следующие научные результаты. Опубликован цикл научных работ, включающий: две статьи в изданиях, индексируемых в Российском индексе научного цитирования, одну публикацию в международной базе данных Scopus, четыре статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. Разработано и запатентовано инновационное решение: зарегистрирован патент на № 2828863 от 21. 10. 2024 "Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения".

Структура и объем диссертации. Диссертация выполнена на русском языке и включает следующие структурные элементы: введение; обзор литературы; описание материалов и методов исследования; изложение полученных

результатов; заключение с обобщением данных; практические рекомендации; список сокращений; список литературы. Общий объем диссертации составляет 153 страницы; содержит 20 таблиц с аналитическими данными; включает 48 иллюстраций (графики, схемы). Всего использовано 195 литературных источников (из них 115 публикаций российских авторов, 80 работ зарубежных исследователей).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Биомиметика - как стратегия сохранения биологического объекта в концепции биологической целесообразности препарирования твердых тканей зубов

Современная стоматология в настоящее время одна из самых динамично-развивающихся и массово-востребованных направлений в медицине. Для решения проблем в области ортопедической стоматологии используются различные конструкции, способные изменить качество жизни пациентов за счет стабильного функционального и эстетического результата [181].

Появление цифровых и аддитивных технологий, соблюдение принципов биомиметики при лечении стоматологических заболеваний способствует постоянному эволюционированию стоматологических материалов [189].

Процессы имитации природных объектов и принципов являются основой развития современной стоматологии в области биомиметики. Воспроизведение живых систем позволяет создавать продукты, которые улучшают взаимодействие человека с окружающей средой [103]. Биомиметика в стоматологии включает в себя использование биологических, биомеханических и функциональных материалов для достижения естественности и экологичности процесса внедрения их в структуру зуба [115].

Интеграция биоматериалов в стоматологию достигает максимального приближения к физиологическому поведению естественных зубов. Этот процесс, известный как "биомиметика", является синонимом естественной интеграции [116]. Для ее достижения необходимо применение инновационных биомиметических технологий, которые используются для лечения гиперестезии зубов. Они основаны на принципе биоэмуляции, который позволяет насыщать

ткани зуба и проникать в микротрещины твердых тканей, активируя механизм рекристаллизации и воссоздания нового слоя гидроксиапатита [118]. Однако, важным шагом для подтверждения эффективности таких технологий является проведение качественных исследований и критическая оценка результатов научно-медицинским сообществом.

Благодаря достижениям адгезивных технологий и разработке новых керамических материалов, была создана возможность максимально приблизиться к биомиметическому соответствию между анатомической основой естественного зуба и косметическими реставрационными материалами [119]. Эта современная концепция является результатом гистоанатомических исследований натуральных зубов. Идеальным считается, если зуб и реставрационный биоматериал работают вместе как "функциональная единица", способная выдерживать биомеханические нагрузки, которые характерны для данной среды, и при этом имеют естественный внешний вид [126].

Максимальное сохранение тканей и создание сильной адгезии - главные принципы современных методов лечения в стоматологии. Они включают использование современных биоматериалов и применение адгезивных технологий [148]. Традиционные механистические концепции, основанные на излишнем удалении тканей, больше не считаются приемлемыми с биологической и биомеханической точек зрения. Биомиметика предлагает новую парадигму для постоянных реставраций, которая объединяет сохранение тканей и сильную адгезию [157].

За последнее десятилетие были достигнуты многочисленные технологические и методологические успехи в протеомном анализе, что привело к значительному повышению точности, чувствительности, скорости и пропускной способности масс-спектрометрических анализов. Основываясь на этих достижениях, исследователи раскрыли новые функции и роли белков в эмали путем их идентификации, локализации, количественной оценки, анализа посттрансляционных модификаций и белок-белковых взаимодействий [133]. С открытием все большего числа компонентов эмалевого матрикса возникают

следующие вопросы: какие белки являются эндогенными, какие экзогенными, какие незаменимыми, как они способствуют развитию эмали и когда они играют роль в формировании эмали, а также в функционировании? [141]. Ответы на эти вопросы являются ключевыми для разработки клинических преимуществ, таких как улучшение диагностики и восстановления, использование биомиметических подходов для регенерации эмали или создания новых материалов с исключительными свойствами здоровой эмали зубов.

1.2. Микробиом и его роль в полости рта

В современной микробиологии большое внимание уделяется исследованию оральных микрэкосистем - сложных биологических сообществ, которые живут в ротовой полости человека. Этот динамичный континуум является жизнедеятельной средой для большого количества микроорганизмов, составляющих уникальный микробиом ротовой полости [64].

Ротовая полость человека является насыщенной экосистемой, вмещающей в себя около 1000 различных видов бактерий. Наиболее распространенными из них являются: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes* [76].

Следует иметь в виду, что в состав микробиома полости рта входят не только бактерии. Согласно недавним исследованиям, установлены сложные виды взаимодействий между разнообразными типами микроорганизмов: бактериями, археями, грибами (преимущественно рода *Candida*), вирусами и простейшими [84]. Все эти микроорганизмы напрямую связаны с заболеваниями полости рта [191].

Дисбаланс микробиома полости рта зачастую является триггерным механизмом для возникновения тех или иных стоматологических заболеваний [162]. Согласно современной концепции патогенеза, традиционная "теория единственного патогена" не находит подтверждения. Заболевания полости рта рассматриваются, скорее, как результат микробиологического дисбиоза [155].

В течение всей жизни человека в полости рта развивается целая экосистема микроорганизмов, поддерживающая между макроорганизмом и микробными сообществами внутри него устойчивый гомеостатический баланс [94]. Он обеспечивается сложными регулирующими механизмами двустороннего взаимодействия хозяина и микробиома. Формирование в полости рта микробных сообществ стартует с самых первых микробов-колонизаторов, в числе которых стрептококки различных видов, актиномицеты, отдельные представители грамотрицательных бактерий. Они имеют специфические адгезины, которые позволяют им присоединяться к гликопротеиновому слою на поверхности слюнных желез [149]. Этот процесс очень важен для дальнейшего формирования разнообразных микробных сообществ [150].

Множественные исследования *in vitro* пролили свет на систему взаимоотношений между основными представителями микробиома полости рта. Наиболее значимыми представляются взаимодействия между *Streptococcus oralis*, *Actinomyces oris* и *Candida albicans*, оказывающие большое влияние на формирование и развитие микробных сообществ не только на собственных тканях полости рта, но и на зубных протезах [121]. Взаимодействия между *S. oralis* и *C. albicans* способствуют формированию более устойчивых биопленок через продукцию внеклеточного матрикса, богатого полисахаридами и белками [111]. Исследования позволяют сделать вывод, что *Candida albicans* играет ведущую роль в появлении микроэкологических ниш для различных видов бактерий. В том числе, она существенно облегчает внедрение *Streptococcus oralis* и *Actinomyces oris* в биопленки на естественных и искусственных поверхностях полости рта [182]. Интересный факт: взаимодействие между этими микроорганизмами имеет двунаправленный вектор. *C. albicans* обеспечивает включение *S. oralis* и *A. oris* в биопленки, в это время *S. oralis* способствует росту биопленки в целом и созданию гифальных нитей *C. albicans*, в результате существенно повышается её вирулентность [194].

Итак, микробиом полости рта является сложной и динамично развивающейся экосистемой, которая играет ведущую роль в поддержании здоровья полости рта

[117]. Дальнейшее исследование микробных взаимодействий позволит разработать новые диагностические подходы и стратегии в стоматологии.

В современных условиях постоянно возрастает актуальность исследования микроорганизмов и их взаимодействия с ортопедическими конструкциями [5]. Изучение принципов бактериальной адгезии представляет собой необходимое условие для создания биосовместимых протезов [1]. Большое количество ортопедических материалов в современной стоматологии определяет необходимость активного исследования их взаимодействия с микрофлорой ротовой полости [13]. Химический состав, физические свойства и текстура их поверхности играют важнейшую роль в уровне проявления бактериальной адгезии [15]. Появление на протезах патогенных биопленок создает серьезные клинические проблемы, в числе которых вторичный кариес, стоматит и заболевания пародонта [23]. Микроорганизмы не только являются колонизаторами поверхностей, но и могут внедряться в микроскопические дефекты материалов, где появляются резервуары инфекции [42]. Смещение баланса между комменсальными и условно-патогенными микроорганизмами способно привести к целой цепочке воспалительных реакций, которые провоцируют заболевания тканей пародонта и слизистой оболочки [46]. Из этого следует, что поддержание здорового микробиома ротовой полости является сложным динамическим процессом, который основан на разнообразных взаимодействиях многих видов микроорганизмов и тканей хозяина [49]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования с целью создания новых современных стратегий профилактики и лечения заболеваний полости рта.

В современной стоматологии проблема взаимодействия тканей полости рта и ортопедических конструкций является одной из наиболее актуальных [65]. Арутюнов С. Д. и соавт. (2023) считают, что в ближайшее время одним из главных критериев выбора материала для ортопедических конструкций станет, наряду с возможностью его применения в процессе цифрового изготовления ортопедических конструкций, также устойчивость к воздействию микробов [76].

В современной персонализированной медицине в целом и особенно в стоматологической практике большое внимание обращается на индивидуальный подбор биоматериалов [10]. Понимание механизмов взаимодействия бактерий с различными поверхностями открывает новые возможности для осуществления биосовместимых реставраций.

Возникновение воспалительных процессов в ротовой полости нередко обусловлено дисбалансом микрофлоры и перемещением микроорганизмов за пределы их естественного местоположения [98]. Такая миграция способствует возникновению различных патологий слизистой оболочки, при этом одним из важнейших патогенетических триггеров является либо сам материал, используемый для ортопедической конструкции, либо его неправильный выбор [99]. По причине чрезмерного размножения наиболее агрессивных микроорганизмов могут возникнуть серьёзные нарушения микробиоценоза, провоцирующие развитие осложнений в виде воспалений после протезирования [86].

Как показывают современные исследования, на состояние полости рта большое влияние оказывают состав и структурные особенности материалов, которые используются для изготовления ортопедических конструкций [155]. Любой стоматологический материал имеет уникальное сочетание физических, химических и биологических характеристик, непосредственно воздействующих на ткани ротовой полости. Наиболее значимое клиническое значение имеют следующие параметры: механическая прочность, эластичность, плотность, теплопроводность и химическая инертность [98].

В современной стоматологической практике большое внимание уделяется подбору наиболее подходящих материалов для ортопедических конструкций [5]. Среди основных критериев - устойчивость к воздействию оральной среды, хорошая биосовместимость с тканями ротовой полости, сходные физико-механические характеристики со свойствами замещаемых тканей, стимулирующий потенциал в отношении регенеративных процессов в биологических тканях [76].

1.3. Морфологические особенности твердых тканей зубов после их препарирования на этапах ортопедического лечения. Оправданные риски или необратимые процессы

Эмаль характеризуется наивысшей степенью минерализации среди всех тканей человеческого организма, достигая более 95% содержания неорганических соединений. Важным свойством этой ткани является ее селективная проницаемость, позволяющая осуществлять транспорт молекул воды и определенных ионов [26]. Она представляет собой особый биокompозитный материал, сочетающий органические и неорганические составляющие. Благодаря преобладанию минеральных компонентов и четко организованной структуре, она обладает исключительной твердостью среди всех минерализованных тканей [36]. Однако отсутствие регенерационного потенциала делает эмаль особенно чувствительной к воздействию внешних факторов [40].

Процесс формирования эмали (амелогенез) представляет собой сложный, строго контролируемый механизм, включающий генетическую регуляцию, а также комплексное взаимодействие между белковыми структурами и минеральными компонентами [50]. Среди специфических белковых компонентов эмали особое значение имеют энамелины, составляющие более половины белкового состава зрелой эмали и участвующие в формировании кристаллической решетки гидроксиапатита [188]. Амелогенины выполняют регуляторную функцию, контролируя параметры кристаллов, в то время как амелобластин обеспечивает процессы минерализации и направленного роста кристаллических структур. Они образуют тончайшую сеть между кристаллами минеральных веществ [59].

Рост эмали в организме человека возможен благодаря клеткам, которые секретируют и минерализуют ее, хотя она не содержит самих клеток и является производной эпителия, происходящей из эктодермы [57]. Зрелая эмаль не способна к росту из-за резорбции клеток на определенном этапе амелогенеза [58].

Минеральная основа эмали представлена следующими соединениями: гидроксиапатит (75,04%), карбонатапатит (12,06%), хлорапатит (4,397%),

фторапатит (0,663%). Дополнительно выявлено присутствие карбоната кальция (1,331%) и карбоната магния (1,624%). Органическая фракция, включающая гистидин, лизин и аргинин в пропорциональном соотношении 1:3:10, занимает 3-4% от общей массы эмали [56]. Рентгеноструктурный анализ неорганического компонента эмали подтвердил доминирующую роль гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и восьмикальциевого фосфата ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) в формировании минеральной матрицы [62].

Характерной особенностью эмалевой структуры является ритмическая организация твердой фазы с чередованием пустотных пространств. Данная закономерность проявляется на всех уровнях структурной организации, включая пространственное расположение и рост эмалевых призм (Рисунок 1а) [67].

Эмалевые призмы представляют собой пучкообразные структуры, пронизывающие всю толщу эмали от дентинно-эмалевой границы до поверхностного слоя. Характерная S-образная конфигурация их хода рассматривается как важный адаптационный механизм, предотвращающий образование радиальных трещин при жевательных нагрузках (Рисунок 1б) [69].

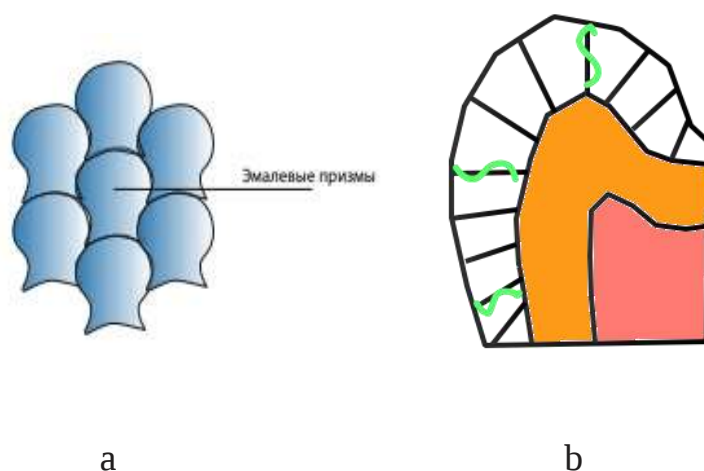


Рисунок 1 – Строение эмали

а – эмалевые призмы, б - ход эмалевых призм

Каждая эмалевая призма образована плотно упакованными кристаллами различных апатитовых соединений, включая гидроксиапатит, восьмикальциевый фосфат, фторапатит, карбоксиапатит и хлорапатит. Эти кристаллы связаны между собой посредством белковых молекул. Пространство между кристаллами содержит эмалевую жидкость (водный компонент), выполняющую транспортную функцию для молекул и ионов (Рисунок 2). Согласно исследованиям, одна эмалевая призма содержит порядка 10 000 кристаллических элементов [102].

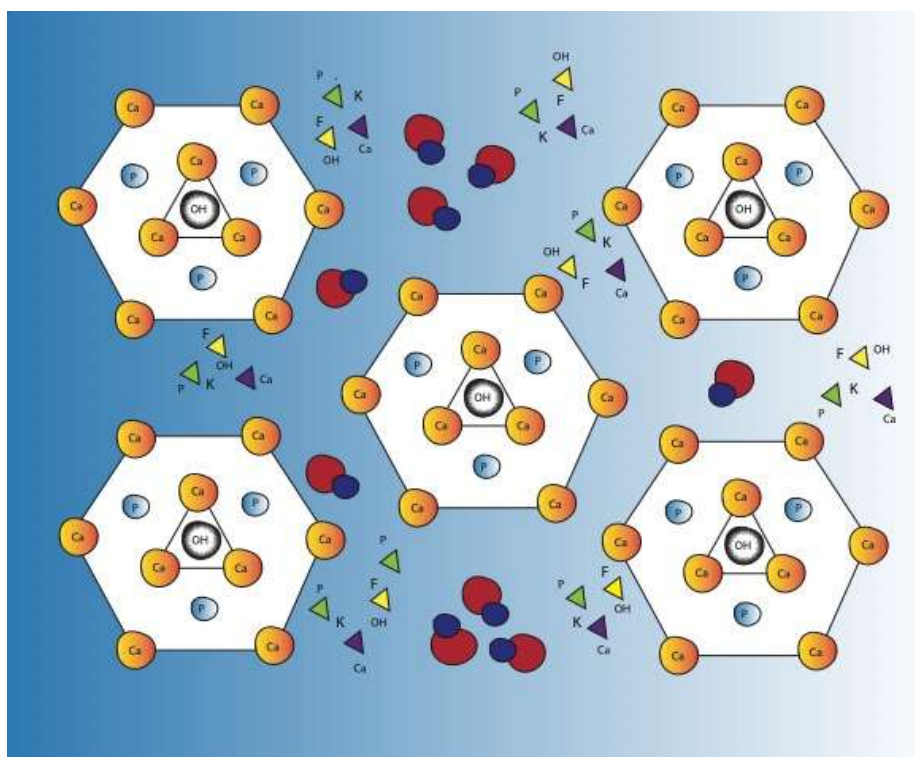


Рисунок 2 - Строение эмалевой призмы

Кристаллические элементы гидроксиапатита в эмалевых призмах организованы по принципу «елочки» - центральные кристаллы ориентированы строго вдоль продольной оси призмы, тогда как периферические кристаллы демонстрируют прогрессирующее отклонение от осевого направления, формируя увеличивающийся угол относительно центра [176]. Молярное соотношение Са/Р в гидроксиапатите, имеющем формулу $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, в идеальных условиях составляет 1,67. Однако этот показатель может изменяться из-за структурных особенностей кристаллической решетки, включая образование дефектов, а также

способность ионов замещаться или включаться в структуру при их потере или поступлении из внешней среды [109]. Гидроксиапатит в тканях здоровых зубов человека характеризуется гексагональной сингонией. Биоапатиты отличаются высокой степенью структурной неоднородности, включая наличие дефектов, вакантных позиций и примесных ионов. Благодаря этому гидроксильные группы, обладающие большим ионным радиусом по сравнению с фтором, могут встраиваться в кристаллическую решетку, окруженную катионами кальция [125]. Межпризменное вещество окружает призмы и разграничивает их, оно очень тонкое и похоже по строению на оболочку эмалевых призм. Беспризменная эмаль представляет собой слой эмали у дентинно-эмалевого соединения (начальная эмаль) и наружную поверхность эмали (конечная эмаль), она не имеет в своем составе призм. В слое начальной эмали содержатся мелкие кристаллы гидроксиапатита, расположенные почти перпендикулярно к поверхности эмали. Слой мелких кристаллов переходит в более крупные кристаллы, а слой конечной эмали характеризуется более плотной упаковкой кристаллов, чем в подлежащей призматической эмали [184, 187].

Периферическая зона эмалевой призмы, известная как призматическая оболочка, отличается по своему составу от внутренней части призмы. Для этого слоя характерна пониженная степень минерализации при одновременном повышенном содержании белковых компонентов. Данная структурная особенность обусловлена специфической организацией кристаллов гидроксиапатита, которые в этой зоне располагаются под различными углами и демонстрируют менее плотную упаковку по сравнению с центральными отделами призмы. Образующиеся в результате межкристаллические пространства заполнены преимущественно органическими веществами. Такая организация периферического слоя играет важную роль в механических свойствах эмали, обеспечивая определенную степень эластичности и устойчивости к внешним воздействиям [144]. При препарировании эмали происходит неравномерное иссечение эмалевых призм, в результате чего, имея определенную последовательность, кристаллы гидроксиапатита оказываются в разнонаправленных плоскостях и положении [87].

Степень плотности кристаллической упаковки в эмалевых призмах и их пространственное расположение, определяющие минеральный состав эмали, демонстрируют вариабельность в различных участках зуба. Наблюдается закономерное уменьшение этих показателей при переходе от поверхностных слоев к эмалево-дентинной границе, а также от режущего края к пришеечной области [32]. Поверхностный эмалевый слой отличается максимальной минерализацией и повышенной устойчивостью к кислотному воздействию, что объясняет его высокую кариесрезистентность. Данное свойство обусловлено десятикратным превышением концентрации фторидных соединений в поверхностных слоях по сравнению с глубжележащими структурами [112].

Дентино - эмалевый комплекс образует специализированную сеть проводящих каналов, интегрированных с нервными окончаниями, преимущественно сосредоточенными в области одонтобластов. Передаваемые сигналы подвергаются многоступенчатой обработке в центральной нервной системе, преобразуясь в различные сенсорные ощущения. В ответ формируются регуляторные импульсы, модулирующие местные метаболические процессы и микроциркуляцию, что обеспечивает адекватное питание пульпы и минерализованных тканей [73]. Сеть полостных структур, равномерно распределенных по всей толще эмали, предположительно выполняет транспортную функцию. Наличие прямой связи между поверхностью эмали и дентином свидетельствует о возможности двунаправленного обмена веществами [73]. Микроскопические исследования выявили систему вертикально ориентированных каналов с характерными расширениями на эмалевой поверхности, демонстрирующих структурное соответствие линиям Гюнтера-Шрегера и Ретциуса [105]. Эти полостные образования, по мнению исследователей, играют ключевую роль в процессах межтканевого обмена, участвуя в минеральном гомеостазе и обеспечивая проницаемость для макромолекул [66].

Современные методы микроскопического анализа (Гасюк А. П. и соавт., 2013) позволили идентифицировать сеть минерализованных каналов, соединяющих дентин и эмаль. Особенности их архитектоники, включая наличие

радиальных и тангенциальных волокон, создают оптимальные условия для процессов третичной минерализации [22].

Гидроксиапатитные кристаллы характеризуются наличием реакционноспособного гидратного слоя, обеспечивающего интенсивный ионный обмен. Этот механизм считается определяющим фактором минерального состава эмали [114]. Исследования подтверждают неоднородность минерализации различных эмалевых слоев с максимальными показателями в поверхностном (до 3 мкм) и придентинном слоях, при разнице минерализации 6-10%. Рентгеноструктурный анализ выявил повышенную плотность кристаллической решетки в поверхностных отделах [154].

Физиологическое состояние эмали обеспечивается за счет сбалансированных процессов деминерализации и реминерализации [53]. Баланс деминерализации-реминерализации в зубных тканях представляет собой динамическую систему, чувствительную к множеству факторов: составу ротовой жидкости, кислотно-щелочным показателям и другим параметрам оральной среды [132].

Проведение препарирования, независимо от используемой методики, неизбежно вызывает нарушения микроструктуры твердых зубных тканей [151]. Даже незначительное препарирование толщиной 0,3-0,5 мм приводит к каскаду патологических изменений, затрагивающих эмаль, дентин и пульпу на различных уровнях организации [80]. Препарирование зубов следует рассматривать как комплексное травматическое воздействие, патогенетически связанное с развитием болевого синдрома и выраженными морфологическими трансформациями [186]. Снимая поверхностный слой эмали при микроинвазивном препарировании, мы убираем гидратный, более минерализованный слой, определяющий минеральный состав эмали, и микроэлементы поверхностного слоя. Следовательно, при препарировании безвозвратно уходит слой более минерализованной эмали, представляющий собой плотно расположенные кристаллы гидроксиапатита [37].

Согласно исследованиям Gil-Bona A. и соавт. (2020), применение алмазных боров при клиническом препарировании вызывает механическую деструкцию эмали, проявляющуюся образованием микроцарапин, углублений и трещин,

распространяющихся вглубь тканей [114]. Дополнительные исследования (Беленчиков А. А., 2017) демонстрируют, что ротационная обработка эмали не только изменяет ее морфологическую структуру, но и приводит к биохимическим изменениям ее состава [39].

Препарирование является неотъемлемой частью процесса создания и установки несъемных зубных протезов. Одной из причин повреждения зубной пульпы является использование абразивных вращающихся инструментов при препарировании [110]. В процессе препарирования зубов следует учитывать не только необходимость удаления определенного слоя твердых тканей, но и важность сохранения естественных биомеханических свойств зуба [180]. Критически значимым аспектом является минимизация повреждений его структурной организации и поддержание жизнеспособности. Данный подход рассматривается как фундаментальное условие для достижения долгосрочного успеха при ортопедическом лечении с применением несъемных конструкций [113]. Он позволяет достичь оптимального баланса между необходимостью создания пространства для ортопедических конструкций и сохранением тканей зуба, что в конечном итоге определяет клинический успех лечения.

1.4. Способы восстановления эмали. Экзогенный и эндогенный пути достижения эффективного результата

В последние годы значительно возрос интерес к процессам реминерализации зубной эмали после препарирования в рамках ортопедического лечения [135]. Данная проблема имеет фундаментальное значение для долгосрочного успеха ортопедических конструкций и сохранения здоровья твердых тканей зуба.

Реминерализация представляет собой естественный физиологический процесс восстановления минерального компонента эмали при сохранении целостности её органической матрицы [140]. По данным Постникова М. А. (2021) этот процесс имеет фундаментальное значение для поддержания здоровья твердых тканей зуба и предотвращения развития кариеса [143]. Возможность чередования

процессов деминерализации и реминерализации обусловлена ключевыми физико-химическими характеристиками эмали – способностью к избирательному ионному обмену и определенной степени проницаемости [152]. Молекулярный процесс диссоциации и восстановления гидроксиапатита можно представить следующим равновесием: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2 \leftrightarrow 10\text{Ca}^{2+} + 6(\text{PO}_4)^{3-} + 2\text{OH}^-$ [166]. Насыщение окружающей среды ионами кальция, фосфата и гидроксила способствует смещению равновесия в сторону формирования кристаллической структуры, что является основой процесса реминерализации [79, 183]. Процесс реминерализации эмали представляет собой фундаментальный биохимический механизм, имеющий решающее значение для восстановления тканей зубов после стоматологических вмешательств [119].

Кристаллическая структура гидроксиапатита обладает способностью к изоморфным замещениям, когда ионы кальция могут быть заменены на другие катионы (барий, магний, хром, гидроксоний) со схожими физико-химическими характеристиками [136]. Аналогично, фосфатные группы способны замещаться кремниевыми соединениями, карбонатами и другими анионами [175]. Особое значение имеет замещение гидроксильных групп, приводящее к образованию более устойчивых к кислотам соединений - гидроксифторапатита и фторапатита [145, 174]. Проницаемость эмали обусловлена наличием микропространств, заполненных водой. Эти структуры образуют транспортные каналы, размеры которых определяют возможность проникновения различных веществ в зависимости от их молекулярных характеристик [30, 179].

Кислотно-щелочной баланс ротовой полости представляет собой ключевой фактор, определяющий состояние эмали зубов. Согласно фундаментальным исследованиям Леонтьева В. К. (1981), именно pH ротовой жидкости выступает основным регулятором баланса минеральных компонентов в эмали [60]. У кариесрезистентных пациентов среднее значение pH составляет около 7,25. Критической точкой считается значение pH около 5,5 – при такой кислотности на поверхности эмали создаются благоприятные условия для развития кариеса [54, 61].

Исследования показывают, что существуют два основных пути поступления веществ в эмаль: центростремительный (с поверхности зуба), центробежный (из пульпы) [73]. Большинство современных научных работ подтверждают, что центростремительный путь является более активным и эффективным для доставки реминерализующих компонентов [178]. Следует подчеркнуть значительные различия в проницаемости эмали для различных классов соединений. Органические вещества обладают выраженной способностью к диффузии, легко проникая через всю толщу эмалевого слоя и достигая дентина. В отличие от них, неорганические соединения, включая ионы кальция и фосфатов, характеризуются существенно более низкой скоростью проникновения, ограниченным количеством транспортируемых молекул и, как правило, неспособностью преодолевать дентино - эмалевое соединение. Эти различия в проницаемости обусловлены особенностями молекулярной структуры и размерами диффундирующих частиц [172].

Процесс восстановления эмали при экзогенной реминерализации протекает поэтапно. На начальной стадии, длящейся несколько минут, происходит быстрый ионный обмен между гидратным слоем кристаллов и окружающей жидкостью за счет диффузии, что приводит к локальному повышению концентрации ионов. Далее ионы из гидратной оболочки взаимодействуют с поверхностью кристаллов, замещая утраченные элементы (эта фаза длится несколько часов). Завершающий этап, который может занимать от нескольких недель до года и более, связан с процессом образования кристаллов гидроксиапатита [12].

Экспериментально-клинические исследования биологических аспектов препарирования витальных зубов без применения защитных мер продемонстрировали недопустимость такой практики в связи с выраженным нарушением физиологических компенсаторных механизмов зубных тканей [55, 122].

В научной литературе описаны многочисленные варианты защитных покрытий для зубов после препарирования под несъемные ортопедические конструкции. Среди них особого внимания заслуживают: фтористые и

стронциевые составы, препараты на основе гидроксиапатита, растворы фторида натрия и глюконата кальция различной концентрации, реминерализующие комплексы, фторсодержащие лаки, методики электрофоретического введения микроэлементов, современные адгезивные системы [77, 115, 138]. Данные подходы направлены на сохранение жизнеспособности тканей зубов и улучшение клинических результатов протезирования.

Экспериментальное изучение влияния синтетического ультрамикроскопического гидроксиапатита в сочетании с лазерным излучением на препарированные ткани зубов и состояние пульпы позволило оценить эффективность данного подхода [159, 185]. Наноструктурированный гидроксиапатит характеризуется образованием кристаллов гексагональной конфигурации, окруженных гидратными оболочками и разделенных межкристаллическими пространствами [88]. Также сравнивались эффекты использования наноразмерного аморфного гидроксиапатита и наноразмерного гидроксиапатита на остеогенные клетки [159]. Хорошая фиксация искусственных биоматериалов на натуральных тканях обусловлена сходством частиц размером около 20 нм со «строительными блоками» биологического апатита зубной эмали. Его применение способствует укреплению эмали, предотвращая развитие вторичного кариеса. Данный метод лечения характеризуется высокой эффективностью при относительной простоте применения, что делает его перспективным методом реминерализации твердых тканей зуба [160]. Зубные пасты, содержащие наночастицы апатита, могут частично восстанавливать деминерализованную эмаль, а также обладают отбеливающим эффектом [41, 161]. Подавление вторичного кариеса является критически важным аспектом после препарирования [159, 174].

Важным аспектом в разработке материалов для восстановления эмали является использование модельных соединений, которые химически схожи с эмалью [20]. Механизм действия аморфного фосфата кальция заключается в проникновении ионов кальция в открытые пространства эмалевых призм, что приводит к выравниваю поверхности и повышению кислотоустойчивости эмали

[116]. Научные исследования демонстрируют, что одновалентные ионы (натрий, фтор, калий) обладают более высокой способностью к проникновению в эмаль по сравнению с двухвалентными (кальций, магний, железо) [153]. Установлено, что применение электрофореза, ультразвукового воздействия и создание слабокислой среды способствуют увеличению проницаемости эмалевого слоя [118].

Клинические рекомендации предполагают обязательное использование временных коронок на этапе изготовления постоянных протезных конструкций [3]. Современные методы исследования, включая растровую электронную микроскопию и рентгеноспектральный анализ, позволили установить значительное влияние гигиенических средств на минеральный обмен в зубных тканях [154]. Для снижения гиперчувствительности широко применяются составы, содержащие гидроксиэтилметакрилат, хлорид бензалкония, глутаральдегид и фториды. При этом глутаральдегид вызывает коагуляцию белков в дентинных канальцах, а гидроксиэтилметакрилат приводит к их obturation [41].

Анализ литературных источников показал, что десенситайзеры, которые часто используются, не содержат компонентов, аналогичных твердым тканям зуба и могут быть токсичными для организма [134]. Последствием этого является ограниченная эффективность десенситайзеров в долгосрочной перспективе. Однако, важно учитывать поведение химических десенситайзеров в случаях, когда их удаление с поверхности зуба невозможно, например, при нанесении коронок после десенсибилизирующей терапии [17]. В таких ситуациях возможны как деградация фиксирующего цемента, так и негативные последствия [165].

В процессе формирования и восстановления эмали зуба ключевую роль играют различные минералы и вещества, поступающие из пульпы. Одним из интересных аспектов является центробежный путь транспортировки минералов из пульпы в эмаль, который предполагает сложное взаимодействие между клетками, тканями и биоактивными молекулами [112].

Понимание этого процесса имеет важное значение для разработки новых методов диагностики и лечения заболеваний зубов, а также для создания более эффективных материалов для их восстановления. Изучение центробежного пути

позволяет углубить знания о динамике минерализации зубной эмали и открывает новые перспективы для применения этих знаний в практической медицине и стоматологии.

Путь поступления минералов из пульпы в эмаль зуба осуществляется через сложную систему канальцев и прилегающих тканей, основную роль в котором играет дентин. Этот процесс может быть истолкован как центробежный, поскольку минералы движутся от внутренних слоёв к внешним поверхностям зуба. Эмаль, не имея собственных кровеносных сосудов, полагается на диффузию минералов через дентин из пульпы, где минералы попадают из кровотока. Это связано с важным процессом реминерализации, когда потерянные минеральные компоненты эмали восполняются за счёт новых поступлений, что критически важно для поддержания твёрдости и структурной целостности эмали. Центробежное направление этого перемещения подчеркивает динамический аспект минерализации, который необходим для постоянного обновления и восстановления эмали, предотвращая таким образом её разрушение. Таким образом, центробежный путь играет ключевую роль в постоянной минерализации эмали, обеспечивая её прочность и сопротивляемость различным видам воздействия.

Транспорт минералов и других веществ из пульпы в эмаль зуба осуществляется через дентин, важнейшую промежуточную структуру в этом процессе. Дентин содержит множество канальцев, которые наполнены дентинной жидкостью, перемещающейся из пульпы в сторону эмали. Это движение обусловлено градиентом концентрации между насыщенной минералами пульпой и относительно менее насыщенной эмалью. Основные транспортируемые вещества включают кальций, фосфат и фторид, которые являются ключевыми компонентами для поддержания и восстановления структурной целостности эмали. Кроме канальцевого пути, транспорт веществ также осуществляется за счет диффузии через дентинные ткани. Это способствует более глубокому проникновению минералов и их последующему включению в эмаль для укрепления и реминерализации. Последовательное осаждение минералов на поверхность эмали с течением времени способствует постепенному восстановлению и укреплению

зубных тканей. Таким образом, интеграция минеральных компонентов, проходящая от пульпы через дентин к эмали, является ключевым процессом для поддержания здоровья и функциональности зуба [73].

1.5. Использование натуральных пищевых продуктов направленного действия в медицине и их эффективность

Современные исследования уделяют особое внимание созданию функциональных пищевых продуктов растительного происхождения, предназначенных для пациентов с различными заболеваниями [91].

Перспективным направлением является применение криопорошков - концентрированных добавок, получаемых путем низкотемпературной обработки натурального сырья. Научные данные подтверждают, что криогенные технологии обеспечивают максимальное сохранение биоактивных компонентов в растительных материалах. Такой подход позволяет создавать продукты направленного действия из доступного сырья, способствуя нормализации метаболических процессов в организме [91].

Криогенная обработка сохраняет до 97% биологически активных веществ исходного сырья, значительно превосходя традиционные методы переработки. Эти продукты содержат комплекс витаминов, минералов и других ценных компонентов в концентрированной форме. Натуральные концентрированные пищевые продукты направленного действия представляют собой новую концепцию профилактического питания, разрабатываемую с учетом патогенетических механизмов различных заболеваний. Их ежедневное употребление в небольших количествах (до 20 г) способствует поддержанию гомеостаза и повышению адаптационных возможностей организма [43].

Прогрессивные методы низкотемпературной переработки растительного сырья (злаков, овощей, фруктов, ягод) позволяют не только сохранять, но и увеличивать концентрацию биологически активных веществ [44]. Отличительными особенностями технологии являются: сохранение всех частей

растения (оболочек, семян), отсутствие термической обработки и химической консервации, сушка при температурах не выше 40-50°C, измельчение при сверхнизких температурах (-150 ... -196°C) [70].

Исследования демонстрируют значительное увеличение содержания витаминов и других ценных компонентов после криогенной обработки [78].

Накопленные клинические данные подтверждают эффективность применения криопродуктов при различных патологиях, включая хронические заболевания дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые нарушения и болезни печени [104].

Так, Рахманов Р. С. и соавт. (2017) доказали влияние криопродукта на метаболический статус спортсменов [52]. В частности, функциональный продукт направленного действия оказал значительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, а также на обмен белков и жиров, процессы эритропоэза, активности ферментов и витаминно-минеральный баланс. Кроме того, наблюдалось изменение массы тела и увеличение мышечной силы, что в свою очередь сказывалось на спортивных результатах. Созданный на основе криогенной технологии продукт питания положительно влияет на физиологические и биохимические показатели спортсменов, особенно тех, кто занимается циклическими видами спорта. Таким образом, его можно использовать в качестве дополнительного компонента для улучшения метаболического статуса, дополняя основной рацион питания [52].

Исследование, проведенное Умнягиной И. А. и соавт. (2012), показало значительный терапевтический потенциал продуктов с повышенной концентрацией антиоксидантных компонентов в процессе восстановления пациентов с профессиональным хроническим бронхитом. Согласно полученным результатам, применение данных веществ способствовало улучшению минерально-витаминного статуса организма пациентов [106].

В научной литературе представлены результаты исследования Нарутдинова Д. А. (2017), который сфокусировал внимание на сердечно-сосудистой патологии среди военных. Созданный им криопродукт продемонстрировал многофакторное положительное воздействие на организм

представителей группы риска. При регулярном применении наблюдается существенное снижение уровня систолического артериального давления до нормативных значений, а также положительная динамика в липидном профиле: уменьшается концентрация общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что способствует снижению индекса атерогенности. Особенностью криопродукта Нарутдинова Д. А. является также его способность оптимизировать желчевыделительную функцию печени и существенно повышать эффективность пищеварения, что позволяет компонентам пищи усваиваться более полноценно. Кроме того, отмечено снижение уровня мочевой кислоты, что имеет большое значение для профилактики нарушений пуринового обмена [85].

Аликберовым М. Х. (2019) был разработан инновационный продукт целевого действия, предназначенный специально для военных, проходящих службу в биогеохимических провинциях с уникальными характеристиками почвы и воды. Данный продукт эффективно компенсирует дисбаланс минеральных веществ, возникающий вследствие геохимических особенностей конкретных территорий, что способствует нормализации метаболических процессов в организме военнослужащих. При интеграции специализированного продукта "Крепкие зубы" в ежедневный рацион военнослужащих наблюдается комплексный эффект на состояние полости рта. Особенно значимые результаты демонстрирует комбинированный подход, включающий как системное потребление продукта, так и локальное применение препарата "Крепыш" на основе мелкодисперсного кальция из скорлупы куриных яиц, а также его использование в цитратной форме. Клинические наблюдения показывают сдвиг кислотно-щелочного баланса слюны в благоприятную щелочную сторону. Одновременно фиксируется значительное усиление слюноотделения и повышение минерализующего потенциала слюны. Эти физиологические изменения создают защитный барьер против деминерализации эмали, существенно снижая вероятность развития кариозных поражений даже в неблагоприятных условиях [4].

Установлен позитивный эффект при приеме натурального продукта питания, разработанного на основе оценки поступления нутриентов по пищевым цепочкам

[81]. На необходимость учета баланса химических элементов на конкретной биогеохимической территории при разработке рецептур ФПП для коррекции нарушений в полости рта указывают и другие авторы. Так, отмечено, что дисбаланс ряда химических элементов в почве, воде и пище (особенно кальция, стронция и бария) является весомым фактором, влияющим на обмен веществ в организме: прежде всего, костно-суставной системы. Недостаточность других минеральных веществ (фтора, меди, цинка, кобальта) в воде приводит к снижению резистентности эмали зубов [4].

С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о возможной связи минерального состава ротовой жидкости с изменением минерального состава крови, то есть с насыщенностью организма этими микронутриентами [81]. Они служили основанием для разработки рецептуры ФПП для использования при препарировании зубов. Эти разработки направлены на обеспечение эндогенной реминерализации эмали через коррекцию питания. Особую значимость в данном направлении приобретают биотехнологические инновации, позволяющие производить продукты с заданными функциональными свойствами [82].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное научное исследование разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 14 от 22. 12. 2023). Базой для экспериментальной части явились НИИ экспериментальной онкологии (лаборатория оптической спектроскопии и микроскопии, заведующий лабораторией В. И. Щеславский), Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (лаборатория электронной микроскопии и малоугловой рентгеновской дифрактометрии кафедры общей физики, заведующий лабораторией Н. В. Сахаров), лабораторный отдел Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (бактериологическая лаборатория, заведующая лабораторией И. Ю. Широкова).

Клиническими базами для выполнения стоматологического лечения и лабораторного обследования служили кафедра стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, университетская клиника ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ООО «Стоматология Шанс», больница скорой медицинской помощи им. Владимирского М. Ф. (заведующий лабораторией Иванов В. Е.).

Диссертационная работа в зависимости от поставленных задач была выполнена в несколько этапов.

2.1. Этапы исследования**1 этап – экспериментальный:**

- изучение количественного, качественного состава интактной эмали зубов и выявление его особенностей после препарирования с помощью малоинвазивных органосохраняющих методов его верификации – спектроскопического и микроскопического;

- определение адгезивной активности микробиома полости рта к фотополимерным смолам для изготовления временных ортопедических конструкций методом 3D печати на этапе эндогенной реминерализации.

2 этап – теоретический:

- анализ литературных источников eLIBRARY, PubMed, Elsevier;
- разработка пищевого продукта, направленного действия для восстановления структуры и микроэлементного состава эмали, как инструмента для ее реминерализации после препарирования.

3 этап – клинико-экспериментальный:

- выявление особенностей трансформации минерального состава эмали под воздействием эндогенного приема пищевого продукта;
- оценка эффективности разработанного продукта для эндогенного восстановления минерального состава эмали в условиях эксперимента.

4 этап – клинический:

- усовершенствование алгоритма ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями путем включения в него этапа эндогенной реминерализации эмали после препарирования.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

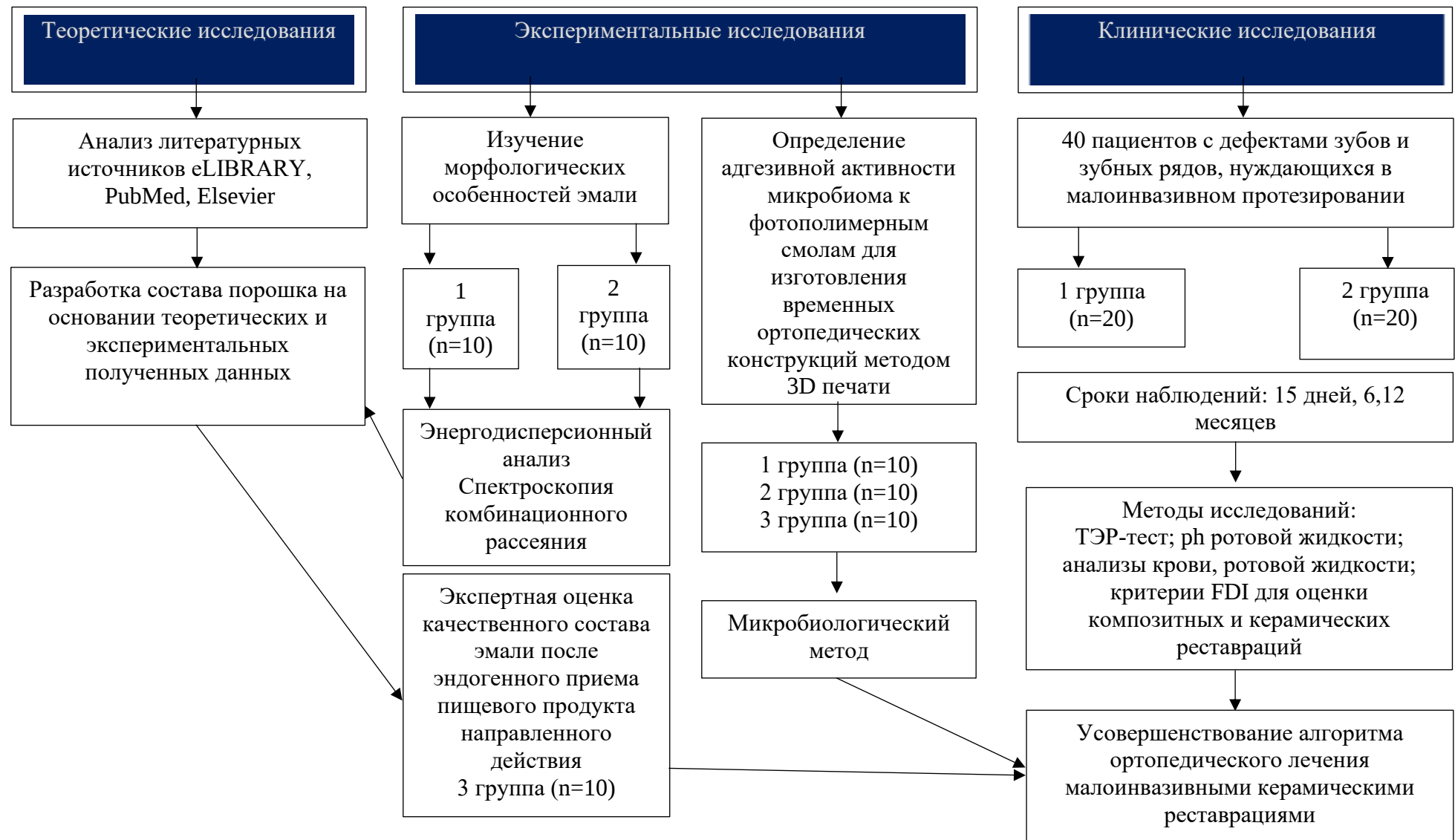


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2. Материалы экспериментального этапа научно-исследовательской работы

Для изучения морфологических особенностей эмали после препарирования на этапах ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями были изготовлены биологические образцы зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям у пациентов обоего пола в возрастной категории 25-45 лет ($n = 10$). В зависимости от поставленной задачи образцы были разделены на две группы:

- 1 группа - образцы зубов с интактной эмалью ($n = 10$)
- 2 группа - образцы зубов после препарирования ($n = 10$)

С целью стандартизации полученных результатов и их достоверности был разработан протокол подготовки образцов, исключающих наличие морфологических погрешностей. Изначально проводилось исследование образцов, изготовленных из удаленных зубов с интактной эмалью путем сепарации его на 2 части. Один образец был с интактной эмалью, второй образец этого же зуба препарировался с помощью боров (Рисунок 4).

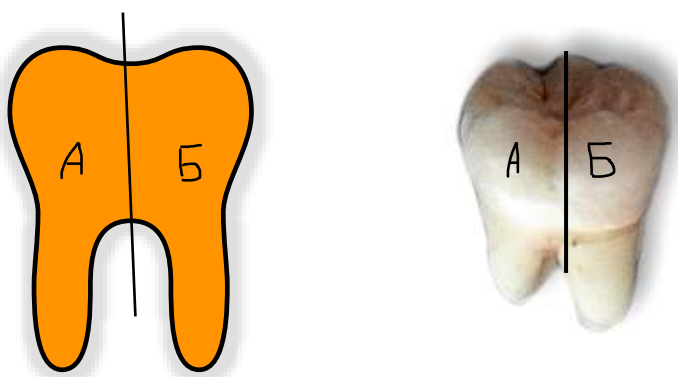


Рисунок 4 – Схема подготовки образцов зубов

А – интактная эмаль; Б – препарированная алмазным бором эмаль

Препарирование твердых тканей зубов проводилось с применением турбинного наконечника и алмазных боров Komet Dental (Германия), имеющих

зеленую и красную маркировку, в трех анатомических плоскостях без создания уступа, при этом соблюдая естественный наклон поверхностей зуба, что отражено на рисунках 5 и 6.



Рисунок 5 – Образцы зубов



Рисунок 6 - Боры, используемые при препарировании зубов, с зеленой и красной насечками

Критериями препарирования являлись:

- строгое соблюдение границ эмалевого слоя;
- использование боров различной абразивности (с зеленой и красной насечками);
- трехмерная обработка поверхности зуба;
- сохранение естественной анатомии зуба;
- отсутствие уступа при препарировании.

Для изучения минерализующего действия разработанного нами пищевого продукта направленного действия исследованию подвергались образцы зубов

(n = 10) пациентов обоего пола в возрасте 25-45 лет, которые использовали эндогенную реминерализацию на этапах ортопедического лечения.

2.3. Методы экспериментального этапа научно-исследовательской работы

Метод энергодисперсионного анализа и спектроскопии комбинационного рассеяния в нашем исследовании выбран неслучайно. Для изучения количественного состава эмали до и после препарирования использовался метод энергодисперсионного анализа, а для качественной оценки изменений минерального и органического состава эмали при различных состояниях – метод спектроскопии комбинационного рассеяния.

2.3.1 Методика проведения растровой электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа

Для определения микроэлементного состава проводили микрорентгеноспектральное исследование с использованием оборудования лаборатории электронной микроскопии и малоугловой рентгеновской дифрактометрии ННГУ им. Н. И. Лобачевского. Анализ включал количественную и качественную оценку восьми элементов: углерода, кислорода, магния, натрия, алюминия, кальция, фосфора. Исследование выполняли на растровом электронном микроскопе (Рисунок 7), оснащённом энергодисперсионным спектрометром Apollo X с кремниевым детектором. Полученные данные визуализированы на рисунке 8.



Рисунок 7 - Растровый электронный микроскоп Quanta 200i 3D FEI с энергодисперсионным кремневым детектора Apollo X

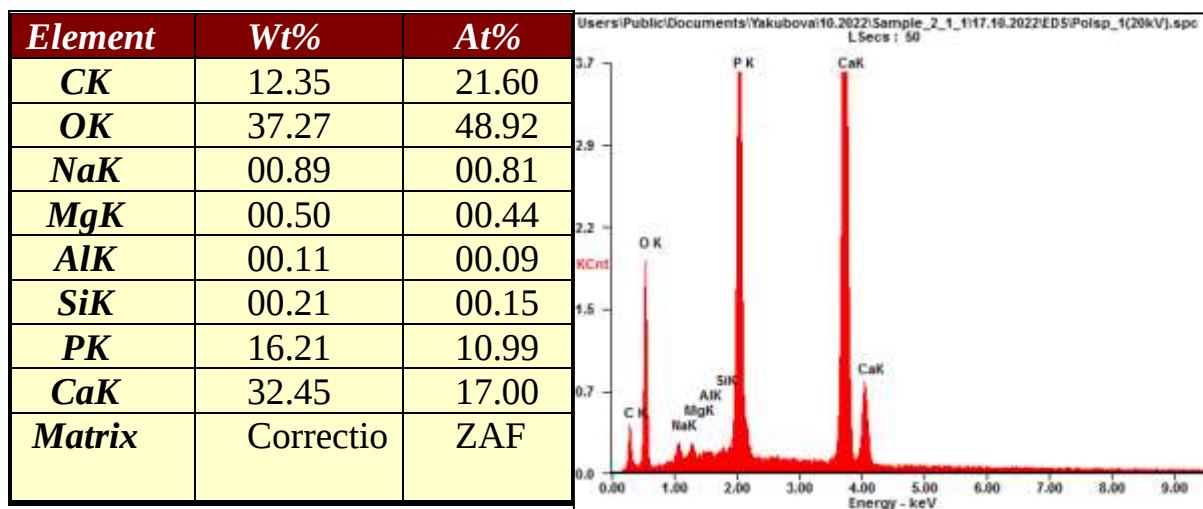


Рисунок 8 - Микроэлементный состав эмали

В процессе исследования изображение создается благодаря взаимодействию сфокусированного электронного пучка с поверхностью анализируемого образца. Электроны, рассеянные в результате упругого взаимодействия с материалом, формируют информационный сигнал. Специальная система магнитных линз фокусирует этот поток рассеянных электронов и направляет его на

светочувствительную матрицу ПЗС-камеры (прибора с зарядовой связью). В конечном итоге данный процесс преобразования позволяет получить высококачественное цифровое изображение исследуемого образца. Такой метод визуализации обеспечивает высокое разрешение и детализацию при изучении микроструктуры материалов [63, 154].

2.3.2. Методика проведения спектроскопии комбинационного рассеяния

Метод спектроскопии комбинационного рассеяния позволяет нам получать колебательные спектры минералов путем анализа рассеянного света, вызванного (видимым или почти видимым) монохроматическим лазерным возбуждением [88]. Этот метод обладает рядом преимуществ по сравнению с поглощением колебательных спектров, включая простую подготовку образцов, легкий спектральный/полосовой анализ и линейный отклик на концентрации минералов/химических веществ. Компоненты органического вещества, структурное строение минералов и связанное с ними механическое взаимодействие и т. д. могут помочь раскрыть уникальную природу специального процесса минерализации [89]. В системах микрорамановских спектрометров образцы располагаются под оптическим микроскопом, и образцы можно сканировать с латеральным разрешением (приблизительно 1 мм) [124].

Для качественной оценки изменений минерального состава эмали использовался метод спектроскопии комбинационного рассеивания (КР) (рамановская спектроскопия), которая стала одним из основных инструментов биомедицинского применения и достигла значительного прогресса в области клинической оценки [137]. Рамановская спектроскопия — это метод, используемый для анализа молекулярного состава эмали зубов. Это эффективный метод анализа неорганической поверхностной ткани, поскольку он позволяет получить информацию о присутствующих минералах (функциональных группах) через колебательные спектры [158].

Этот метод относительно прост, воспроизводим, не разрушает ткани, и требуется лишь небольшое количество материала (от микрограммов до

нанограммов) при минимальной подготовке образцов. Кроме того, он предоставляет информацию на молекулярном уровне, позволяя исследовать функциональные группы, типы связей и молекулярные конформации. Спектральные полосы в колебательных спектрах зависят от молекулы и предоставляют прямую информацию о биохимическом составе [163].

В качестве основного метода исследований был использован метод рамановской спектроскопии. Исследование реализовано с помощью стенда NTegra Spectra (ЗАО «НТ-МДТ», Россия), состоящего из инвертированного микроскопа Eclipse Ti2 (Nikon Corporation, Япония) и рамановского конфокального спектрометра Confotec NR500 (SOL Instruments, Беларусь) с программным обеспечением NovaSP (ЗАО «НТ-МДТ», Россия) (Рисунок 9). Данные получены с помощью объектива Plan Apo 20×(0.75 NA) (Nikon Corporation, Япония) с использованием лазерной линии 785нм со средней мощностью под объективом 6,8мВт, дифракционной решетки 600 линий/мм и временем экспозиции 180с на один спектр. Для регистрации спектрального сигнала применялась охлаждаемая до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ CCD камера DU-401A-BVF (Andor Technology Ltd., Великобритания) 1024×128 пикселя и спектральным диапазон 200–1000 нм. Перед каждой серией экспериментов проводилась спектральная нормировка системы с помощью кремниевого образца. Обработка полученных спектров комбинационного рассеяния была выполнена в программе Spectragryph (Германия).

Для комплексной оценки состояния биоминеральных структур использовали следующие диагностические критерии:

1. Кристалличность кальций-фосфатных соединений, определяемая по анализу ширины дифракционных пиков и спектроскопических максимумов в области 958 см^{-1} , соответствующей фосфатным группам;

2. Соотношение минеральной и органической фракций, рассчитываемое как отношение интенсивности колебаний фосфатных ионов PO (ν_1 , 958 см^{-1}) к суммарной интенсивности колебаний ароматических колец пролина и гидроксипролина ($854+871\text{ см}^{-1}$);

3. Баланс карбонатных и фосфатных компонентов, выражаемый соотношением CO_3/PO_4 ($1070/958 \text{ см}^{-1}$);

4. Коэффициент $K_{428/443}$ – концентрация фосфата в эмали.

Проведено детальное сравнение структурных особенностей эмали зубов с использованием спектроскопических методов. Рамановские спектры зубных и костных тканей демонстрируют характерные колебательные сигналы, отражающие: присутствие неорганических ионов (фосфатов, карбонатов, гидрофосфатов), молекулярные колебания органического матрикса, особенности структурной организации коллагеновых волокон [167]. Данный подход позволяет получить комплексную информацию о молекулярном составе и структурной организации минерализованных тканей [168, 192, 193].



Рисунок 9 - Инвертированный микроскоп Eclipse Ti2 (Nikon Corporation, Япония) и рамановский конфокальный спектрометр Confotec NR500 (SOL Instruments, Беларусь)

Основным минеральным компонентом зубной эмали является гидроксиапатит. Анализ комбинационного рассеяния света тканей зуба может дать информацию о концентрации фосфатной группы, связанной с молекулой гидроксиапатита [169]. Известно, что каждый пик, иллюстрируемый рамановской спектроскопией, соответствует определенной вибрации молекулярной связи, которая включает как одиночную химическую связь, так и вибрацию группы, состоящей из нескольких химических связей, участвующих в биоминерализации [170].

При обработке исследуемых спектров была проведена фильтрация от возможного присутствия сигналов от космического ионизирующего излучения, скорректирована базовая линия и сглаживание фильтром Савицкого-Голея (ширина окна сглаживания 10 точек, полином 3 порядка) на всем интервале 400–1600 см⁻¹.

Для относительной количественной оценки компонентного состава исследуемых образцов были введены коэффициенты K по формуле 1,

$$K_{i/j} = \frac{I_i}{I_j}, \quad (1)$$

где I_i и I_j – интенсивность интересующих линий спектра.

Для дифференцировки влияния препарирования использовалась пара пиков 428 см⁻¹ и 443 см⁻¹. Для выявления изменений, вызванных проведением профилактики см⁻¹ 958 см⁻¹ и 1070 см⁻¹.

2.4. Материалы и методы изучения адгезивной активности микроорганизмов к стоматологическим материалам для 3D печати

Исследование адгезионных свойств орального микробиома к 3D-печатным стоматологическим материалам выполнялось в условиях двух специализированных подразделений: кафедры стоматологии факультета

дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, бактериологической лаборатории Лабораторного отдела Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Согласно теории Окушко В. Р. ликвор, проходящий от пульпы к поверхности эмали, выполняет защитную функцию зуба, обогащая ее микроэлементами [73]. Микроорганизмы полости рта способны нарушать процессы образования и функционирования эмалевого ликвора за счет продуцирования органических кислот, конкурентного связывания минералов [49]. В поисках создания наиболее полного и эффективного процесса реминерализации проведены исследования адгезивной активности микроорганизмов полости рта к материалам для временного протезирования.

В качестве материала для исследования были отобраны материалы нового поколения - фотополимерные смолы для 3D печати. Из перечисленных материалов были изготовлены опытные образцы по единому стандарту (диаметр, площадь). Образцы фотополимерных смол для 3D печати: Dental Crown LCD (Gorky Liquid), Dental Sand A1-A2 (Harz Labs), Dental Clear Pro (Harz Labs) диаметром 1 см, площадью 0,79 см² были изготовлены с помощью 3D печати на принтере Crealitiy Halot Sky (Китай), по 10 штук из каждого материала – 30 образцов. Цифровая модель образца смоделирована в программном обеспечении Exocad DentalCAD (Рисунок 10).

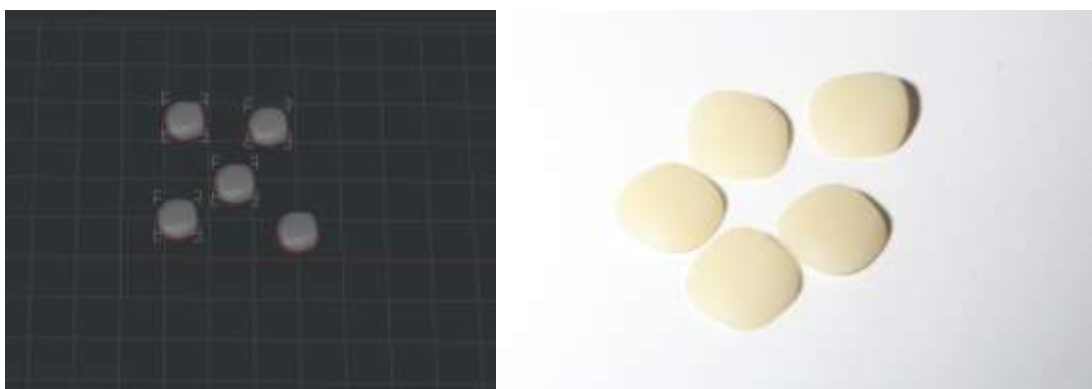


Рисунок 10 - Цифровая и напечатанная на 3D принтере модель образца

В зависимости от состава материалов, образцы были разделены на 3 группы:

Группа 1 – фотополимерная смола Dental Crown LCD (Gorky Liquid) для 3D печати – 10 образцов

Группа 2 – фотополимерная смола Sand A1-A2 (Harz Labs) для 3D печати – 10 образцов

Группа 3 - фотополимерная смола Dental Clear Pro (Harz Labs) для 3D печати – 10 образцов

Изготовление образцов осуществлялось на 3D принтере Creality Halot Sky (Рисунок 11).



Рисунок 11 - 3D-принтер Creality Halot Sky

Постобработка образцов из фотополимерных смол состояла из нескольких этапов [130]: промывание с помощью ультразвуковых ванночек (Ultrasonic cleaner) в спирте 97% (Рисунок 12); прогрев изделий с помощью сухожарового шкафа ГП-20 СПУ (Смоленское СКТБ СПУ ГП-20 СПУ) (30 минут) (Рисунок 13) и засвечивание в ультрафиолетовой камере (Wanhao boxman) (20 минут) (Рисунок 14).



Рисунок 12 – Ультразвуковые ванночки



Рисунок 13 – Сухожаровой шкаф



Рисунок 14 – Ультрафиолетовая камера

В качестве тест-штаммов использовались клинические изоляты микробиома с изученными биохимическими свойствами: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria subflava*, *Actinomyces oris*, *Candida albicans*.

Данные микроорганизмы были отобраны неслучайно, поскольку *Streptococcus oralis*, *Actinomyces oris*, *Candida albicans* являются ранними колонизаторами слизистой оболочки рта и важными компонентами биопленки. *Staphylococcus aureus* обладает способностью к самостоятельному образованию биопленок, а также может выступать катализатором их формирования у других микроорганизмов. *Neisseria subflava* относится к представителям стабилизирующих видов бактерий полости рта [64].

Методы исследования: микробиологический, культуральный, статистический, аналитический.

Для процесса первичной адгезии подготовленные образцы каждого материала помещались во взвесь суточной тест-культуры микроорганизмов. Количество бактерий в 1 мл взвеси составляло 0,5 по McFarland, для каждой культуры микроорганизма была своя концентрация; время экспозиции – 4 часа в термостате при 36°C. Объем инокулята и отмывочного физиологического раствора рассчитывался для каждого образца, исходя из его площади (Таблица 1).

Таблица 1 - Расчет площади образцов и объемов инокулята и отмывок

№ образца	Название образца	Диаметр образца, см	Площадь образца, см ²	Объем инокулята, мл	Объем физ. раствора для отмывки, мл
1	Gorki Liquid	1	0,79	1	5
2	Harz Labs Dental Clear	1	0,79	1	5
3	Dental Clear Pro	1	0,79	1	5

После инкубации образцы выгружались на стерильную марлю в чашку Петри и высушивались 1 час в термостате при 36°C. Удаление микроорганизмов осуществлялось поэтапно: сначала образцы отмывали трижды в стерильном физиологическом растворе для удаления нефиксированных бактериальных клеток. Отмывку производили с помощью лабораторного термошейкера Shaker ST-3 в течение 1 минуты со скоростью 350 rpm при 37°C. Затем для удаления более прочно зафиксировавшихся микроорганизмов на поверхности стоматологического материала, каждый образец помещали в пробирку с физиологическим раствором и ставили в ультразвуковую ванну (частота 37 кГц) на 6 мин. Далее осуществляли посев исследуемых образцов методом отпечатков на чашку с питательной средой. *Streptococcus aureus* – мясопептонный агар (МПА), *Candida albicans* – Сабуро, *Neisseria subflava*, *Actinomyces oris*, *Streptococcus oralis* – кровяной агар. Также на отдельной чашке Петри делали один отпечаток с последующим распределением микроорганизмов по поверхности питательной среды стерильной микробиологической петлей по трем секторам. Посевы инкубировали при 36°C в течение 20 часов.

Из 1 и 3 отмывочного раствора, а также из раствора после отмывки в УЗ-ванне высевали по 50 мкл на чашку с питательной средой и растирали шпателем Дригальского. Посевы инкубировали при 36°C в течение 20 часов.

По завершении культивирования подсчитывали количество колоний, выросших на питательных средах с отпечатка и с рассева после отпечатка, определяли десятичный логарифм этой величины и рассчитывали индекс адгезии для каждой из исследуемых тест культур по формуле 2, предложенной Царевым В. Н. с соавт. [98]:

$$I_a = \lg A / \lg N, \quad (2)$$

где - I_a – индекс адгезии;

A – число прилипших бактерий;

N – количество бактерий взвеси.

Интерпретация полученных данных производилась по степени интенсивности адгезии:

- 0–0,15 (адгезия микробиома из нанесенной взвеси тест-культуры на образце стоматологического материала - не более 15%) – низкая степень;
- 0,16–0,25 (адгезия микробиома из нанесенной взвеси тест-культуры на образце стоматологического материала - от 16 до 25%) – умеренная степень;
- 0,26 и выше (адгезия микробиома из нанесенной взвеси тест-культуры на образце стоматологического материала - свыше 26%) – высокая степень.

2.5. Разработка пищевого продукта, направленного на восстановление структуры и микроэлементного состава эмали

Задачей настоящего этапа является восполнение микроэлементного состава эмали, частично утраченного в результате препарирования твердых тканей зубов на этапе их подготовки к ортопедическому лечению. Поскольку препарирование является обязательным этапом ортопедического лечения дефектов твердых тканей зубов и зубных рядов и избежать его невозможно, часть нашего исследования была направлена на поиск эффективных методов восстановления микроэлементного состава эмали, исключая участие в этом процессе ротовой жидкости и экзогенного применения минерализирующих средств в связи с использованием временного протезирования, затрудняющего их участие в процессе реминерализации. Наш научный поиск был направлен на поиск способа восстановления микроэлементного состава с учетом особенностей строения эмали, описанным Леонтьевым В. К. в 2021 году. [66].

На основании анализа отечественной и зарубежной литературы, а также экспериментальной части исследования подтверждено и установлено, что:

1. Препарирование является обязательным этапом ортопедического лечения дефектов твердых тканей зубов и зубных рядов и избежать его невозможно [139, 146];

2. После препарирования меняется количественный и качественный микроэлементный состав эмали [68], которая не способна к регенерации [71];

3. Алгоритм подготовки к ортопедическому лечению дефектов зубов предполагает использование временного протезирования, затрудняющего экзогенную реминерализацию и ее эффективность [35].

Проведенный анализ теоретических и экспериментальных данных определил преимущество эндогенной реминерализации, что послужило основанием для создания пищевого продукта направленного действия. При формировании рецептуры ФПП учитывались два ключевых аспекта: активация реминерализации через обеспечение организма комплексом витаминов, микроэлементов; регулирование баланса минеральных веществ, поступающих с водой [2, 7, 45].

Разработка специализированного пищевого продукта для пациентов, проходящих ортопедическое лечение, представляет собой перспективное направление современной нутрициологии. Этот продукт должен обладать следующими свойствами:

1. Способствовать эндогенным процессам реминерализации эмали зубов;
2. Обладать необходимой консистенцией для комфортного употребления;
3. Содержать комплекс биоактивных веществ растительного происхождения, обогащенный минеральными веществами и витаминами;
4. Компенсировать недостаточность необходимых минеральных веществ эмали зубов после препарирования;
5. Активизировать метаболические процессы организма.

В процессе разработки рецептуры продукта для эндогенного восполнения утраченных микроэлементов в результате препарирования был создан ФПП на основе уже сертифицированных компонентов натурального происхождения с известным количественным и качественным составом [83, 97, 101, 107, 108]. В него входили следующие натуральные концентрированные пищевые компоненты: пшеница пророщенная, ламинария сушеная, тыква, соя, кукуруза, чай зеленый, скорлупа куриных яиц (Таблица 2).

Таблица 2 - Содержание витаминов в пищевом продукте питания

Компоненты	А, мкг	Бета- каротин, мкг (пересчет на вит. А)	В ₁ , мг	В ₂ , мг	В ₄ , мг	В ₆ , мг	В ₉ , мкг	С, мг	К, мкг	Е, мкг	В ₅ , мг	РР, мг	В ₁₂ , мкг
Пшеница пророщенная	-		0,08	0,06	-	-	13,69	0,94		-	0,34	1,11	-
Ламинария	2,72	0,16	0,03	0,06	13,88	0,02	1,18	0,89	71,61	0,94	4,49	2,83	1,11
Тыква	-	4975	0,08	0,17	13,16	0,09	25,67	-	1,76	3,64	0,48	1,29	-
Соя	2,82	0,02	0,22	0,05	63,4	0,2	47	-	-	0,45	0,41	2,28	-
Кукуруза	2,9	0,02	0,02	-	3,88	0,03	1,42	-	0,02	0/07	0,03	0,17	-
Чай зеленый	3,5	-	0/07	1	-	-	-	0,7	-		-	0,79	-
Скорлупа куриных яиц													-
Итого	11,94	4975,26 = (0,4)	0,5	1,34	94,32	0,34	88,87	2,53	73,39	5,1	5,75	846	1,11
Физиологическая потребность/сутки	900,0	5,0	1,5	1,8		2,0	400,0	100	120	15,0	5,0		3,0

Изготовление ФПП осуществляется по двуступенчатой технологии с применением сверхнизких температур: на первом этапе проводится сублимационная сушка, на втором – криогенное измельчение. Обработка исходного сырья при экстремально-низких температурах (от -150°C до -500°C) обеспечивает получение порошкообразных продуктов с высокой степенью дисперсности (10-150 мкм). Данная методика обладает рядом преимуществ: максимальное сохранение биологически активных компонентов натурального сырья; увеличение концентрации полезных веществ (в 6-10 раз); повышение биодоступности нутриентов [35]. Расчетным методом определяли содержание микронутриентов с учетом того, что примененная технология позволяет достичь снижения уровня воды в конечном продукте до 5,0% (Калорийность 1-7) (Рахманов Р. С. и соавт. 2016) [5]. Сравнивали суточное потребление в соответствии с физиологической потребностью [25, 48]. Результаты санитарно-химического исследования питьевой воды были получены из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Нижегородской области Роспотребнадзора.

Тестирование по насыщенности организма витаминами, минеральными веществами, эмалевой резистентности и кислотно-основного равновесия несколько раз - до начала лечения, после окончания приема функционального продукта направленного действия (через 15 дней, 6 месяцев, 12 месяцев).

Продукт назначали в дозе 10 грамм во время еды 2 раза в день на срок 15 дней, до установки постоянных ортопедических конструкций (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Пищевой продукт направленного действия

2.6. Материалы и объекты исследования клинического этапа научно-исследовательской работы

От пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и разрешение использования удаленных зубов в условиях эксперимента.

2.6.1. Клиническая характеристика пациентов

В исследовании участвовало 40 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 45, нуждающихся в ортопедическом лечении с помощью малоинвазивных керамических конструкций (виниров, коронок), подготовка к протезированию у которых проводилась с помощью стандартной методики препарирования. В зависимости от алгоритма ортопедического лечения пациенты были разделены на 2 группы:

1 группа (n = 20) – пациенты обоего пола в возрасте от 25-45 лет, им изготавливались временные коронки с помощью 3D технологии из материала отечественного производства, фиксация которых проводилась после препарирования зубов. Кроме того, они принимали разработанный пищевой продукт направленного действия по 2 чайных ложки два раза в день в течение 15 дней.

2 группа (n = 20) – пациенты обоего пола от 25-45 лет, лечение которых проводилось по стандартной технологии.

Тестирование по насыщенности организма витаминами и минеральными веществами проводили дважды - до начала (исходное), после окончания приема НКПП (заключительное) через 15 дней, 6 месяцев, 12 месяцев.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 25-45 лет
- отсутствие воспалительных изменений в тканях слизистой оболочки полости рта и пародонта
- удовлетворительная гигиена полости рта
- показания к ортопедическому лечению с помощью малоинвазивных керамических реставраций (восстановление дефектов твердых тканей зуба - от 1/3 до 1/2 объема коронки, необходимость коррекции формы зубов, изменение цвета эмали, не поддающееся коррекции отбеливанием, коррекция положения отдельных зубов как альтернатива ортодонтическому лечению)

Критерии невключения пациентов из исследования:

- Депульпированные зубы
- Некариозные поражения твердых тканей зубов
- Неудовлетворительная индивидуальная гигиена полости рта
- Хронический генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени тяжести

Критерии исключения из исследования:

- пациенты, не выполняющие рекомендации на этапах лечения

- появление патологий, выходящих за рамки показаний ортопедического лечения

Пациенты были стандартизированы по возрасту (Таблица 3). Согласно целям и задачам исследования пациенты были разделены на 2 группы.

Таблица 3 – Распределение пациентов по возрастному и гендерному признаку

Возраст	Мужчины	Женщины
25-30	4	6
30-35	4	6
35-40	6	4
40-45	6	4
Всего	20	20

2.6.2. Методы клинического обследования пациентов

Клиническое обследование пациентов проводилось перед началом ортопедического лечения, после препарирования, после эндогенной реминерализации.

Эффективность метода эндогенной профилактики с помощью пищевого продукта оценивали по динамике значений аппаратных и клинико-лабораторных показателей:

- ротовая жидкость (рН, микроэлементный состав);
- анализы крови (микроэлементный состав, общий анализ крови);
- определение резистентности эмали зуба к кариесу с помощью ТЭР теста;
- критерии FDI для оценки керамических и композитных реставраций.

Методика проведения ТЭР-теста для оценки структурно-функциональной устойчивости эмали: на первом этапе вестибулярную поверхность верхнего центрального резца очищали и высушивали. Затем стеклянной палочкой по центральной оси зуба, отступив 2 мм от режущего края, наносили каплю 0,1% раствора HCl (диаметром 1–2 мм). Через 60 секунд кислоту удаляли, после чего зуб промывали водой в течение 45–60 секунд и высушивали ватным тампоном.

Далее вестибулярную поверхность обрабатывали 1% водным раствором метиленового синего. Окрашенный участок в течение минуты ополаскивали струёй воды, направленной чуть выше зоны воздействия кислоты. Степень окрашивания протравленной области отражала глубину деминерализации эмали (оценивалась по 10-балльной шкале оттенков синего) (Рисунок 16).

1. Бледно - голубой цвет (до 30 %) - высокая резистентность эмали;
2. Голубой цвет (30 % - 50 %) - средняя резистентность эмали;
3. Синий цвет (50 % - 70 %) - низкая резистентность эмали;
4. Очень интенсивное окрашивание (70 % - 100 %) - очень низкая резистентность эмали.



Рисунок 16 - Методика проведения ТЭР-теста

Кислотно-щелочное равновесие определяли погружением в слюну (на дно полости рта) бумаги индикаторной универсальной с интервалом pH = от 5.0 до 8.0 с шагом цветовой шкалы 0,2. Измерение pH слюны проводили утром натощак (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Тест полоски для определения (pH) слюны

Оценка керамических реставраций проводилась несколькими критериями FDI. В 2007 году Всемирная федерация стоматологов одобрила новые клинические критерии. Они были разделены на три группы: эстетические, функциональные и биологические параметры. Каждый критерий может быть выражен пятью баллами, три для приемлемого и два для неприемлемого [147]. Каждый параметр оценивается по 5-балльной шкале (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка критериев

Балл	Клиническая интерпретация
1	Отлично – соответствует идеальному состоянию, не требует коррекции
2	Хорошо – незначительные отклонения, клинически не значимы
3	Удовлетворительно – требует наблюдения, возможна коррекция в будущем
4	Неудовлетворительно – требует замены/ремонта
5	Плохо – немедленная замена реставрации

На каждого пациента заводилась анкета, осмотр проводился через 15 дней после завершения лечения, через 6 месяцев и через 12 месяцев после протезирования. Методика оценки реставраций по критериям FDI представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Критерии оценки реставраций FDI

Параметры	Оценка	Критерий
Эстетические параметры		
Окрашивание поверхности и границы	1	Отсутствие окрашивания
	2	Незначительное окрашивание, легко удаляемое полировкой
	3	Умеренное окрашивание, которое может также присутствовать на других зубах, не является эстетически неприемлемым
	4	Выраженное окрашивание, требующее вмешательства
	5	Глубокое окрашивание, недоступно для вмешательства
Соответствие цвета и прозрачности	1	Хорошее соответствие цвета и прозрачности
	2	Незначительные отклонения в оттенке и прозрачности
	3	Явное отклонение, но приемлемое. Не влияет на эстетику
	4	Локализованное клиническое отклонение, которое можно исправить путем ремонта
	5	Неприемлемые цвет и прозрачность. Необходима замена

Продолжение таблицы 5

Параметры	Оценка	Критерий
Эстетическая анатомическая форма	1	Форма идеальна
	2	Форма лишь незначительно отклоняется от нормальной
	3	Форма отличается от обычной, но эстетически приемлема.
	4	Форма нарушена и эстетически неприемлема. Необходимо вмешательство
	5	Форма является неудовлетворительной. Требуется замена
Функциональные свойства		
Трещины материала и ретенция	1	Отсутствие трещин
	2	Небольшая трещина
	3	Две или более трещин или скол материала, не влияющие на краевую целостность или контактный пункт
	4	Трещины в материале, влияющие на качество реставрации или контактного пункта; объемные переломы с частичной потерей материала
	5	Частичная или полная потеря реставрации; множественные переломы
Краевое прилегание	1	Нет зазоров, белых линий
	2	Зазор менее 150 мкм; незначительные ступени, неровности

Продолжение таблицы 5

Параметры	Оценка	Критерий
	3	Зазор менее 250 мкм; крупные неровности, ступени
	4	Зазор более 250 мкм; обнажение дентина; требуется замена реставрации
	5	Реставрация неплотно прилегает к зубу, но ретенция сохраняется.
Анатомическая форма контактного пункта и контура реставрации	1	Хороший контактный пункт и контур
	2	Контактный пункт несколько сильный; слегка неровный контур
	3	Несколько слабый контактный пункт, нет признаков повреждения зуба, десны, периодонтальных структур; видимые дефекты контура
	4	Слишком слабый контактный пункт; неадекватный контур. Возможен ремонт реставрации
	5	Гингивит из-за слабого контактного пункта и попадания пищи. Требуется замена
Биологические свойства		
Послеоперационная чувствительность и жизнеспособность зубов	1	Отсутствие гиперчувствительности; нормальная жизнеспособность
	2	Незначительная гиперчувствительность в течение ограниченного количества времени, нормальная жизнеспособность
	3	Умеренная гиперчувствительность, лечение не требуется

Продолжение таблицы 5

Параметры	Оценка	Критерий
	4	Сильная гиперчувствительность; незначительные субъективные симптомы; клинически определяемая чувствительность отсутствует. Необходимо вмешательство, но не замена
	5	Острый пульпит, потеря витальности зуба. Необходимо эндодонтическое лечение и замена реставрации
Рецидив кариеса, эрозии, абфракции	1	Отсутствие кариеса
	2	Небольшие локализованные деминерализация, эрозия, абфракция
	3	Большие зоны деминерализации, эрозии, абфракции; дентин не подвергся воздействию, необходимы только профилактические меры
	4	Кариес с формированием полости; эрозия, истирание, абфракция дентина. Возможно локализованное лечение.
	5	Глубокий кариес или обнаженный дентин, недоступный для лечения
Реакция пародонта (сравнивается с эталонным зубом)	1	Отсутствие налета, гингивита и пародонтальных карманов
	2	Небольшое количество зубного налета; отсутствие гингивита, пародонтальных карманов
	3	Разница в одной степени индекса кровоточивости (РВІ) по сравнению с контрольным зубом

Продолжение таблицы 5

Параметры	Оценка	Критерий
	4	Разница более, чем на одну степень индекса кровоточивости (РВІ) по сравнению с контрольным зубом; увеличение глубины пародонтального кармана более, чем на 1мм, требующее вмешательство.
	5	Тяжелая степень пародонтита
Прилегающая слизистая оболочка	1	Здоровая слизистая оболочка, прилегающая к реставрации
	2	Здоровая слизистая оболочка после удаления раздражителей (зубной налет, зубной камень)
	3	Изменения слизистой оболочки, но нет причинно-следственной связи с реставрацией
	4	Подозрение на легкую аллергическую, лихеноидную, токсическую реакцию.
	5	Подозрение на тяжелую аллергическую, лихеноидную, токсическую реакцию.

2.6.3. Лабораторные методы исследования крови и ротовой жидкости пациентов

Критериями эффективности приема продукта питания служили также результаты динамики клинического, биохимического статуса и витаминно-минерального баланса организма пациентов.

Лабораторные исследования проводились сертифицированными и стандартизованными методами.

Всем обследуемым были проведены следующие анализы:

1. Ротовой жидкости на минеральный обмен (Ca, Mg, P, Zn).

Проба слюны собиралась утром, натощак, без чистки зубов с помощью специального контейнера Salivette по инструкции (Рисунок 18).



Рисунок 18 - Взятие пробы ротовой жидкости

2. Крови: на минеральный обмен (K, Ca, Na, P, Cu, Zn), биохимический анализ (общий белок) - биохимический анализатор Mindray BS-480; общий анализ крови (концентрация гемоглобина) - гематологический анализатор ХТ-400i Sysmex; иммунохимический анализ (витамин В12) – иммунохимический анализатор Roche Cobas e 411.

2.7. Статистические методы обработки данных

Для статистической обработки полученных результатов изначально определяли принадлежность выборок к нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для анализа выборки с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ с последующим проведением апостериорного теста (поправки Тьюки, Бенджамина-Хохберга), в других случаях - критерий Уилкоксона. Сравнение между группами проводили с использованием: параметрических методов (t-критерий Стьюдента для независимых, зависимых выборок, дисперсионный анализ); непараметрических методов (критерий Манна-Уитни для двух независимых групп, критерий Краскела-

Уоллиса для сравнения нескольких групп). При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони для коррекции уровня значимости. Также проводили визуальную оценку графиков QQ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. Все расчеты выполнены в статистической среде R версии 4.2.2 с использованием пакетов RStudio [177].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты экспериментального этапа научно-исследовательской работы

3.1.1 Микроэлементный состав интактной эмали и ее особенности после препарирования

Известно, что в структуру эмали входят микроэлементы, которые занимают определенное место в таблице Д. И. Менделеева и реализуют свои свойства, обеспечивая стабильность эмали и ее функциональность. Нарушение равновесия в микроэлементном составе влечет за собой структурные трансформации, которые выходят за пределы понятия «нормы» интактной эмали. Знание топографии микроэлементов помогает в принятии решения [156].

Ортопедическое лечение дефектов твердых тканей зубов эстетическими реставрациями в своем алгоритме обязательным этапом реализует препарирование. Известно, что при этом уменьшается не только объем эмали, но и нарушается ее микроэлементный состав. Однако, ранее проведенные исследования не дают полного представления о количественных и качественных трансформациях микроэлементного состава и эффективных путях его восстановления. Это и явилось основанием для проведения экспериментальной части нашего исследования.

Описанные в главе «Материалы и методы» способы подготовки образцов зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям, были реализованы на этапах подготовки биологического материала для изучения микроэлементного состава как интактной, так и препарированной эмали различными методами визуализации. В зависимости от решаемой задачи, подготовленные по единому алгоритму образцы были разделены на 2 группы:

- 1 группа: образцы intactной эмали ($n = 10$)
- 2 группа: образцы препарированной алмазным бором эмали ($n = 10$)

Для чистоты эксперимента и получения достоверной информации о микроэлементном составе intactной и препарированной эмали изучались количественные показатели с помощью энергодисперсионного анализа, количественный и качественный состав – с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния,

При исследовании intactной эмали энергодисперсионным методом установлено, что в группе 1 зафиксирован стабильный микроэлементный профиль, который выражается таким образом: натрий - 0.55 ± 0.20 , кальций - 15.8 ± 4.69 , алюминий - 0.49 ± 0.62 , кислород - 41.67 ± 7.82 , углерод - 28.4 ± 6.65 , фосфор - 8.27 ± 3.66 (Рисунок 19).

<i>Element</i>	<i>Wt%</i>	<i>At%</i>
CK	12.35	21.60
OK	37.27	48.92
NaK	00.89	00.81
MgK	00.50	00.44
AlK	00.11	00.09
SiK	00.21	00.15
PK	16.21	10.99
CaK	32.45	17.00
Matrix	Correction	ZAF

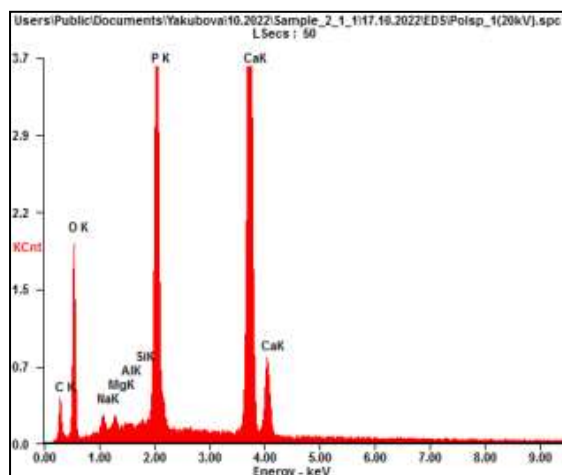


Рисунок 19 - Микроэлементный состав intactной эмали

В отличие от этого, механическая обработка эмали алмазными борами приводит к структурным изменениям, сопровождающимся достоверным изменением элементного состава. Наблюдаемые нарушения количественного и качественного распределения микроэлементов негативно влияют на функциональные характеристики поверхностного слоя эмали (Рисунок 20).

<i>Elemen</i>	<i>Wt%</i>	<i>At%</i>
CK	12.16	21.63
OK	35.28	47.13
NaK	00.73	00.68
MgK	00.29	00.26
AlK	01.24	00.98
PK	15.88	10.95
ClK	00.22	00.13
CaK	34.21	18.24
Matrix	Correction	ZAF

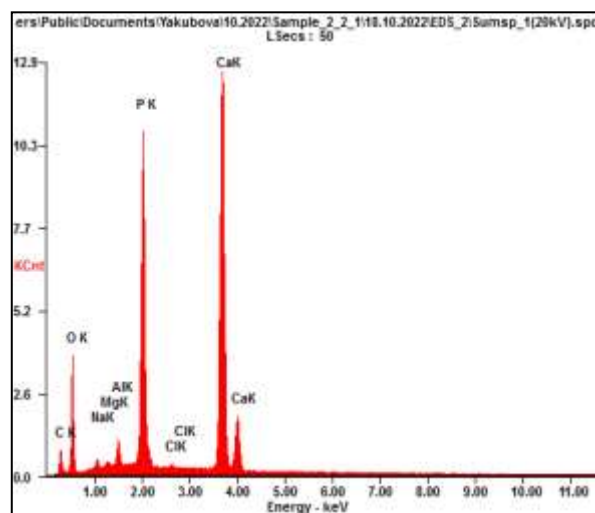


Рисунок 20 - Микроэлементный состав препарированной эмали

Статистически значимые различия наблюдаются между образцами 1 и 2 группы ($p < 0,01$). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для атомного процента микроэлементов в интактной и препарированной эмали (Таблица 6).

При проведении анализа поэлементного состава установлено, что количество углерода, магния, алюминия в биологических образцах второй группы уменьшается. Результаты анализа концентрации магния выявили достоверные межгрупповые различия между образцами 1 и 2 групп ($p = 0,009$). Наблюдается резкое снижение магния на 53.3% (Рисунок 21).

Таблица 6 - Количественный состав микроэлементов (атомный процент)

Микро-элемент	Интактная эмаль (n=10)	Препарированная эмаль (n=10)	Изменение, %	Статистическая значимость
Кальций	15.8 ± 4.69	18.04 ± 3.72	+14.2%	$p = 0,15$
Фосфор	8.27 ± 3.66	9.96 ± 1.09	+20.4%	$p = 0,12$
Магний	0.45 ± 0.20	$0.21 \pm 0.19^*$	-53.3%	$p = 0,009$

Продолжение таблицы 6

Алюминий	0.49 ± 0.62	0.24 ± 0.11	-51.0%	$p = 0,06$
Натрий	0.55 ± 0.20	0.54 ± 0.18	-1.8%	$p = 0,87$
Кислород	41.67 ± 7.82	41.76 ± 6.79	+0.2%	$p = 0,97$
Углерод	28.4 ± 6.65	26.1 ± 5.84	-8.1%	$p = 0,31$

Примечание - * - статистическая значимость, $p < 0,01$

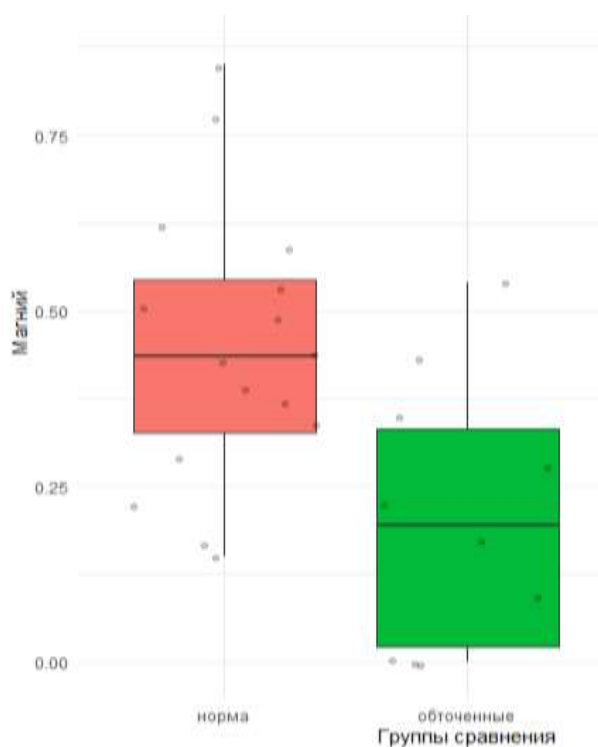


Рисунок 21 - Содержание магния

Проведенное исследование количественного элементного состава эмали показало различия в содержании углерода между группами. В образцах 2 группы зафиксировано снижение концентрации углерода ($26,1 \pm 5,84\%$) по сравнению с 1 группой ($28,4 \pm 6,65\%$), что составило разницу 8.1% ($p = 0,31$).

Кроме того, во 2 группе обнаружено уменьшение содержание алюминия относительно показателей 1 группы (с 0.49 ± 0.62 до 0.24 ± 0.11 ; на 51%) ($p = 0,06$) (Рисунок 22).

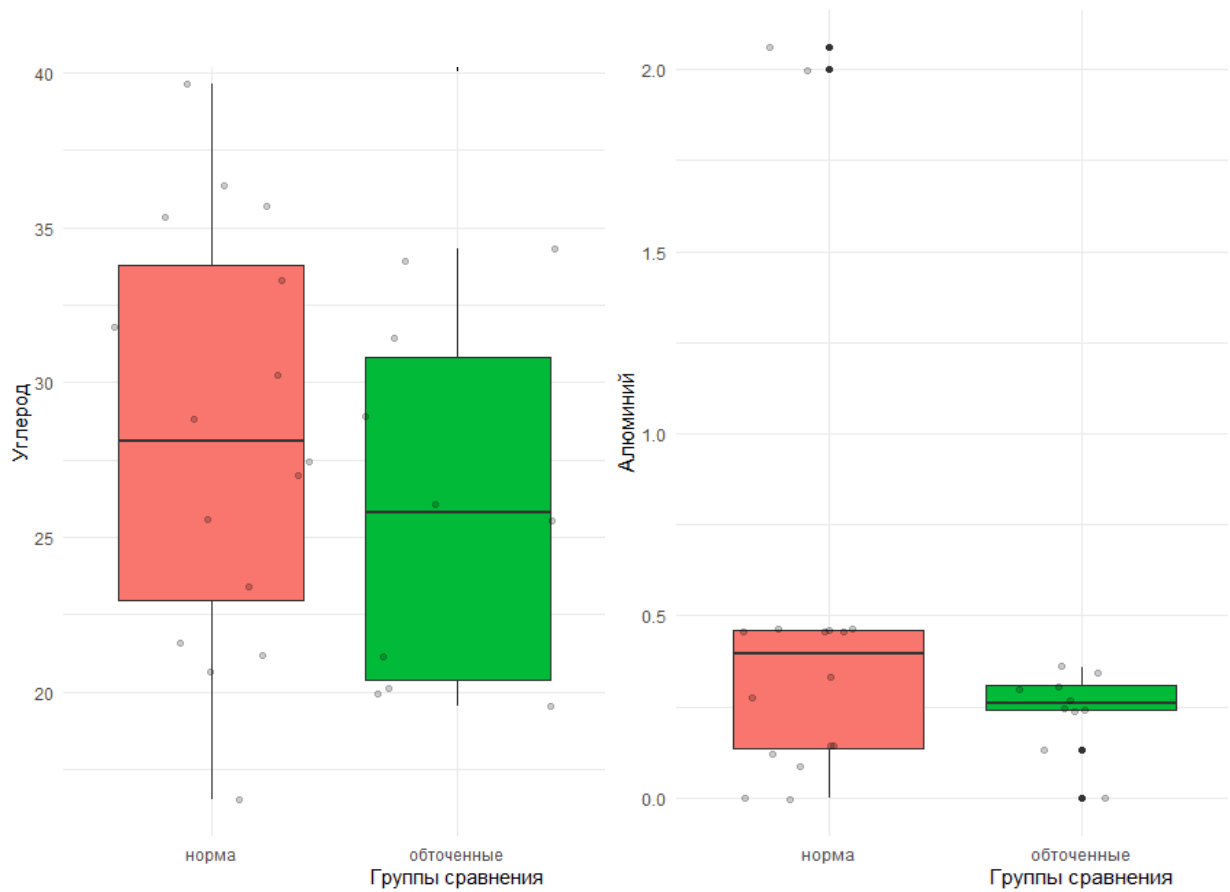


Рисунок 22 - Содержание углерода, алюминия

Проведенное исследование динамики содержания кислорода и натрия в биологических образцах после обработки алмазным бором показало минимальное изменение их концентраций. Наблюдалось незначительное уменьшение уровня натрия (на 1.8%) на фоне слабовыраженного роста содержания кислорода (на 0,2%). Статистическая обработка данных не выявила различий между группами ($p = 0,97$ – для кислорода; $p = 0,87$ – для натрия) (Рисунок 23).

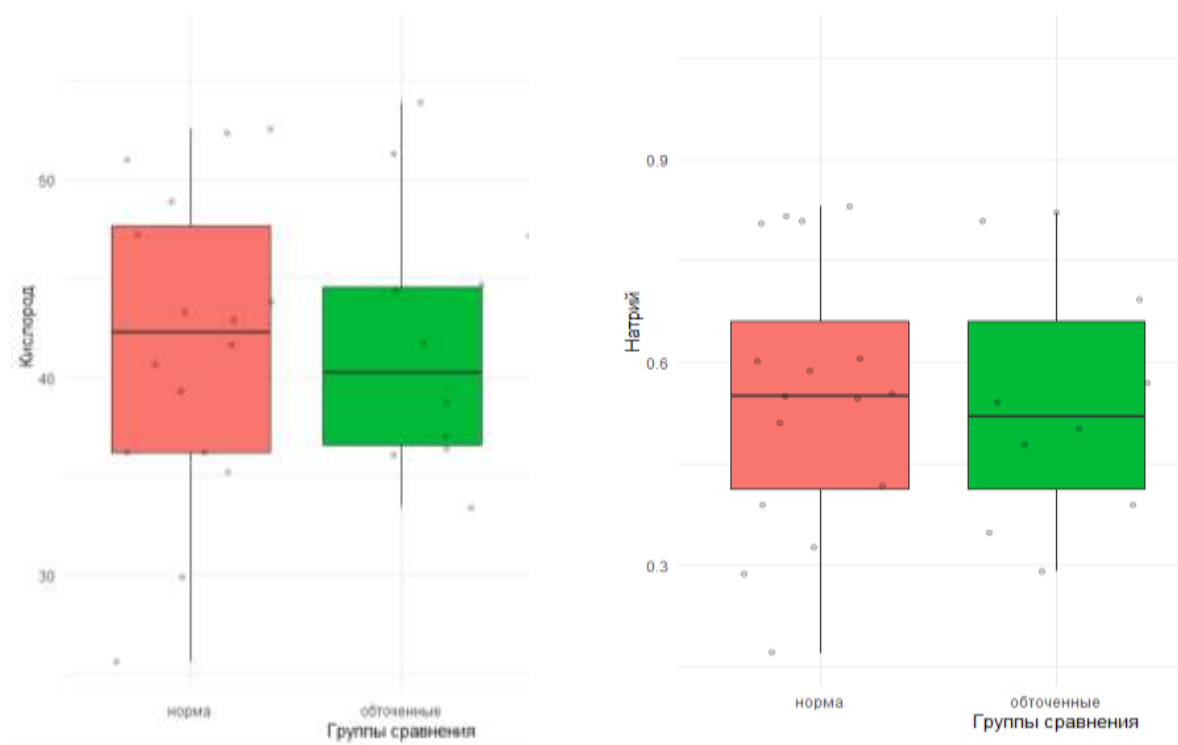


Рисунок 23- Содержание кислорода, натрия в группах сравнения

При проведении анализа содержания кальция, фосфора выявлено их повышение в образцах 2 группы (15.8 ± 4.69 до 18.04 ± 3.72 - для кальция; с 8.27 ± 3.66 до 9.96 ± 1.09 для фосфора). Статистические критерии значимых различий между группами не выявили (для фосфора $p = 0,12$; для кальция: $p = 0,15$) (Рисунок 24).

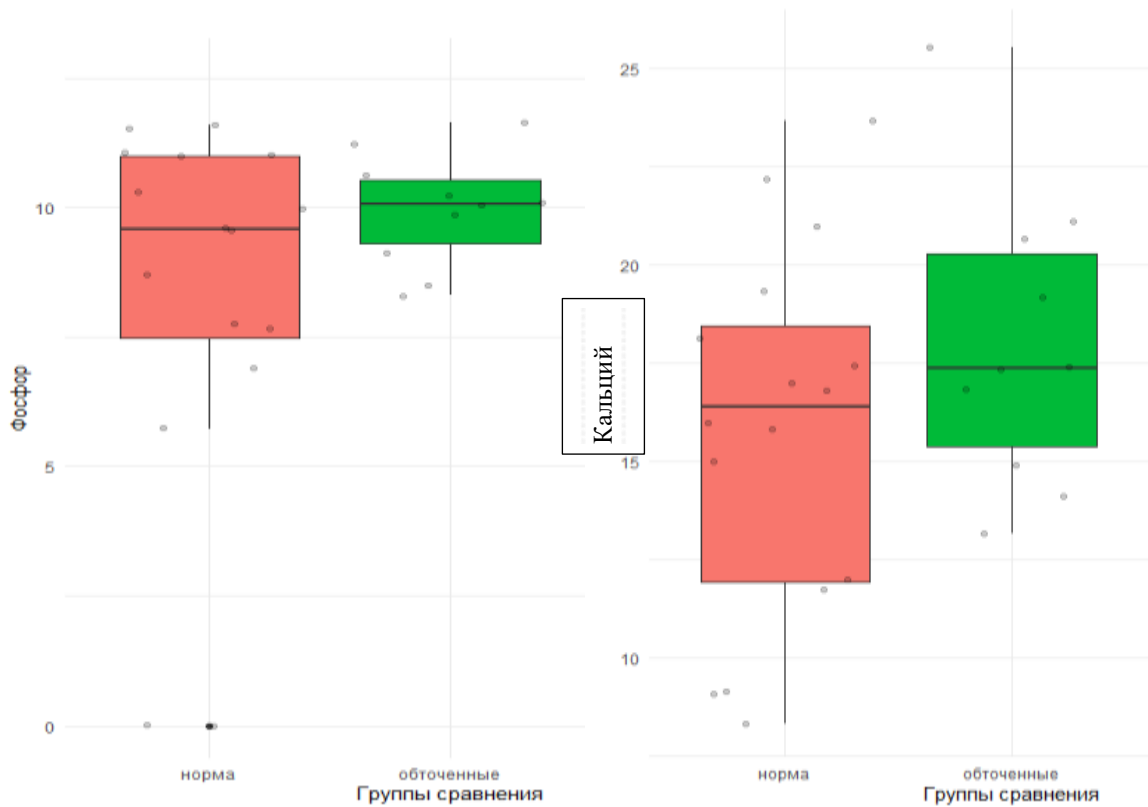


Рисунок 24 - Содержание фосфора и кальция

Таким образом, экспериментальное исследование и анализ полученных результатов показали, что меняется количественный микроэлементный состав эмали после препарирования: снижается содержание магния на 53,3%, алюминия на 51%, натрия на 1,8%, углерода на 8,1%; повышается содержание кислорода на 0,8%, кальция на 14,2%, фосфора на 20,4% в эмали, что может отражать ее структурные изменения.

3.1.2. Качественная оценка изменений минерального состава интактной и препарированной эмали при исследовании с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния

Используя энергодисперсионный анализ, мы получили информацию о количественных изменениях микроэлементов в препарированной эмали. Однако, для целостного представления о ее функционировании имеют значение качественная оценка минерального и органического состава эмали. Эмаль имеет высокую структурную организацию и функциональную стабильность. В

результате экспериментального исследования доказано, что при препарировании меняется ее структура, состав и внутреннее содержимое.

Проведен сравнительный анализ полученных результатов органического и минерального состава эмали зубов 1 и 2 групп (интактной и препарированной эмали зубов). Он демонстрирует, что все исследованные образцы зубов обладают следующими характеристиками: минимальным уровнем фонового сигнала, четко дифференцированными пиками фосфатных и карбонатных групп (Рисунок 25). Линий от органической составляющей не зафиксировано из-за ее низкого содержания в высокоминерализованной эмали (примерно 1% органического вещества на 96% минеральной составляющей).

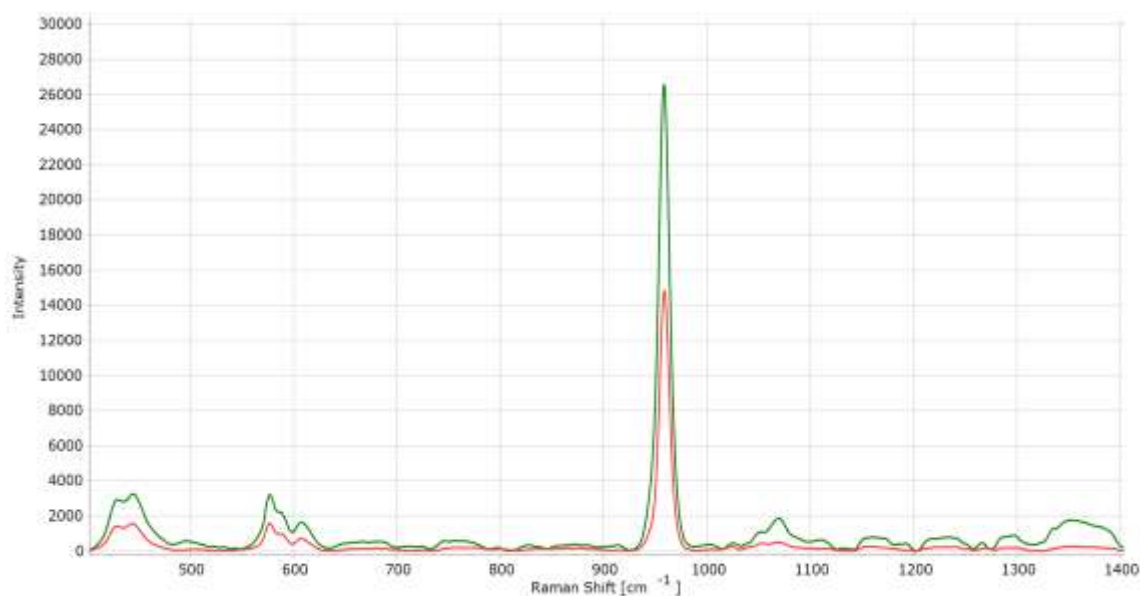


Рисунок 25 - Усредненные спектры комбинационного рассеяния исследуемых образцов в диапазоне 400-1400 см^{-1} : красный – контрольная группа - эмаль зубов без манипуляций (1), зеленый - эмаль зубов после препарирования (2)

В спектрах минерализованных тканей доминирующей является линия 958 см^{-1} , соответствующая симметричным валентным колебаниям фосфат-ионов PO_4^{3-} (ν_1). Она характеризуется выраженной чувствительностью к особенностям кристаллической структуры, ее положение и форма существенно зависят от локального химического окружения и модифицируются при ионных замещениях

или изменениях степени кристалличности. Важным диагностическим параметром является ширина пика PO_4^{3-} на полувысоте, что свидетельствует о степени кристалличности гидроксиапатита.

Указанная линия служит основой для классификации апатитового окружения, которая включает три основные категории с различными спектральными характеристиками. В замещенном карбонат-апатите В-типа (карбонат-ионы замещают фосфат-ионы в решетке апатита) фосфатная линия ν_1 проявляется в диапазоне 955-959 см^{-1} . Во всех исследованных образцах наблюдалась фосфатная полоса с максимумом на 958 см^{-1} , что позволяет сделать вывод, что минеральная фаза всех исследованных образцов представляет собой замещенный по В-типу карбонат-гидроксиапатит.

Другой важный пик на спектральном графике $\sim 1070 \text{ см}^{-1}$ принадлежит карбонатной симметричной растягивающей вибрации карбонатно-кальциевого апатита, соответствующей С-О плоскостному валентному колебанию карбонат-ионов $(\text{CO}_3)^{2-} \nu_1$.

Основные различия выражены между 1 и 2 группами обнаружены на перераспределении энергии в спектре на линиях гидроксиапатита: $\sim 1070 \text{ см}^{-1}$ и $\sim 958 \text{ см}^{-1}$, показывающих отношение концентраций карбонатных и фосфатных ионов CO_3/PO_4 , соответственно. Для оценки изменений эмали зубов при препарировании относительно интактной эмали были вычислены отношение амплитуд соответствующих пиков $K_{1070/1958}$ (Рисунок 26).

Полученные данные для каждой группы представлены, как медиана и процентильный интервал (25%;75%), отмечены минимальные и максимальные значения в выборках. Достоверность отличий значений коэффициента $K_{1070/1958}$ между 1 и 2 группами рассчитывалась по критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверно значимыми при $p < 0,05$. Отношение амплитуды $K_{1070/1958}$ в эмали препарированных зубов статистически значимо больше, чем в эмали интактных зубов. Спектроскопический анализ образцов препарированных зубов выявил характерные изменения в структуре гидроксиапатита: частичная

деминерализация кристаллической решетки, значительное замещение в структуре эмали (снижение интенсивности пика PO_4^{3-} , усиление интенсивности пика CO_3^{2-}).

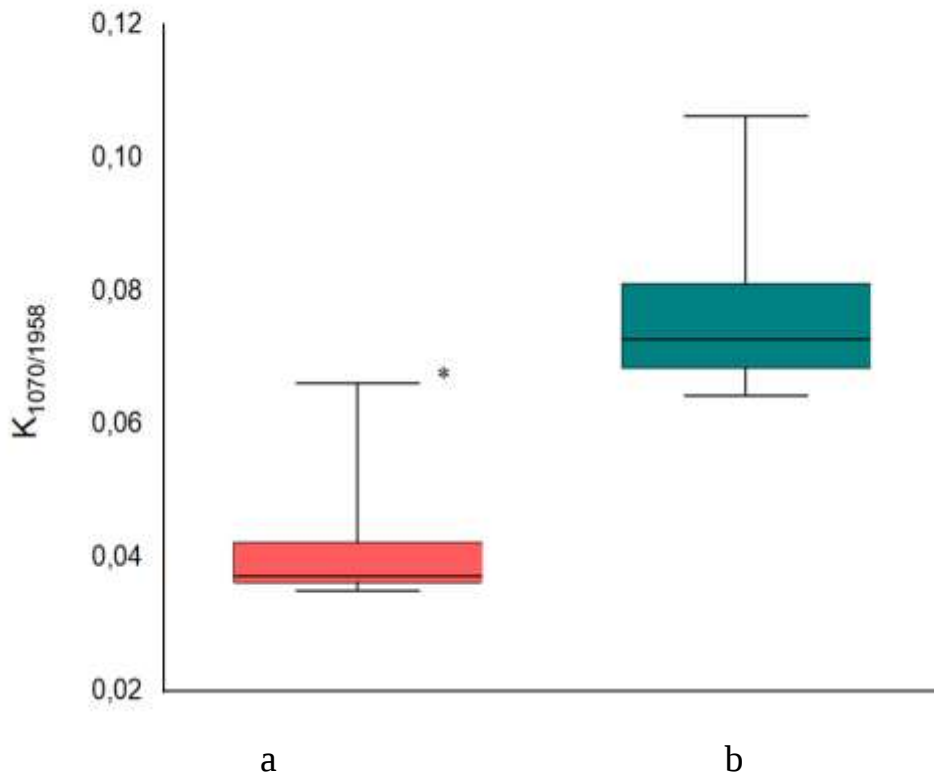


Рисунок 26 - Значение коэффициента $K_{1070/1958}$ отношения амплитуд спектра комбинационного рассеяния 1070 см^{-1} и 958 см^{-1} исследуемых образцов интактной и препарированной эмали, соответственно. Медиана и процентильный интервал (25%;75%), значения минимальной и максимальной величины. * $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни. а – интактная эмаль, b — эмаль, препарированная алмазным бором

Для определения степени кристалличности фосфатов кальция в исследуемых группах 1 и 2 были оценены уширения максимумов зоны фосфата 958 см^{-1} по расчету ширины пика на полувысоте FWHM_{958} (Рисунок 27).

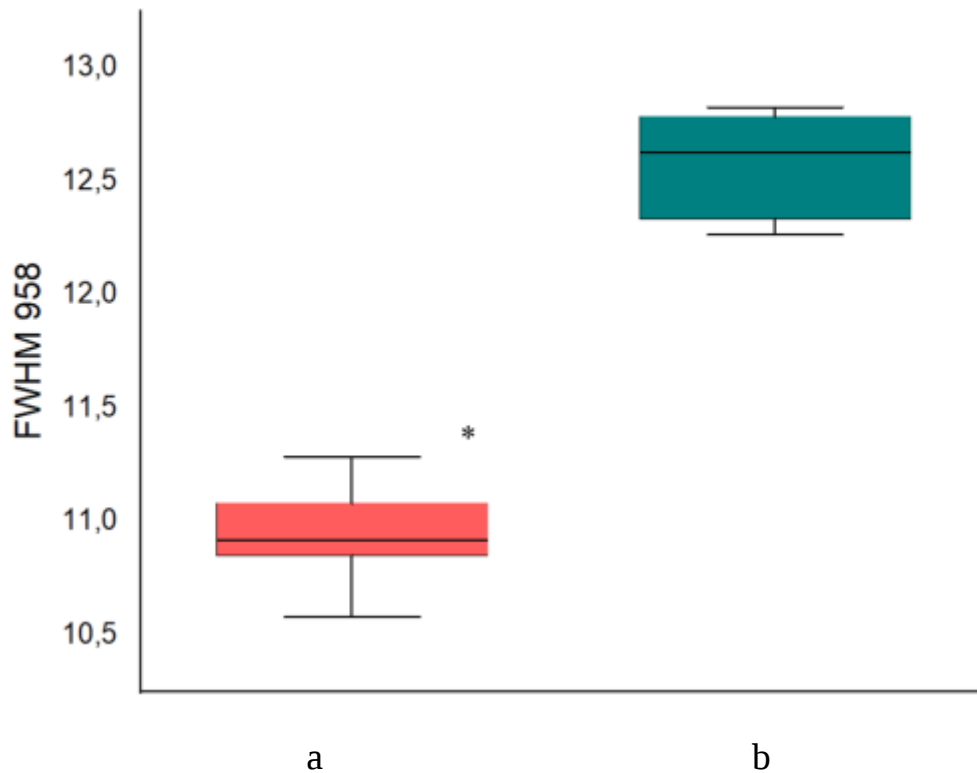


Рисунок 27 - Значение ширины пика на полувысоте спектральных максимумов на 958 см^{-1} intactных и препарированных образцов эмали зубов. Медиана и процентильный интервал (25%;75%), значения минимальной и максимальной величины. * $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни. а – intactная эмаль, b — эмаль, препарированная алмазным бором

Полученные данные для каждой группы представлены, как медиана и процентильный интервал (25%;75%), отмечены минимальные и максимальные значения в выборках. Достоверность отличий значений коэффициента $K_{1070/1958}$ между 1 и 2 группами рассчитывалась по критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверно значимыми при $p < 0,05$. Так, можно заключить, что в образцах, препарирование которых проводилось с использованием алмазных боров, по сравнению с образцами intactной эмали была отмечена статистически значимая динамика уменьшения кристалличности фосфатов кальция.

И в группе intactной эмали, и в группе эмали препарированных зубов по спектрам комбинационного рассеяния была обнаружена основная спектральная линия фосфатов на значениях 958 см^{-1} , соответствующей измененному

карбонатапатиту В-типа фосфатной линии ν_1 . По уширению данной линии было обнаружено статистически значимое снижение кристалличности в группе эмали зубов после препарирования относительно интактных зубов. При препарировании происходит снятие верхнего слоя эмали, разрушение кристаллической решетки гидроксиапатита. Данный процесс является признаком деминерализации эмали. Замещение В-типа ионов PO_4^{3-} на карбонатные ионы CO_3^{2-} в структуре гидроксиапатита при препарировании эмали зубов по сравнению с интактной эмалью зубов было обнаружено по статистически значимому увеличению коэффициента отношений линий карбонатов и фосфатов $K_{1070/1958}$, что может быть связано с нарушением водно-минерального обмена в тканях зубов при препарировании и, в свою очередь, приводит к интенсивному замещению гидроксид-иона OH^- в структуре апатита ионами CO_3^{2-} . Встраивание карбоната в решетку вызывает значительное увеличение растворимости кристаллов и ухудшение кристалличности. Результат, показанный в спектре Рамана, представляет собой увеличение соотношения $\nu_1 \text{CO}_3^{2-}/\nu_1 \text{PO}_4^{3-}$, что указывает на снижение кристалличности. Во время созревания гидроксиапатита карбонатные ионы замещают в нем гидроксил или фосфат, тем самым изменяя стабильность и растворимость минеральной фазы. Встраивание карбоната в решетку вызывает значительное увеличение растворимости кристаллов и ухудшение кристалличности. Увеличение замещения типа В также приводит к увеличению ширины полупика $\nu_1 \text{PO}_4^{3-}$, что указывает на увеличение дефектов кристаллов гидроксиапатита.

3.1.3. Качественная оценка изменений минерального состава интактной и препарированной эмали после приема пациентами пищевого продукта направленного действия

Для оценки воздействия на эмаль препарированных зубов пищевого продукта направленного действия аналогично были построены усредненные спектры комбинационного рассеяния исследуемых образцов в диапазоне 400-1400

см⁻¹ (Рисунок 28). После эндогенной реминерализации основная линия спектра также остается на значении 958 см⁻¹, а значит соответствует измененному карбонатапатиту В-типа фосфатной линии ν_1 .

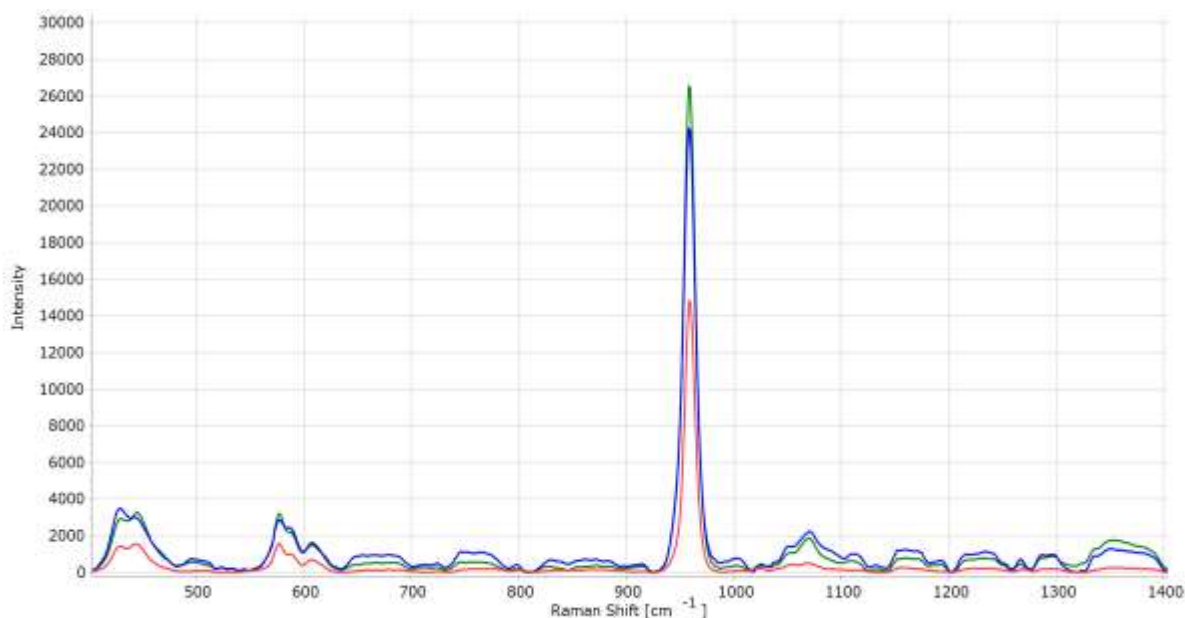


Рисунок 28 - Усредненные спектры комбинационного рассеяния исследуемых образцов в диапазоне 400-1400см⁻¹: красный – эмаль зубов без манипуляций (1), зеленый - эмаль зубов после препарирования (2), синий - эмаль зубов после препарирования и эндогенной реминерализации (3)

Для оценки изменений эмали зубов после препарирования и эндогенной реминерализации были вычислены отношения амплитуд соответствующих пиков $K_{1070/1958}$ (Рисунок 29). Полученные данные для каждой группы представлены, как медиана и процентильный интервал (25%;75%), отмечены минимальные и максимальные значения в выборках. Достоверность отличий значений коэффициента $K_{1070/1958}$ между 1, 2 и 3 группами рассчитывалось с использованием критерия Краскела-Уоллеса. Различия считали статистически достоверно значимыми при $p < 0,05$. Далее было проведено попарное сравнение всех подгрупп по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. Как описано выше, в главе 3.1.2, группа интактной эмали статистически значимо имеет низкие значения коэффициента по сравнению с группой эмали,

подвергшейся препарированию. Между группой препарированной эмали и препарированной эмали после эндогенной реминерализации статистически значимой разницы не обнаружено. Группа образцов с интактной эмалью также имеет статистически значимо более низкое значение коэффициента, чем группа образцов с препарированной эмалью после эндогенной реминерализации.

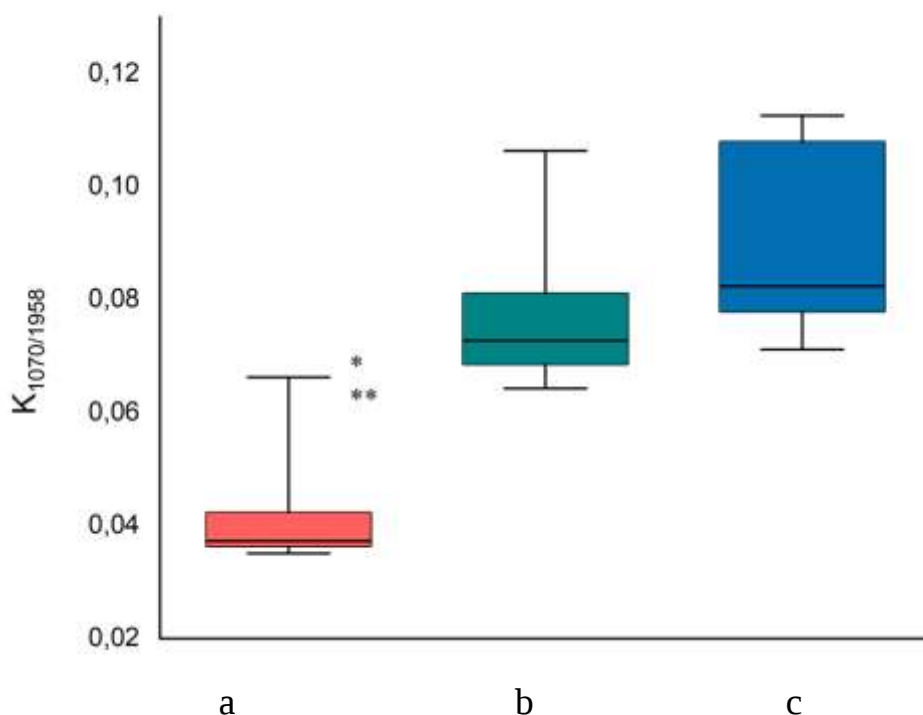


Рисунок 29 - Значение коэффициента $K_{1070/958}$ отношения амплитуд спектра комбинационного рассеяния 1070 см^{-1} и 958 см^{-1} исследуемых образцов интактных, препарированных и препарированных после эндогенной реминерализации образцов эмали зубов. Медиана и процентильный интервал (25%;75%), значения минимальной и максимальной величины. * - интактная эмаль по сравнению с препарированной эмалью на уровне $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. **- интактная эмаль по сравнению с препарированной эмалью после приема пищевого продукта на уровне $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. а – интактная эмаль, б – эмаль, препарированная алмазным бором, с – эмаль после проведения эндогенной реминерализации

Для определения степени кристалличности фосфатов кальция в исследуемых группах 1, 2 и 3 были оценены уширения максимумов зоны фосфата 958 см^{-1} (Рисунок 30).

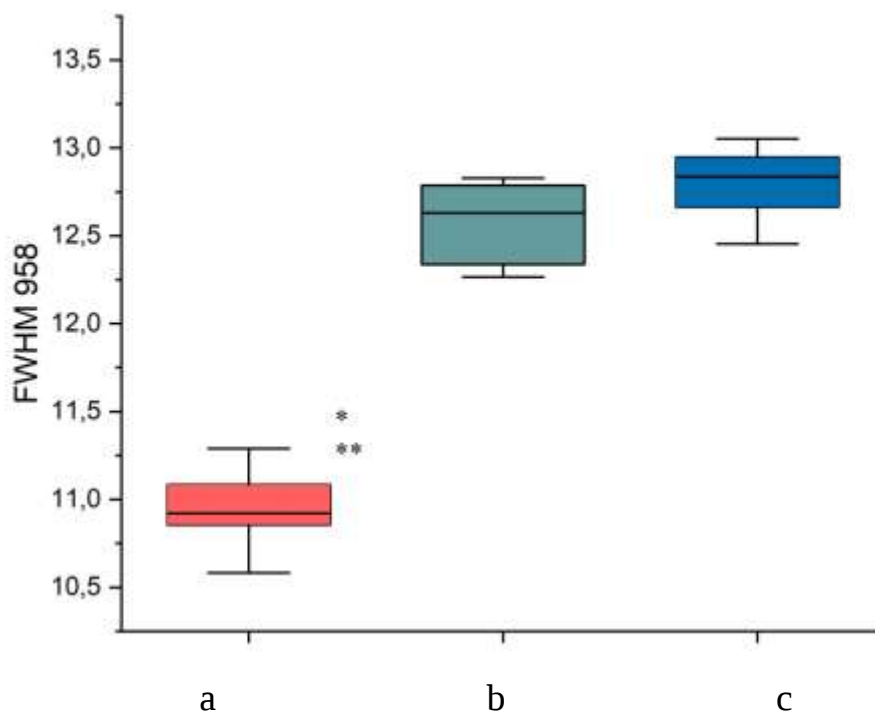


Рисунок 30 - Значение ширины пика на полувысоте спектральных максимумов на 958 см^{-1} intactных, препарированных и препарированных после лечения образцов эмали зубов. Медиана и процентильный интервал (25%;75%), значения минимальной и максимальной величины. * - intactная эмаль по сравнению с препарированной эмалью на уровне $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. ** intactная эмаль по сравнению с препарированной эмалью после приема пищевого продукта на уровне $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. a – intactная эмаль, b – эмаль, препарированная алмазным бором, c – эмаль после проведения эндогенной реминерализации

Полученные данные для каждой группы представлены, как медиана и процентильный интервал (25%; 75%), отмечены минимальные и максимальные значения в выборках. Достоверность отличий значений ширины пика 958 см^{-1} на его полувысоте между 1, 2 и 3 группами рассчитывалось с использованием

критерия Краскела-Уоллеса. Далее было проведено попарное сравнение всех подгрупп по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. Различия считали статистически достоверно значимыми при $p < 0,05$. Как описано в подглаве 3.1.2, значение FWHM 958 в группе интактной эмали статистически значимо ниже, чем в группе эмали, подвергшейся препарированию. Между группой препарированной эмали и препарированной эмали после эндогенной реминерализации статистически значимой разницы не обнаружено. А группа образцов с интактной эмалью также имеет статистически значимо более низкое значение, чем группа с препарированной эмалью после эндогенной реминерализации.

Для более прицельной оценки влияния приема пациентами пищевого продукта направленного действия на состояние эмали препарированных зубов был введен коэффициент $K_{428/443}$ перераспределения спектров симметричной изгибной моды $\text{PO}_4 \nu_4$ (Р-О деформация) на соответствующих пиках 428 и 443 см^{-1} , который показывает концентрацию фосфатов в эмали и степень ее минерализации.

На рисунке 31 видно, что в усредненных спектрах групп эмали препарированных зубов и зубов после эндогенной реминерализации наблюдается перераспределение в пиках симметричной изгибной моды PO_4 на соответствующих максимумах 428 и 443 см^{-1} . Данные спектральные изменения связаны с изменением минерального состава и обусловлены изменением количества минеральных компонентов в эмали после эндогенной реминерализации.

Результаты расчёта коэффициента $K_{428/443}$ для каждой группы 1, 2 и 3 представлены на рисунке 32 как медиана и процентильный интервал (25%;75%), отмечены минимальные и максимальные значения в выборках.

Достоверность отличий значений коэффициентов по группам рассчитывалось с использованием критерия Краскела-Уоллеса. Далее было проведено попарное сравнение всех подгрупп по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. Различия считали статистически достоверно значимыми при $p < 0,05$. Между группой интактной

эмали и эмали после эндогенной реминерализации статистически значимой разницы не обнаружено. Найдено статистически значимое увеличение коэффициента $K_{428/443}$ в группе образцов, подвергшихся препарированию, после приема пациентами пищевого продукта направленного действия относительно образцов, препарированных алмазным бором. Группа эмали интактных зубов и эмали препарированных образцов после приема пациентами пищевого продукта направленного действия не имеют статистически значимой разницы, что позволяет сделать вывод, что лечение возвращает состояние эмали близкое к интактному.

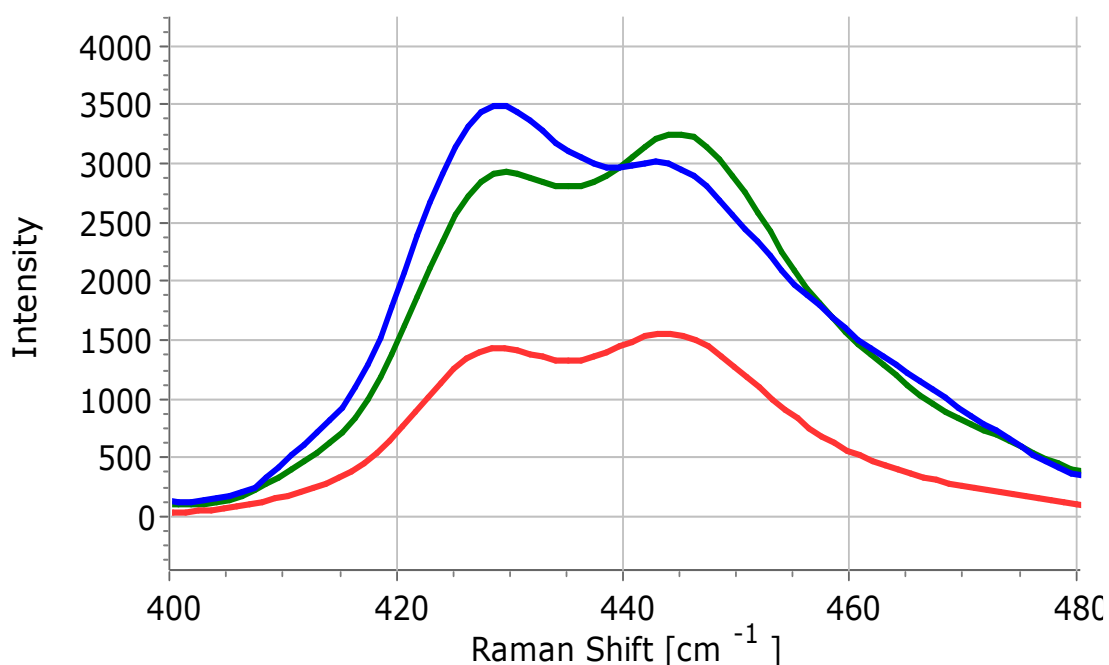


Рисунок 31 - Усредненные спектры комбинационного рассеяния исследуемых образцов в диапазоне 400-480 cm^{-1} : красный – контрольная группа - эмаль зубов без манипуляций (1), зеленый - эмаль зубов после препарирования (2), синий - эмаль зубов после препарирования и эндогенной реминерализации (3)

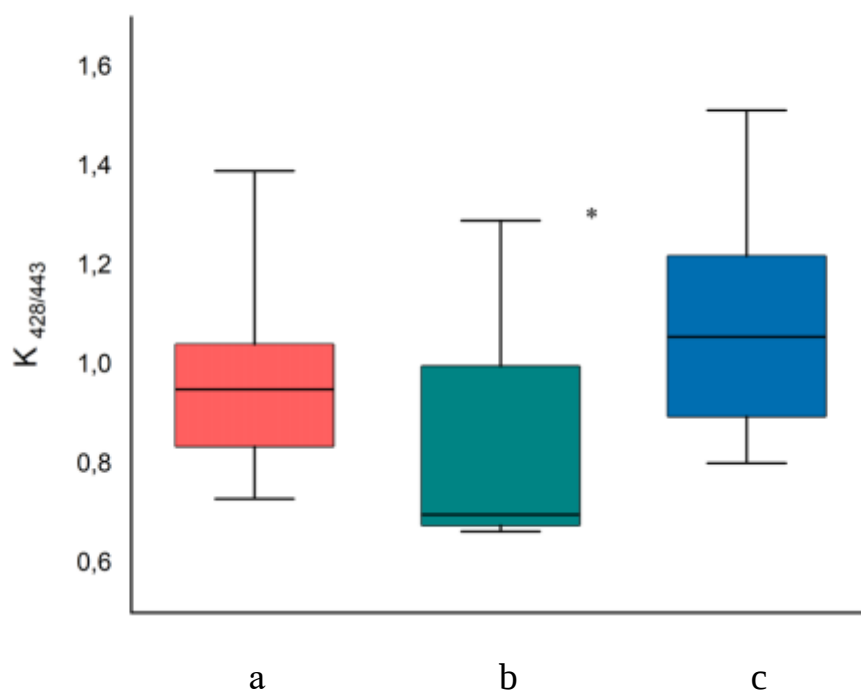


Рисунок 32 - Значение коэффициента $K_{428/443}$ отношения амплитуд спектра комбинационного рассеяния 428 см^{-1} и 443 см^{-1} исследуемых образцов intactных, препарированных и препарированных после лечения образцов эмали зубов.

Медиана и процентильный интервал (25%;75%), значения минимальной и максимальной величины. * препарированная эмаль по сравнению с препарированной эмалью после приема пищевого продукта на уровне $p < 0.05$ по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. а – intactная эмаль, b – эмаль, препарированная алмазным бором, c – эмаль после проведения эндогенной реминерализации

3.1.4 Адгезивная активность микроорганизмов к стоматологическим материалам для 3D печати

Способность ортопедических реставраций противостоять микробной колонизации и последующей биодеградации определяет их клиническую надежность и срок службы. Однако, в современных условиях появились новые технологии для изготовления ортопедических конструкций, в том числе и временных, что привело к разработке новых материалов отечественного

производства. Нами было проведено исследование фотополимеров для 3D печати как отечественного, так и зарубежного производства [18].

Достаточно выраженной способностью к адгезии по отношению к полимерам, используемым в ортопедической стоматологии, обладают микроорганизмы кариесогенной и пародонтопатогенной группы (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, грибы *Candida albicans* и *Candida krusei*).

Попарные сравнения достоверности значений индекса микробной адгезии микробиома, представленного микроорганизмами *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Neisseria subflava*, *Actinomyces oris*, *Streptococcus oralis* к поверхности конструкционных материалов с помощью методов описательной и доказательной статистики позволили получить достоверные результаты и дать им объективную оценку.

Из анализа полученных результатов следует, что, в целом, адгезивная активность микробиома к конструкционным материалам имеет свои отличительные признаки. Адгезивная способность *S. aureus* в отношении конструкционных материалов, выраженная с помощью значений индекса адгезии представлена в таблице 7, рисунке 33.

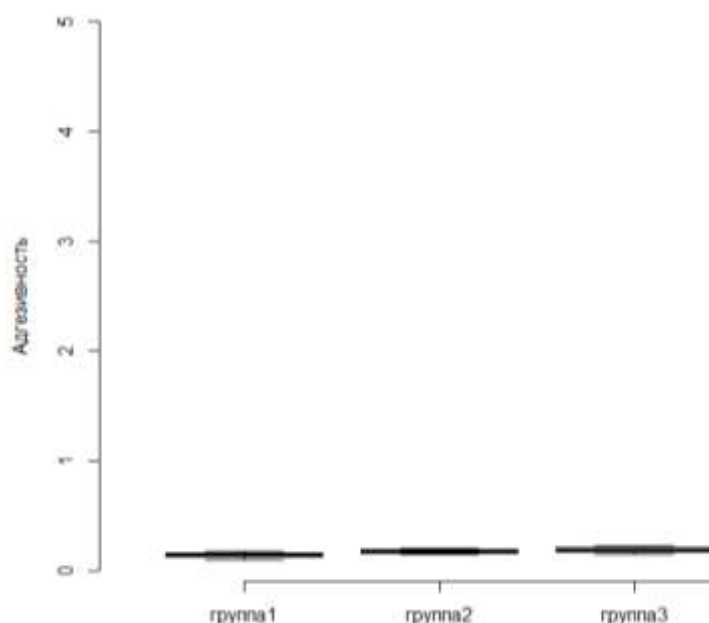


Рисунок 33 - Графическое выражение адгезивной активности *S. aureus* к изучаемым материалам

Таблица 7 - Адгезивная способность *S. aureus* ($N=1*10^7$) в отношении конструкционных материалов

№ образца	1 отмывка КОЕ/мл	3 отмывка КОЕ/мл	УЗ отмывка КОЕ/мл	Рассев, КОЕ/мл	Отпечаток КОЕ/мл	Ia рассева/ Ia отпечатка	Сред- нее
Dental Crown LCD	320	80	132800	$1*10^5$	15	0,56/0,13	0.143
Dental Sand A1-A2	4800	7200	32000	$1*10^4$	30	0,45/0,16	0.176
Dental Clear Pro	1400	2200	32000	$1*10^4$	35	0,45/0,17	0.187

Так, *Staphylococcus aureus* обладает низкой степенью адгезии к фотополимеру Dental Crown LCD, умеренной – к Dental Sand A1-A2, Dental Clear Pro. Попарные сравнения достоверности значений индекса микробной адгезии *S. aureus* к конструкционным материалам с учетом апостериорного теста (поправки Тьюки) различий не выявили (Таблица 8).

Подобная закономерность наблюдается в отношении тест-штамма *Candida albicans*, его адгезивная активность к образцам фотополимерных смол для 3D печати является минимальной или полностью отсутствует (Таблица 9, Рисунок 34).

Таблица 8 - Попарные сравнения достоверности значений индекса микробной адгезии к конструкционным материалам с учетом апостериорного теста (поправки Тьюки)

	Dental Crown LCD	Dental Sand A1-A2	Dental Clear Pro
Dental Crown LCD	-	0,033 p=0,999	0,044 p = 0.996
Dental Sand A1-A2	0,033 p=0,999	-	0.011 p = 0.9999
Dental Clear Pro	0,044 p = 0.996	0.011 p = 0.9999	-

Таблица 9 - Адгезивная способность *C. albicans* ($N=1 \cdot 10^7$) в отношении конструкционных материалов

№ образца	1 отмывка КОЕ/мл	3 отмывка КОЕ/мл	УЗ отмывка КОЕ/мл	Рассев, КОЕ/мл	Отпечаток КОЕ/мл	Ia рассева/ Ia отпечатка	Среднее
Dental Crown LCD	0	0	20	0	0	0	0.0004
Dental Sand A1-A2	0	0	60	0	2	0/0,004	0.0044
Dental Clear Pro	0	20	580	0	0	0	0

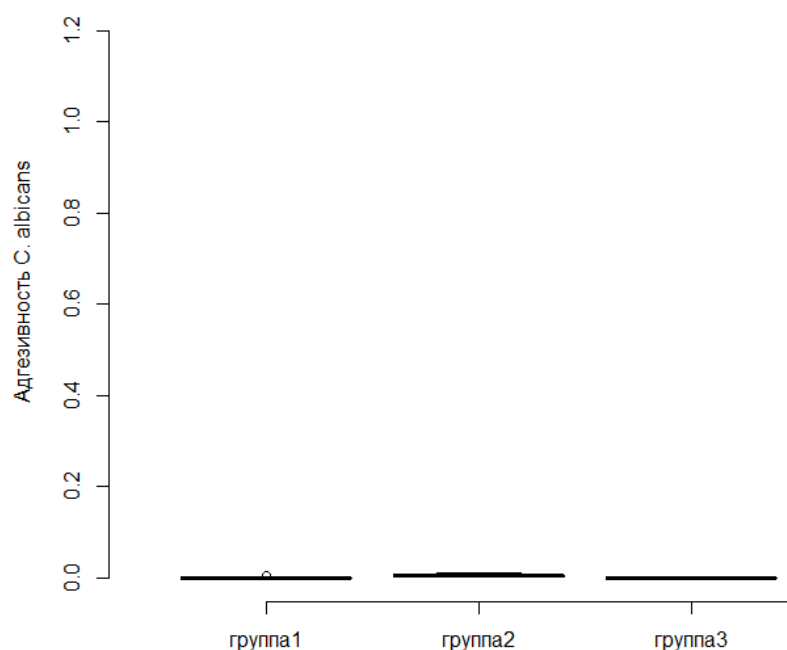


Рисунок 34 - Графическое выражение адгезивной активности *C. albicans* к изучаемым материалам

Попарное сравнение достоверности значений индекса микробной адгезии к образцам конструкционных материалов с учетом апостериорного теста (поправки Тьюки) не выявило статистически значимых различий в группах сравнения (Таблица 10).

Таблица 10 - Попарные сравнения достоверности значений индекса микробной адгезии *C. albicans* к конструкционным материалам с учетом апостериорного теста (поправки Тьюки)

	Dental Crown LCD	Dental Sand A1-A2	Dental Clear Pro
Dental Crown LCD	-	0.0040 p=0,999	-0.0004 p = 1.0
Dental Sand A1-A2	0.0040 p=0,999	-	-0.0044 p = 0.9999
Dental Clear Pro	-0.0004 p = 1.0	-0.0044 p = 0.9999	-

У *Neisseria subflava* отсутствует фиксация ко всем материалам. Поэтому нулевые значения Ia *Neisseria subflava* были установлены ко всем образцам (Таблица 11).

Таблица 11 - Адгезивная способность *Neisseria subflava* ($N=1 \cdot 10^7$) в отношении конструкционных материалов

№ образца	1 отмывка, КОЕ/мл	3 отмывка, КОЕ/мл	УЗ отмывка, КОЕ/мл	Рассев, КОЕ/мл	Отпечаток, КОЕ/мл	Ia рассева/ Ia отпечатка	Среднее
Dental Crown LCD	0	0	0	0	0	0	0
Dental Sand A1-A2	20	20	0	0	1	0	0
Dental Clear Pro	0	20	20	0	1	0	0

Actinomyces oris не проявлял активность ко всем образцам, перечисленным в таблице 12, рисунке 35.

Таблица 12 - Адгезивная способность *Actinomyces oris* ($N=1 \cdot 10^6$) $\lg N=6$ в отношении конструкционных материалов

№ образца	1 отмывка, КОЕ/мл	3 отмывка, КОЕ/мл	УЗ отмывка, КОЕ/мл	Рассев, КОЕ/мл	Отпечаток КОЕ/мл	Ia рассева/ Ia отпечатка	Среднее
Dental Crown LCD	0	0	20	0	0	0	0.0001
Dental Sand A1-A2	0	0	0	0	0	0	0
Dental Clear Pro	0	0	200	0	0	0	0

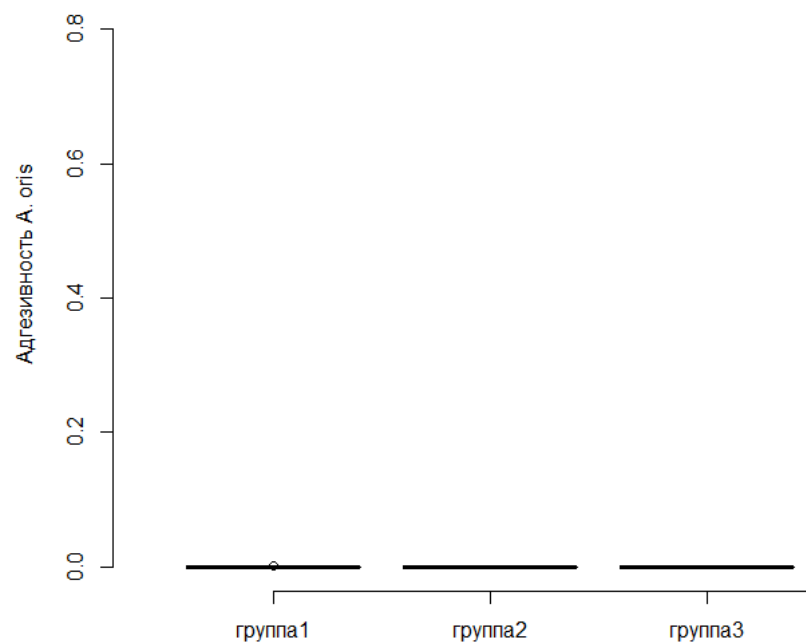


Рисунок 35 - Графическое выражение адгезивной активности *Actinomyces oris* к изучаемым материалам

Streptococcus oralis не обладал адгезией ко всем образцам, значение Ia ко всем материалам было равно 0 (Таблица 13).

Таблица 13 - Адгезивная способность *Streptococcus oralis* – (N=3000) lgN=3.47 в отношении конструкционных материалов

№ образца	1 отмывка, КОЕ/мл	3 отмывка, КОЕ/мл	УЗ отмывка, КОЕ/мл	Рассев, КОЕ/мл	Отпечаток, КОЕ/мл	Ia рассева/ Ia отпечатка	Среднее
Dental Crown LCD	0	0	0	0	0	0	0
Dental Sand A1-A2	0	0	0	0	0	0	0
Dental Clear Pro	0	0	0	0	0	0	0

Сравнение значений индексов адгезивной активности микроорганизмов позволило установить материалы, обладающие высокой степенью резистентности на фоне низкой адгезивной активности микробиома полости рта, что позволяет их рекомендовать к практическому применению в стоматологии.

Исследованные микроорганизмы обладают низкой и умеренной степенями адгезии к фотополимерным смолам для 3D печати. Тенденция к наименьшему уровню микробной адгезии выявлена у нового отечественного материала Dental Crown LCD (Gorky Liquid), который отличался самым низким индексом адгезии микробиоты по сравнению с материалами Dental Sand A1-A2 ($p=1,0$), Dental Clear Pro ($p=1,0$).

Исходя из полученных результатов, для изготовления временных конструкций с помощью 3D печати на этапе ортопедического лечения патологии

твердых тканей зубов малоинвазивными керамическими конструкциями был отобран фотополимер отечественного производства Dental Crown LCD (Gorky Liquid).

3.2. Разработка пищевого продукта направленного действия для пациентов в период ортопедического лечения, способ изготовления и его реализация

Для эндогенного поступления микроэлементов в структуру эмали в качестве их источника был разработан функциональный продукт направленного действия, задачей которого являлось поддержание в норме кислотно-основного состояния в полости рта, восполнение нехватки минеральных компонентов, витаминов за счет их поступления с эндогенной терапией в период ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями.

Результатом является создание состава продукта питания с использованием натуральных концентрированных пищевых продуктов с повышенным содержанием биологически активных веществ из белково-растительного сырья, изготовленного по криогенной технологии, способного оказывать влияние на морфофункциональное состояние пациентов, проходящих ортопедическое лечение, посредством коррекции витаминно-минерального баланса, исходя из величины доз витаминов и минеральных веществ, оказывающих положительный эффект на препарированные зубы и долгосрочность ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями.

Данный продукт разработан на основе анализа количественного и качественного состава воды в Нижнем Новгороде (Таблица 14) и микроэлементного состава зубов, подвергавшихся препарированию (Таблица 6). Целевое предназначение этих продуктов – восстановление микроэлементного состава эмали и профилактика осложнений, возникающих в период ортопедического лечения.

Таблица 14 - Количественный и качественный состав воды в Нижнем Новгороде

Микроэлементы	Норма	Нижний Новгород
Алюминий	0.2000 мг/л	0.1900 мг/л
Марганец	0.1000 мг/л	0.0500 мг/л
Хром	0.0500 мг/л	0.0250 мг/л
Мышьяк	0.0100 мг/л	0.0050 мг/л
Кадмий	0.0010 мг/л	0.0005 мг/л
Никель	0.0200 мг/л	0.0050 мг/л
Селен	0.0100 мг/л	0.0020 мг/л
Стронций	7.0000 мг/л	0.8640 мг/л
Хлориды	350.0000 мг/л	37.3700 мг/л
Фтор	1.2000 мг/л	0.1550 мг/л
Бор	0.5000 мг/л	0.0500 мг/л
Свинец	0.0100 мг/л	0.0010 мг/л

Кроме того, важно отметить, что настоящий состав продукта питания преимущественно характеризуется следующим:

- состав продукта формируется только за счет натуральных белково-растительных компонентов, содержащих сбалансированный витаминно-минеральный комплекс, а также минорные компоненты пищи и которые всегда являются сложной смесью связанных веществ;

- в качестве ингредиентов многокомпонентного состава продукта могут использоваться любые НКПП из растительного и белково-растительного сырья, способные удовлетворить потребность организма в витаминах и минеральных веществах в дозах, оказывающих стимулирующий эффект на метаболические процессы в организме пациентов, обеспечивающих структурное восстановление тканей зуба;

- состав продукта представляется в качестве составляющей базового питания пациентов для коррекции витаминно-минерального баланса и метаболических процессов организма;

- состав продукта представляется в форме мелкодисперсных порошков, изготовленных по технологии криогенного измельчения, которые обладают более высокой биодоступностью биологически активных веществ при их употреблении внутрь, не содержат каких-либо добавок. Возможно, последующее капсулирование, таблетирование или изготовление на их основе других форм продуктов;

- основная цель создания состава продукта - коррекция минерального состава зубов после препарирования для предупреждения донозологических и патологических состояний.

При анализе содержания воды выявлено снижение в Нижнем Новгороде содержания алюминия, марганца, хрома, мышьяка, кадмия, никеля, селена, хлоридов, бора и свинца, в отличие от нормы. Наиболее большая нехватка наблюдается в соединении хлоридов – 312,63 мг/л.

На основе полученных данных с учетом определения оптимальных доз витаминов и минеральных веществ, которые повышали концентрации микроэлементов в ротовой жидкости и крови, была создана рецептура продукта питания (Таблица 15). Состав продукта питания содержит натуральные концентрированные пищевые продукты в следующем соотношении на 100 г готового продукта: пшеница пророщенная 20%, ламинария сушеная 14%, тыква 30%, соя 22%, кукуруза 5%, чай зеленый 7%, скорлупа куриных яиц 2%.

Таблица 15 - Состав продукта питания для пациентов, проходящих ортопедическое лечение

1	Продукт	К	Ca	Mg	Na	P	Fe	Mn	Cu	Zn	Se	Si	Cl	Al	F	п/во л	%
2	Пшеница пророщен- ная	306,7	25,3	144,3	5,76	306,9	3,6	0,67	94,2	7,2	15,2	-	-	-	-	0,38	20
3	Ламинар ия сушеная	1018,5	43,9	178,3	570,2	58,4	16,4	0,21	138,9	1,31	0,64	53,5	1157,9	609,0	353,5	0,67	14
4	Тыква	701,5	86,0	48,1	13,7	86,0	1,3	-	618,9	0,81	1,0	-	65,3	174,6	295,7	6,87	30
5	Соя	377,6	81,8	53,0	1,4	141,7	2,3	0,6	117,4	0,46	-	43,5	15,0	168,3	28,2	3,16	22
6	Кукуруза	18,5	18,5	5,7	1,4	16,5	0,2	0,06	15,8	0,09	1,64	3,27	2,9	24,0	3,5	0,5	5
7	Чай зеленый	173,6	34,6	30,8	0,5	9,1	5,7	-	-	-	-	-	-	-	700,0		7
8	Скорлупа куриных яиц	1,7	720,0	8,2	1,8	2,6	0,5	-	2,0	-	-	-	-	-	2,6	-	2
ИТОГО		2598,1	1010,1	468,4	594,8	621,2	30,0	1,54	987,2 мкг	9,87	18,48	100,27	1241,1	975,9	1383,5	11,58	100
Физиолог. потребность/ сутки		3500,0 мг	1000,0 мг	420,0 мг	1300,0 мг	700,0 мг	10 (М) / 18 (Ж) мг	2,0 мг	1,0 мг	12,0 мг	55- 70 мкг	30 мг	2300,0 мг	-	4000,0 мкг	20- 25 г	

Порошок содержит минорные вещества (пшеница пророщенная – водорастворимые витамины С, В1, В2, В3, В6, В9; отдельные аминокислоты (треонин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, валин, аргинин, гистидин, аланин, триптофан, лизин, аспарагиновая, глутаминовая кислоты, глицин, пролин, серин); ламинария сушеная – хлорофил, бета-каротин, витамины А, С, К, В, маннит, ламинарин, альгиновая кислота; тыква – фосфолипиды и их компоненты, витамины А, С, В1, В2, В6, Е, провитамин А, фолиевая кислота, каротин, пектиды, стеролы; соя – витамины А, В1, В2, В3, В5, В6, В9, изофлавоны, аминокислоты – триптофан, треонин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, цистин, фенилаланин, тирозин, валин, аргинин, гистидин, аланин, глицин, пролин, серин, аспарагиновая, глутаминовые кислоты; кукуруза – витамины А, Е, К, Е, В1, В2, В3, В5, В6, В9, аминокислоты триптофан, треонин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, цистин, фенилаланин, тирозин, валин, аргинин, гистидин, аланин, глицин, пролин, серин, аспарагиновая, глутаминовые кислоты, чай зеленый – флавоноиды, витамин С, эпигаллокатехингалат) [92].

Критериями эффективности приема продукта питания служили также результаты динамики клинического, биохимического статуса и витаминно-минерального баланса организма пациентов.

3.3. Результаты клинического этапа научно-исследовательской работы

3.3.1. Клинические показатели обследования пациентов

Оценка эффективности применения предлагаемого состава продукта питания выполнена на базе кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» и больницы скорой медицинской помощи им. М. Ф. Владимирского (заведующий лабораторией Иванов В. Е.).

Клиническая оценка качества лечения керамическими конструкциями проводилась через 15 дней, 6 месяцев и 12 месяцев после лечения. Результаты исследования приведены в таблице 16, 17.

Таблица 16 - Показатели, характеризующие состав ротовой жидкости и резистентность твердых тканей зубов

№ п/п	Критерии, референтные границы	Группа наблюдения	Период исследования, М ± σ			
			Исходный	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1	рН слюны, 6,8-7,4	1 группа	6,51±0,07	7,3±0,1*	6,9±0,06	7,0±0,07
		2 группа	6,9±0,05	6,77±0,08	6,8±0,06	6,7±0,03
2	Тест эмалевой резистентности, 1-10 баллов	1 группа	6,9±0,3	3,6±0,21*	4,9±0,3	5,5±0,3
		2 группа	7,1±0,1	6,6±0,16	7,2±0,2	6,9±0,1

Примечание –* - статистическая значимость различий относительно исходного уровня, (p<0,05)

Критерий оценки реставраций FDI (World Dental Federation), разработанные Nickel et al. в 2007 году представляют собой современную, детализированную систему оценки стоматологических реставраций. Они позволяют комплексно анализировать параметры реставраций, что делает их одним из наиболее надежных инструментов в доказательной стоматологии [195].

Таблица 17 - Критерии оценки реставраций

Параметры	Оценка	Через 15 дней		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
Эстетические параметры		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Окрашивание поверхности и границы	1	30	30	30	29	30	29
	2	0	0	0	1	0	1
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 17

Параметры	Оценка	Через 15 дней		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
Соответствие цвета и прозрачности	1	30	30	30	30	30	30
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
Эстетическая анатомическая форма	1	30	30	30	30	30	30
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
Функцио- нальные свойства							
Трещины материала и ретенция	1	30	30	30	30	30	30
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
Краевое прилегание	1	30	30	30	29	29	29
	2	0	0	0	1	1	1
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 17

Параметры	Оценка	Через 15 дней		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
Анатомическая форма контактного пункта и контура реставрации	1	30	30	30	29	29	29
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	1	1	1
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
Биологические свойства							
Послеоперационная чувствительность и жизнеспособность зубов	1	30	30	29	28	29	28
	2	0	0	1	1	1	1
	3	0	0	0	1	0	1
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
Рецидив кариеса, эрозии, абфракции	1	30	30	30	30	30	29
	2	0	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
Реакция пародонта (сравнивается с эталонным зубом)	1	30	30	30	28	29	28
	2	0	0	0	2	1	2
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 17

Параметры	Оценка	Через 15 дней		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
Прилегающая слизистая оболочка	1	30	30	30	28	29	28
	2	0	0	0	2	1	2
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0

1. Эстетические параметры реставрации (окрашивание поверхности и границы, соответствие цвета и прозрачности, эстетическая анатомическая форма): на этапе осмотра через 15 дней после начала эндогенной реминерализации в группе 1, 2 не были выявлены отклонения от идеальных значений (были оценены оценкой 1). На контрольном осмотре через 6 и 12 месяцев в группе 2 был выявлен один случай с незначительным окрашиванием, легко удаляемый полировкой.

2. Функциональные свойства (трещины материала и ретенция, краевое прилегание, анатомическая форма контактного пункта и контура реставрации): на этапе осмотра через 15 дней после начала эндогенной реминерализации все реставрации были оценены значением 1. Через 6 и 12 месяцев в группе 2 выявлен 1 случай с зондированием видимого дефекта менее 150 микрон, несколько слабый контактный пункт без признаков повреждения десны у одной реставрации. На контрольном осмотре через 12 месяцев у одной реставрации 1 группы был выявлен слабый контактный пункт без признаков травмирования десны и периодонтальных структур. Трещин материала не было выявлено ни в одной группе за весь период наблюдения.

3. Биологические свойства (послеоперационная чувствительность; рецидив кариеса, эрозии, абфракции; реакция пародонта, прилегающая слизистая оболочка): на этапе осмотра через 15 дней все реставрации в 1 и 2 группе были оценены в один бал. 1 группа: через 6 и 12 месяцев незначительная гиперчувствительность появилась у 1 реставрации; через 12 месяцев – небольшое

количество зубного налета и камня у двух реставраций, здоровая слизистая оболочка после удаления раздражителей. 2 группа: через 6 и 12 месяцев в 2 случаях – незначительная и умеренная чувствительность, небольшое количество зубного налета, здоровая слизистая оболочка после удаления раздражителей; через 12 месяцев – небольшая локализованная абфракция в 1 случае.

6. Статистически значимой разницы по критериям FDI между группами 1 и 2 не обнаружено.

7. У лиц 1 группы на фоне приема ФПП через 15 дней повысилось pH ротовой жидкости (с $6,51 \pm 0,07$ до $7,3 \pm 0,1$), резистентность эмали (с $6,9 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,21$). Во 2 группе статистически значимой динамики не наблюдалось.

8. На контрольном осмотре через 6, 12 месяцев после приема выявлено снижение кислотно-щелочного баланса ротовой жидкости, а также эмалевой резистентности в обеих группах наблюдения.

Приведем в пример клинический случай малоинвазивного протезирования керамическими конструкциями.

Клинический случай. Пациент Б, 45 лет, мужчина. Жалобы: на эстетические дефекты твердых тканей зубов верхней и нижней челюстей, связанные с изменением их формы и цвета.

Анамнез заболевания: со слов пациента, считает себя здоровым, аллергические, перенесенные инфекционные заболевания отрицает; отмечает постепенное уменьшение размера зубов в последние 7-10 лет и изменение их цвета.

Объективный осмотр: конфигурация лица не изменена, цвет кожных покровов в норме; выраженность подбородочной и носогубной складок – умеренная; губы смыкаются без напряжения. Открывание рта в полном объеме, характер открывания – свободный, безболезненный. Лимфатические узлы безболезненны. Слизистая оболочка полости рта бледно-розового цвета, умеренно увлажнена, индекс гигиены полости рта по Грину-Вермиллиону – удовлетворительный. Вид прикуса – физиологический (ортогнатический). Стирание зубов 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3 в пределах эмали и частично дентина; металл - керамическая коронка зуба 1.1. Зуб 2.2 восстановлен с помощью

анкерного штифта и композитного материала около 10 лет назад, нарушение краевого прилегания отсутствует; корневой канал зуба 2.2 запломбирован гомогенно, до физиологической верхушки, отсутствие периапикальных изменений.

Диагноз: аномалии формы и размеров зубов (К 00.2); патологическая стираемость зубов, локализованная в проекции зубов 1.1., 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3 верхней челюсти (К 03.10).

План лечения:

1. Профессиональная гигиена полости рта (снятие твердых и мягких зубных отложений).
2. Специальная подготовка перед протезированием: снятие металло - керамической коронки 1.1; восстановление культи зуба 1.1 с помощью терапевтических методов.
3. Протезирование зубов 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3 с помощью керамических реставраций.

Лечение:

Первоначально проводилась диагностика состояния твердых тканей зубов в соответствии с жалобами пациента и осуществлялось планирование лечения с использованием цифровых технологий. Алгоритм диагностики включал в себя: фото-протокол клинической ситуации, компьютерную томографию челюстей и ВНЧС 16*22, сканирование зубных рядов с помощью интраорального сканера (Shining 3D Aoralscan 3) для компьютерного моделирования новой формы зубов (Рисунок 36).

Специальная подготовка перед ортопедическим лечением включала в себя снятие металло - керамической коронки 1.1 и восстановление зуба композитным материалом (Рисунок 37).

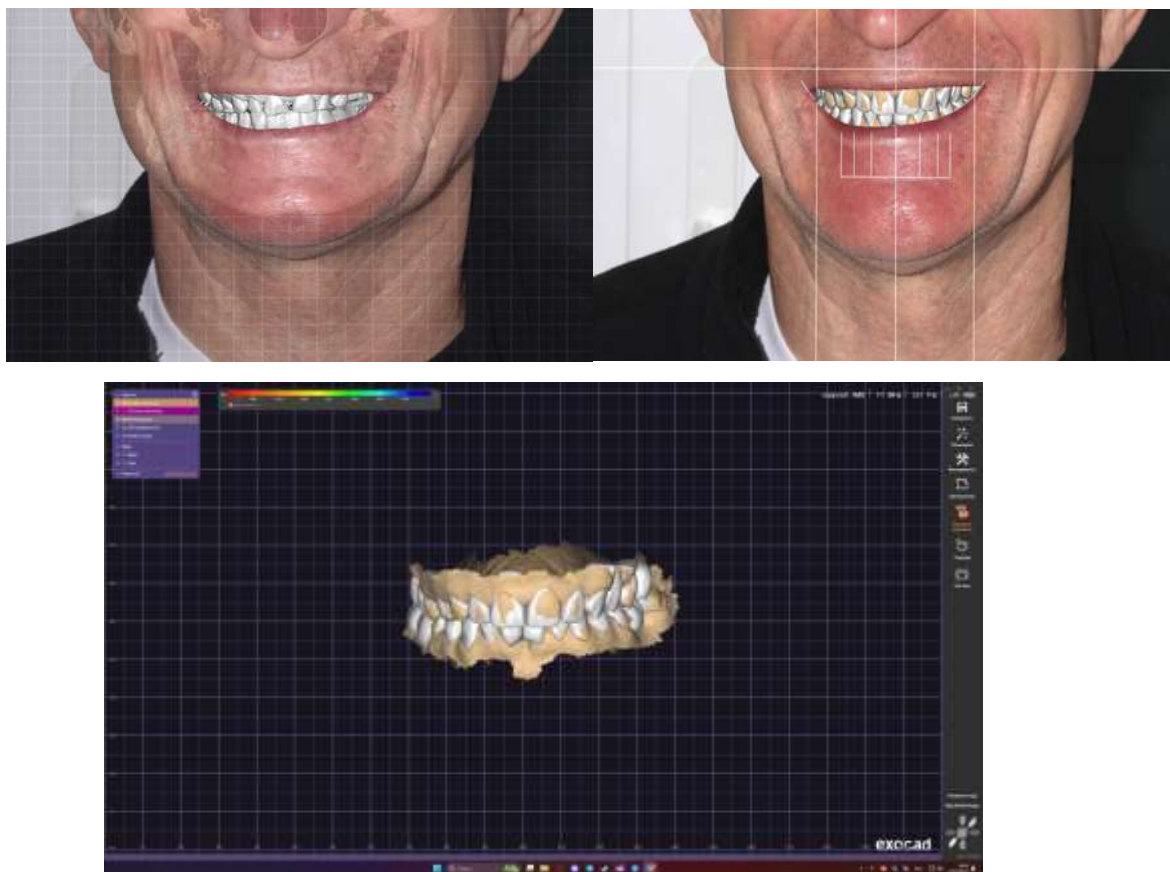


Рисунок 36 - Моделирование новой формы зубов



Рисунок 37 - Вид зуба 1.1 после снятия металло-керамической коронки

Модель, полученная из фотополимерной смолы Model Resin (Harz Lab) (Рисунок 38) с помощью 3D печати, использовалась для изготовления силиконового ключа из материала Speedex (Coltene) (Рисунок 39).



Рисунок 38 – Модель, полученная методом 3D печати



Рисунок 39 – Силиконовый ключ

Макет будущей формы переносился на зубы с помощью самоотверждаемого композитного материала Structur (Voco). Далее проводилось препарирование зубов 1.1; 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3 под полные керамические реставрации в технике безступенного препарирования, после которого осуществлялась ретракция десны и

сканирование с помощью интраорального сканера Aoralscan 3 (Shining 3D) (Рисунок 40 а, b).



а



b

Рисунок 40 – Этапы ортопедического лечения

а – вид обточенных зубов; b- ретракция десны с помощью техники двух нитей

По сканам проводилось моделирование временных коронок (Рисунок 41) в программе для 3D моделирования Exocad DentalCad.

Печать временных коронок осуществлялась из материала Dental Crown LCD (Gor'kiy Liquid), обладающего низким индексом адгезии (Рисунок 42 а, b), а фиксация их с помощью временного цемента Temp Bond (Kerr) (Рисунок 43) на зубы 1.1, 1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.3.

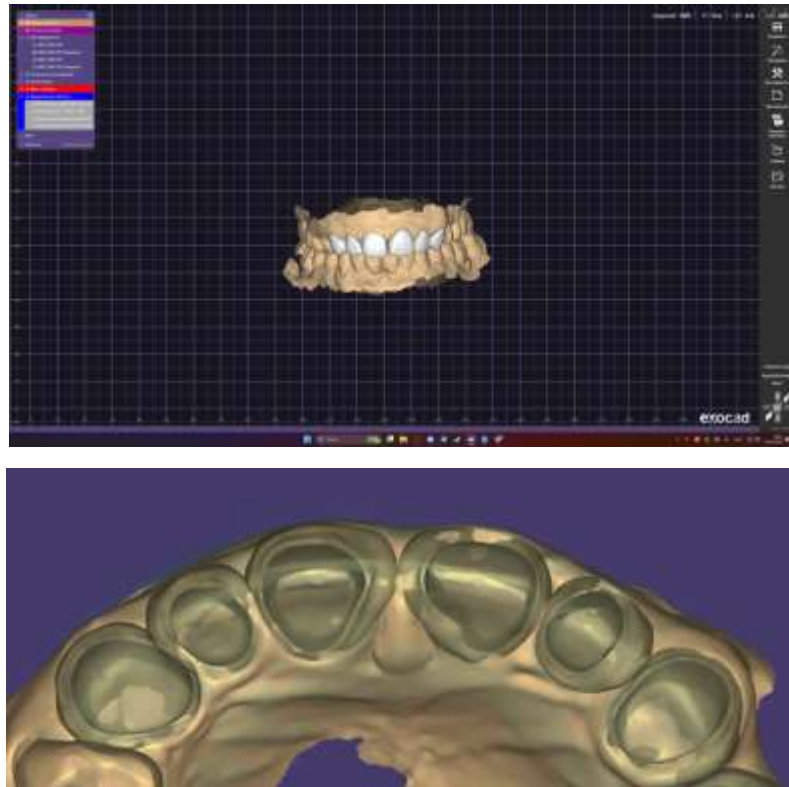
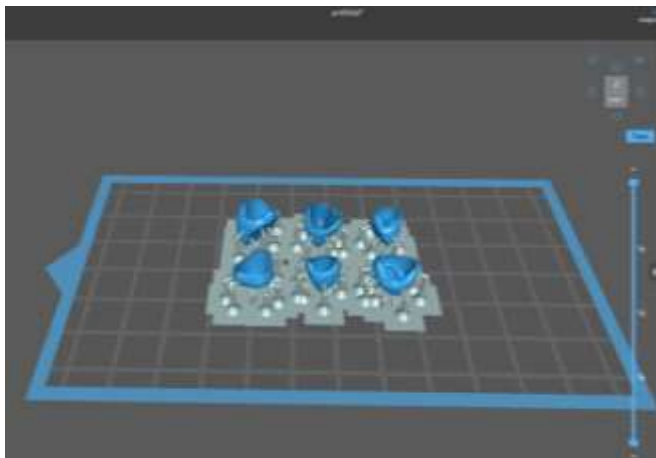


Рисунок 41 - Моделирование временных коронок



а



б

Рисунок 42 – Временные коронки

а - расположение временных коронок и поддержек к ним в программе Chitubox V1.9.4; б – вид распечатанных временных коронок



Рисунок 43 - Временные коронки в полости рта, изготовленные методом 3D печати

В рамках нашего исследования, направленного на эндогенную реминерализацию твердых тканей зубов после препарирования, назначался разработанный нами пищевой продукт направленного действия (Патент № 2828863 от 21.10.2024 "Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения") по предложенному способу: по 2 чайные ложки 2 раза в день в течение 15 дней. Через 15 дней осуществлялась замена временных коронок на постоянные и их адгезивная фиксация (Рисунки 44, 45, 46, 47).



Рисунок 44 – Постоянные керамические реставрации



Рисунок 45 - Вид десны через 15 дней после препарирования и снятия временных коронок



Рисунок 46 – Адгезивная фиксация керамических реставраций



Рисунок 47 - Вид реставраций сразу после фиксации

Эффективность лечения оценивалась с помощью критериев оценки FDI (Таблица 18).

Таблица 18 – Критерии оценки реставраций

Параметры	Оценка	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Эстетические параметры				
Окрашивание поверхности и границы	1	6	6	5
	2	0	0	1
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Соответствие цвета и прозрачности	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Эстетическая анатомическая форма	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Функциональные свойства				
Трещины материала и ретенция	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0

Продолжение таблицы 18

Параметры	Оценка	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Краевое прилегание	1	6	6	5
	2	0	0	1
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Анатомическая форма контактного пункта и контура реставрации	1	6	6	5
	2	0	0	0
	3	0	0	1
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Биологические свойства				
Послеоперационная чувствительность и жизнеспособность зубов	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Рецидив кариеса, эрозии, абфракции	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0

Продолжение таблицы 18

Параметры	Оценка	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Реакция пародонта (сравнивается с эталонным зубом)	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Прилегающая слизистая оболочка	1	6	6	6
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0

3.3.2 Динамика лабораторных показателей сыворотки крови и ротовой жидкости после курсового приема пищевого продукта направленного действия

Экспериментально – клиническая часть исследования включала в себя динамическое наблюдение за пациентами через 15 дней от начала эндогенного приема пищевого продукта направленного действия, спустя 6 и 12 месяцев, а также забор крови и ротовой жидкости для проведения лабораторных исследований.

Для этого были отобраны 40 пациентов обоего пола в возрасте от 25-45 лет с дефектами твердых тканей зубов, их формы и размеров, которые на основании критериев включения, невключения, исключения в зависимости от алгоритма ортопедического лечения были разделены на 2 группы.

1 группа (n = 20) – группа пациентов, у которых использовался усовершенствованный протокол ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями.

2 группа ($n = 20$) – контрольная группа, традиционный вариант ортопедического лечения с помощью малоинвазивных керамических реставраций.

На этапах ортопедического лечения у них определялись показатели минерального обмена в крови (K, Ca, Na, P, Cu, Zn) и ротовой жидкости (Ca, Mg, P, Zn). Лабораторное обследование пациентов проводилось на базе больницы скорой медицинской помощи им. М.Ф. Владимирского, разрешено этическим комитетом и выполнялось на основании информированного добровольного согласия.

Полученные значения показателей сыворотки крови и ротовой жидкости в динамике представлены в таблицах 19, 20. Результаты представлены в виде медианы, межквартильного интервала, среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Статистически значимые изменения после эндогенной реминерализации с помощью функционального продукта направленного действия произошли для показателей кальция, фосфора и общего белка через 15 дней после лечения в сыворотке крови. Концентрация возросла для кальция на 10, 4% (с 2.12 ± 0.17 до 2.34 ± 0.18), общего белка на 4,65% (с $68,8 \pm 3,8$ до $72,0 \pm 1,86$), фосфора на 18,19 % (с $0,973 \pm 0,179$ до $1,15 \pm 0,301$), гемоглобина на 3,8% (с $133 \pm 16,9$ до $137,5 \pm 13,9$) в 1 группе. Через 6, 12 месяцев в 1 группе концентрация кальция снизилась на 3,85% и 6,41% соответственно, общего белка на 1,39% и 2,22% соответственно, фосфора на 10,43% и 18,35% соответственно по сравнению с пиковыми значениями на 15 день. Во 2 группе показатели остались в пределах границ исходного уровня в течение всего периода наблюдения, статистически значимых изменений не выявлено.

При исследовании ротовой жидкости статистически значимые различия между группами выявлены для содержания магния, кальция, цинка в 1 группе. Максимальный рост концентрации магния (на 83,33%), цинка (на 64,2%), кальция (на 9,3%), фосфора (на 2,3%) наблюдается через 15 дней после начала эндогенной реминерализации. Через 6 и 12 месяцев после лечения наблюдается постепенное снижение концентрации магния (на 18,8%, 27,27%, соответственно), цинка (на 15,99%, на 18,75%, соответственно), кальция (на 5,1%, на 4,3%, соответственно), фосфора (на 0,75%, 1,05%, соответственно) по сравнению с пиковыми значениями

на 15 день. Отсутствие значимых изменений в группе 2 говорит об эффективности терапии в группе 1.

Таблица 19 - Показатели сыворотки крови

Показатель	До лечения	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Калий				
1 группа	4,16±0,505	4.24 ± 0.352	4,17±0,49	4,2±0,27
2 группа	4,10±0,92	4,13±0,604	4,12±0,209	4,09±0,38
Кальций				
1 группа	2.12 ± 0.17	2.34 ± 0.18*	2,25± 0.13*	2,19± 0.16
2 группа	2.14 ± 0.29	2.13 ± 0.47	2.12 ± 0.39	2.15 ± 0.36
Натрий				
1 группа	137.5 ± 2.8	137.9 ± 1.9	136.8 ± 3.6	137.2 ± 2.3
2 группа	137.3 ± 1.3	137.7 ± 2.3	136.3 ± 2.4	136.9 ± 1.8
Фосфор				
1 группа	0,973±0,179	1,15±0,301*	1,03±0,426	0,939±0,396
2 группа	0,932±0,342	0,926±0,132	0,939±0,274	0,942±0,143
Медь				
1 группа	17,6±2,61	17,7±1,40	17,5±3,52	17,7±1,94

Продолжение таблицы 19

Показатель	До лечения	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
2 группа	17,3±3,52	17,2±2,80	17,1±3,82	16,9±2,39
Цинк				
1 группа	12,7±2,08	12,9±2,18	12,6±2,26	12,5±3,66
2 группа	13,1±1,35	12,9±3,26	12,8±3,28	12,9±2,35
Гемоглобин				
1 группа	133±16,7	137,5±13,9	134,3±18,14	132,5±21,7
2 группа	134,3±15,2	135,3±17,7	135±18,2	133,3±26,3
Витамин В 12				
1 группа	625,57±189,69	631,38±335,34	629,45±285,64	621,38±365,83
2 группа	665,73±285,74	661,38±395,59	656,57±183,47	654,48±384,38
Общий белок				
1 группа	68,8±3,8	72,0±1,86*	71,0±1,55*	70,4±2,49
2 группа	69,1±3,5	68,8±3,8	70,1±2,9	68,7±3,6

Примечание - * - статистическая значимость относительно исходного уровня (p<0,05)

Таблица 20 - Показатели ротовой жидкости

Показатель	До лечения	Через 15 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Цинк				
Группа 1	4,19±1,25	6,88±1,64***	5,78±1,38	5,59±1,8*
Группа 2	5,63±1,57	4,85±1,48	4,54±1,35	4,83±1,68
Фосфор				
Группа 1	5,22 (4,83-6,51)	5,34 (3,68-7,96)	5,30 (3,58-7,76)	5,26 (3,47-7,22)
Группа 2	5,58 (4,59-7,91)	5,40 (4,49-7,63)	5,12 (4,33-6,31)	5,25 (4,73-6,95)
Кальций				
Группа 1	1,07 (0,69-1,12)	1,17 (0,81-1,37) ***	1,11 (0,83-1,66)	1,12 (0,85-1,77)
Группа 2	1,20 (0,66-1,12)	1,16 (0,78-1,26)	1,05 (0,49-1,48)	1,03 (0,59-1,27)
Магний				
Группа 1	0,3 (0,2-0,48)	0,55 (0,38-0,67) ***	0,45 (0,37-0,59)**	0,4 (0,36-0,57) *
Группа 2	0,4 (0,2-0,48)	0,37 (0,18-0,37)	0,41 (0,28-0,45)	0,3 (0,27-0,4)

Примечание - различия статистически достоверно значимы (*** - между 1 группой до лечения и через 15 дней ($p<0,001$); ** - между 1 группой через 15 дней и 6 месяцев после лечения ($p<0,01$); * - между 1 группой через 15 дней и 12 месяцев после лечения $p<0,05$).

Таким образом, после эндогенной реминерализации через 15 дней – минеральный состав улучшается, он продолжает быть стабильным до 6 месяцев с последующим снижением к 12 месяцам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной стоматологии активно разрабатываются новые способы лечения дефектов твердых тканей зубов с использованием микроинвазивных ортопедических конструкций с соблюдением принципов биомиметики [19]. Внедряются новые материалы, которые используются для восстановления формы зубов и фиксации реставраций [21, 24]. Однако статистические данные показывают, что несмотря на успехи как отечественной, так и мировой стоматологии в области промышленной индустрии, процент неблагоприятных исходов при ортопедическом лечении колеблется от 2% до 50%, а развитие вторичного кариеса в опорных зубах составляет от 23% до 50% от общего количества осложнений [75, 190, 195]. На долговечность не прямых реставраций и исход стоматологической реабилитации влияет достаточно большое количество предикторов, среди которых микроэлементный состав эмали, техника препарирования, микробиом полости рта и его адгезия к ортопедическим конструкциям, а также физико-химические свойства конструкционных материалов [47, 54, 120]. В связи с этим, ряд вопросов, связанных с эффективностью ортопедического лечения дефектов твердых тканей зубов малоинвазивными керамическими конструкциями, являются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения [38]. Особый интерес представляют способы минерализации эмали на этапах ортопедического лечения, среди которых в настоящее время большое внимание уделяется продуктам природного происхождения. Однако их использование не нашло широкого применения в профилактической стоматологии ввиду ограниченного изучения этого направления именно в стоматологии. Поэтому наше исследование было направлено на разработку пищевых продуктов и обоснование их применения в качестве средства эндогенной минерализации твердых тканей зубов. При этом дизайн исследования включал в себя как и экспериментальную, так и клинические составляющие, основанные на глубоком

анализе отечественной и зарубежной специальной литературы, входящих в базы данных Scopus, Web of Science, Elibrary, так и практическом опыте коллектива кафедры стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, где активно создаются новые технологии и эффективно внедряются в стоматологическую практику. Из анализа специальной литературы следует, что:

- Препарирование вне зависимости от его вида является обязательным в алгоритме подготовки зубов к ортопедическим конструкциям [123];
- Даже минимальное препарирование приводит к нарушению структуры эмали [128];
- Нарушение в микроэлементном составе эмали на этапе препарирования не восстанавливаются до исходного уровня как в ближайшие, так и отдаленные сроки [164];
- Применение средств для экзогенной профилактики в данных условиях малоэффективно, поскольку временные ортопедические конструкции ограничивают контакт как профилактических средств, так и ротовой жидкости с обработанными тканями зуба [10].

Это послужило основанием для создания рабочей гипотезы – поступление микроэлементов в структуру эмали возможно эндогенным путем через модульную систему построения межпризменных пространств эмали [66]. В качестве источника микроэлементов могут служить пищевые продукты, в том числе, вновь созданные, разработанные по криогенной технологии. Поэтому областью наших интересов явилась изучение микроэлементного состава эмали при различных ее состояниях (интактной и препарированной) в условиях эксперимента для создания рецептуры пищевого продукта направленного действия.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы было проведено экспериментально-клиническое управляемое проспективное исследование, которое позволило проанализировать полученные результаты и сделать выводы. Материалом исследования явились образцы зубов, удаленные по ортодонтическим показаниям, одни из которых были интактные, другие - препарированные. В результате энергодисперсионного анализа было доказано, что препарирование

приводит к потере микроэлементов: магния (снижения с $0,45 \pm 0,20 \text{ At\%}$ до $0,21 \pm 0,19 \text{ At\%}$), алюминия (снижения с $0,49 \pm 0,62 \text{ At\%}$ до $0,24 \pm 0,11 \text{ At\%}$), углерода (снижения с $28,4 \pm 6,65 \text{ At\%}$ до $26,1 \pm 5,84 \text{ At\%}$), подтверждая поражение глубоких слоев эмали, несмотря на поверхностное препарирование (эти микроэлементы находятся близко к эмалево-дентинной границе). Препарирование зубов алмазными или твердосплавными борами приводит к сложному комплексу физико-химических изменений в структуре эмали, включая потерю ключевых микроэлементов [171, 173].

Известно, что микроэлементы являются составной частью протеидов и кристаллов апатитов тканей зубов. В первом случае, они выполняют роль активных центров ферментов синтеза белков (энамелина и амелобластина), которые обладают способностью инициировать реминерализацию и способствуют росту будущих кристаллов гидроксиапатита. Во втором случае, включаясь в кристаллическую решетку апатита, они изменяют его физико-химическое состояние и его растворимость [11]. Согласно данным Черемных А. И. (2019) [109], магний благотворно влияет на минеральный обмен в зубе, образуя первичные кристаллы гидроксиапатита. Концентрация магния влияет на твердость эмали и может увеличить ее на 20%. Поэтому снижение этого элемента приводит к риску возникновения очагов деминерализации и хрупкости эмали [156]. Повышение атомного процента кальция и фосфора после препарирования эмали алмазным бором может показаться парадоксальным, поскольку механическая обработка обычно ассоциируется с потерей минералов. Препарирование удаляет поверхностный слой эмали, богатый белками и липидами. Поскольку количество органического матрикса снижается, относительная доля неорганических компонентов (кальция и фосфора) может искусственно возрастать в процентном соотношении [139]. Тепло от алмазного бора может вызывать локальную реминерализацию или перестройку кристаллов гидроксиапатита, что временно увеличивает концентрацию кальция и фосфора в области препарирования [171, 176].

Результаты экспериментального этапа исследования доказали, что спектроскопия комбинационного рассеяния может быть использована для оценки минерального состава эмали. Анализ спектров образцов зубов, подвергшихся препарированию, выявил характерные изменения в структуре гидроксиапатита: частичная деминерализация кристаллической решетки, значительное замещение в структуре эмали (снижение интенсивности пика PO_4^{3-} , усиление интенсивности пика CO_3^{2-}).

На основании полученных результатов энергодисперсионного анализа и показателей воды, был разработан пищевой продукт направленного действия, который включает в себя следующие компоненты: пшеница пророщенная, ламинария сушеная, тыква, соя, кукуруза, чай зеленый, скорлупа куриных яиц, обогащенные микроэлементами (K, Ca, Mg, Na, P, Fe, Mn, Cu, Zn, Se, Si, S, Cl, Cr, Al, B, J, F). Применение функционального продукта питания направлено на восполнение микроэлементного состава препарированной эмали, повышение резистентности твердых тканей зубов на этапах ортопедического лечения. В условиях эксперимента было доказано, что после эндогенной реминерализации с помощью пищевого продукта направленного действия значение коэффициента $K_{428/443}$, который является показателем степени минерализации, возвращается к исходным значениям, характерным для интактной эмали.

Полученные результаты минерализации эмали после препарирования в условиях эксперимента были подтверждены в условиях клиники на фоне эндогенного поступления микроэлементов из пищевого продукта направленного действия (Патент № 2828863 от 21. 10. 2024 "Продукт для восстановления минерального состава твердых тканей зубов после одонтопрепарирования на этапах ортопедического лечения и способ его применения") в алгоритме ортопедического лечения патологии твердых тканей зубов малоинвазивными керамическими конструкциями.

У группы, принимающей функциональный продукт направленного действия, были определены позитивные изменения в состоянии организма. Как показали расчетные данные в период приема ФПП в сыворотке крови повысились в пределах

референтных границ уровни ряда минеральных веществ. Рост кальция (с $2,12 \pm 0,17$ до $2,34 \pm 0,18$) и фосфора (с $0,973 \pm 0,179$ до $1,15 \pm 0,301$) послужил свидетельством активации обмена минералов, необходимых для улучшения структуры костной ткани. Нормализация показателей общего белка в сыворотке крови до $72,0 \pm 1,86$ указывает на восстановление белкового баланса.

По результатам анализов показателей ротовой жидкости выявлено статистически значимое увеличение содержания кальция (на 9,3%), цинка (на 64,2%), магния (на 83,33%). Это говорит об активации окислительно-восстановительных процессов, повышении иммунитета в полости рта. Наблюдаются изменения показателей pH (с $6,51 \pm 0,07$ до $7,3 \pm 0,1$), ТЭР – теста (с $6,9 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,21$), что говорит об увеличении резистентности эмали и восстановлении кислотно-щелочного баланса. Результаты оценки состава ротовой жидкости и резистентности твердых тканей зубов показали на изменения метаболических процессов не только на организменном уровне, а конкретно – в ротовой полости [31]. Они подтверждают эффективность нового метода профилактики побочных явлений в полости рта в процессе ортопедического лечения.

Известно, что образование биопленки на конструкционных материалах в настоящее время является предметом пристального внимания не только ученых, но и специалистов практического здравоохранения, а микробиом полости рта способствует возникновению осложнений на этапе ортопедической реабилитации пациентов. В нашем исследовании для чистоты эксперимента и изоляции зоны препарирования от ротовой жидкости как дополнительного источника доставки микроэлементов в скомпрометированную область, был осуществлен выбор отечественного конструкционного материала для временных коронок, изготовленных с помощью 3D печати с минимальным значением адгезивной активности микробиома полости рта.

Был осуществлен анализ литературы в базах данных Scopus, Elibrary, Web on science, получены данные экспериментального, клинического этапов исследования,

на основании которых мы усовершенствовали алгоритм ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями (Рисунок 48).



Рисунок 48 – Усовершенствованный протокол ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями

Таким образом, современная стратегия восстановления эмали требует комплексного подхода, основанного на последних научных данных, с учетом индивидуальных особенностей пациента и характера проведенного препарирования [131]. Доказано в экспериментальной и клинической частях исследования, что препарирование приводит к изменению структуры, микроэлементного состава эмали, а применение пищевого продукта направленного действия ведет к ее восстановлению. Также применение аддитивных технологий для изготовления временных виниров и коронок положительно сказывается на адгезии микробиома к временным конструкциям. После проведения ортопедического лечения следует принимать функциональный пищевой продукт каждые 6 месяцев, курсом 15 дней, для поддержания микроэлементного состава эмали.

ВЫВОДЫ

1. Препарирование поверхностных слоев твердых тканей зубов по стандартной технологии в алгоритме ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями вызывает трансформацию количественного и качественного микроэлементного состава даже в глубоких слоях эмали, близких к дентину, на фоне изменения качественного состава эмали: снижение магния ($с\ 0,45 \pm 0,20\ \text{At}\%$ до $0,21 \pm 0,19\ \text{At}\%$), алюминия ($с\ 0,49 \pm 0,62\ \text{At}\%$ до $0,24 \pm 0,11$), натрия ($с\ 0,55 \pm 0,20\ \text{At}\%$ до $0,54 \pm 0,18\ \text{At}\%$), углерода ($с\ 28,4 \pm 6,65\ \text{At}\%$ до $26,1 \pm 5,84$). Анализ спектров образцов зубов, подвергшихся препарированию, выявил характерные изменения в структуре гидроксиапатита: частичная деминерализация кристаллической решетки, значительное замещение в структуре эмали (снижение интенсивности пика PO_4^{3-} , усиление интенсивности пика CO_3^{2-}).

2. Рецептúra вновь созданного криогенным способом пищевого продукта направленного действия в своем составе содержит натуральное сырье, богатое витаминами, белками, микроэлементами, поступающее в организм по пищевым цепочкам. При приеме внутрь криопорошка 2 раза в день по 2 чайных ложки в течение 15 дней активизирует метаболические процессы организма, способствуя реминерализации эмали и обеспечивая ее стабильность на протяжении 6 месяцев с момента окончания курса эндогенной терапии.

3. Разработанный пищевой продукт питания демонстрирует высокую эффективность, обеспечивая восстановление минерального статуса эмали, подвергшейся препарированию, до уровня интактной эмали, что показывает коэффициент $K_{428/443}$, отражающий концентрацию фосфатных групп, как маркер степени минерализации.

4. Микробиом полости рта в представительстве *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria subflava*, *Actinomyces oris*, *Candida albicans* характеризуется низкой и умеренной адгезивной активностью к конструкционным

фотополимерным материалам отечественного производства для 3D печати временных ортопедических коронок (Dental Sand A1-A2, Dental Clear Pro, Dental Crown LCD). Значение индекса адгезии в пределах: 0–0,25 позволяет их использовать в технологическом процессе изготовления временных конструкций. Однако, преимущество в выборе материала принадлежит Dental Crown LCD (Gorky Liquid) с минимальным значением индекса адгезии: 0 – 0,15.

5. Включенный в алгоритм ортопедического лечения малоинвазивными керамическими реставрациями этап реминерализации обеспечивает стабильность структуры эмали, повышение ее резистентности, нормализацию показателей крови и ротовой жидкости, что снижает количество клинических осложнений на этапе ортопедического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, которые проходят ортопедическое лечение с использованием малоинвазивных керамических конструкций на этапе препарирования твердых тканей зубов необходима реабилитация твердых тканей зубов с помощью эндогенной терапии.

2. В качестве эндогенного воздействия можно использовать функциональный пищевой продукт направленного действия, разработанный нами, эффективность которого доказана биохимическими анализами крови и ротовой жидкости.

3. Для достижения эффективного результата необходимо принимать функциональный продукт направленного действия курсом 15 дней.

4. Для изготовления временных конструкций в процессе ортопедического лечения рекомендовано использование фотополимерной смолы для 3D печати Dental Crown LCD (Gorky Liquid), поскольку к ней микроорганизмы обладают низкой адгезивной активностью.

5. Рекомендован повторный прием функционального продукта каждые 6 месяцев, поскольку наблюдается снижение показателей минерального обмена сыворотки крови и ротовой жидкости, pH, эмалевой резистентности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НЭМА – гидроксиметилметакрилат

НКПП – натуральные концентрированные пищевые продукты

ФПП – функциональный продукт питания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адгезивная активность ортодонтических пластиночных аппаратов к смешанной микрофлоре полости рта / А. Х. Шерегов, З. Ф. Хараева, М. Ш. Мустафаев [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 103–108.
2. Айрумян, В. Ю. Химический состав продуктов переработки зерна риса и кукурузы для повышения пищевой и биологической ценности хлебобулочных изделий / В. Ю. Айрумян, Н. В. Сокол, Е. А. Ольховатов // Ползуновский вестник. – 2020. – № 3. – С. 3–10.
3. Акперли, Л. Б. Профилактика осложнений съемного зубного протезирования и связанные с ней изменения в полости рта и качества жизни / Л. Б. Акперли, Н. А. Гурская, Л. Г. Бакирова // European research. – 2017. – № 3. – С. 72–74.
4. Аликберов, М. Х. Оптимизация профилактики кариеса зубов у военнослужащих в экстремальных условиях : 14.01.14 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Аликберов Мурат Ханapieвич ; науч. руководитель С. И. Гажва ; Приволжский исследовательский медицинский университет. – Н. Новгород, 2019. – 21 с.
5. Анализ адгезии микроорганизмов к современным базисным материалам в ортопедической стоматологии / П. С. Зудин, Н. А. Цаликова, В. А. Митронин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 96–99.
6. Аствацатрян, Л. Э. Современные аспекты использования 3D-технологий в изготовлении съёмных зубных протезов / Л. Э. Аствацатрян, С. И. Гажва // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2017. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27071>. – Дата публикации: 26.10.2017.

7. Афолина, С. Н. Химические компоненты чая и их влияние на организм / С. Н. Афолина, Е. Н. Лебедева // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 6. – С. 59–63.
8. Ахмедбейли, Р. М. Современные данные о минеральном составе, структуре и свойствах твёрдых зубных тканей / Р. М. Ахмедбейли // Биомедицина (Баку). – 2016. – № 2. – С. 22–27.
9. Беленчиков, А. А. Оценка изменений микроструктуры твердых тканей зуба, после препарирования различными видами боров / А. А. Беленчиков, А. К. Бирагова, А. А. Епхийев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 27–28.
10. Биомиметика – дверь в будущее / В. Д. Суханова, З. К. Сапиева, Н. В. Кандаурова [и др.] // Шаг в науку. – 2019. – № 4. – С. 48–51.
11. Боровский, Е. В. Биология полости рта : монография / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – М. : Медицина, 1991. – 304 с. – ISBN 5-225-01070-9.
12. Бутвиловский, А. В. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов / А. В. Бутвиловский, Е. В. Барковский, И. С. Кармалькова // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 138–144.
13. Влияние очищающих средств для съёмных протезов из полиэфирэфиркетона и других термопластических материалов на адгезию представителей патогенной микрофлоры полости рта в сравнительном аспекте в эксперименте *in vitro* / И. Р. Волчкова, А. В. Юмашев, В. Ю. Дорошина, В. В. Борисов // Клиническая стоматология. – 2020. – № 1. – С. 80–84.
14. Влияние различных способов одонтопрепарирования на структуру и микроэлементный состав эмали / С. И. Гажва, А. Г. Манукян, А. И. Тетерин [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 24–31.
15. Гажва, С. И. Адгезивная активность микроорганизмов к стоматологическим материалам для 3D печати и вакуумной формовки / С. И. Гажва, К. А. Янышева, Н. А. Абдуллаев. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-10-16-22 // Медико-фармацевтический журнал «Пульс» : электронный журнал. – 2024. – Т. 26, № 10. – С. 16–22. – URL:

<https://drive.google.com/file/d/1FJfloos2A1B3cdTlgpQv5oJ2oX43JCik/view>. – Дата публикации: 20.10.2024.

16. Гажва, С. И. Анализ ошибок и осложнений при протезировании с применением несъемных ортопедических конструкций / С. И. Гажва, Г. А. Пашинян, О. А. Алешина // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 65–66.

17. Гажва, С. И. Выявление десенситайзеров с obtурирующим механизмом действия на структуру дентина зуба при его гиперчувствительности / С. И. Гажва, Н. С. Касумов, Н. Н. Шурова // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2017. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26700>. – Дата публикации: 31.08.2017.

18. Гажва, С. И. Использование цифровых технологий в ортопедической стоматологии / С. И. Гажва, А. И. Тетерин, А. О. Кушиева // Dental forum. – 2020. – № 4. – С. 12–13.

19. Гажва, С. И. Минимально-инвазивный подход к протезированию дефектов твердых тканей зубов / С. И. Гажва, А. И. Тетерин, Д. Ф. Косян // Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения : сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / под общ. ред. О. А. Успенской, А. В. Кочубейник. – Н. Новгород : Ремедиум Приволжье, 2018. – Вып. 1. – С. 402–405.

20. Гажва, С. И. Противокариозная эффективность фтора при различном исходном уровне местного иммунитета полости рта : 14.01.21 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гажва Светлана Иосифовна ; науч. руководитель Г. Д. Овруцкий ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Казань, 1991. – 18 с.

21. Гажва, С. И. Технология CAD/CAM трехмерного моделирования зубов в одно посещение / С. И. Гажва, Д. Н. Яковлев, Е. А. Песцова // 3D-технологии в медицине : материалы IV Всероссийской научно-практической конференции (Нижний Новгород, 12 апреля 2019 г.) / под ред. Н. Н. Карякина [и др.]. – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2019. – С. 54–55.

22. Гасюк, А. П. Особые эпимикроскопические структуры эмали и дентина зуба / А. П. Гасюк, Т. В. Новосельцева, А. П. Костыренко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 251–253.

23. Гветадзе, Р. Ш. Особенности адгезии микроорганизмов к стоматологическим материалам, используемым для формирования контура десны при протезировании с опорой на дентальные имплантаты / Р. Ш. Гветадзе, Н. А. Дмитриева, А. Н. Воронин // Стоматология. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 118–123.

24. Герасимов, Е. А. Динамические тренды использования импортозамещающих универсальных цифровых моделей зубов человека с использованием современной 3D печати / Е. А. Герасимов, Ю. П. Чернявский // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 77-й научной сессии сотрудников университета (Витебск, 26–27 января 2022 г.) / под ред. А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск : Изд-во ВГМУ, 2022. – С. 36.

25. Гигиена питания. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации : МР 2.3.1.0253-21. 2.3.1. : методические рекомендации : утверждены Главным санитарным врачом РФ 22.07.2021 г. : введены взамен МР 2.3.1.2432-08 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : [сайт]. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140/?ysclid=m88dyk8w1q829491145> (дата обращения: 07.03.2025).

26. Горбунова, И. Л. Особенности морфологического строения интактной зубной эмали кариесподверженных и кариесрезистентных лиц / И. Л. Горбунова, Н. И. Михейкина, В. А. Дроздов // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2014. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15682>. – Дата публикации: 02.12.2014.

27. Гришин, В. В. Механизмы локального взаимодействия различных групп фармакологических и лечебно-профилактических средств с твердыми тканями зуба : 14.03.06 : дис. ... канд. биол. наук / Гришин Владимир Владимирович ; науч.

руководитель Ю. Д. Игнатов ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 2013. – 142 с.

28. Дефекты зубных рядов. Виды, клиническая картина, диагностика и лечение : Учебное пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов. – Саратов : Саратовский источник, 2024. – 92 с. – ISBN 978-5-7213-0874-1. – EDN BWDESI.

29. Диагностика влияния экзогенного фактора на формирование биоминеральной структуры твердых тканей зубов методами рентгеновской дифракции и спектроскопии комбинационного рассеяния света / Т. Ю. Киселева, М. В. Короленкова, Н. В. Старикова [и др.] // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2018. – № 3. – С. 34–41.

30. Дмитренко, Н. А. Патогенетическая роль нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии патологии челюстно-лицевой области / Н. А. Дмитренко, Е. А. Чагина, Е. П. Турмова, А. В. Костюшко // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – № 5, ч. 2. – С. 46–50.

31. Ермуханова, Г. Т. Изучение минерализующего потенциала слюны при проведении реминерализующей терапии у детей с задержкой психического развития / Г. Т. Ермуханова, Ж. У. Еркибаева, К. Х. Ибрагимова // Вестник КазНМУ. – 2020. – № 2. – С. 232–237.

32. Жолудев, С. Е. Причины постоперационной чувствительности зубов на этапах ортопедического стоматологического лечения / С. Е. Жолудев, Ю. В. Димитрова // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 10–16.

33. Жолудев, С. Е. Современные методы профилактики и лечения постоперативной гиперестезии в ортопедической стоматологии / С. Е. Жолудев, Ю. В. Димитрова // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 1. – С. 8–15.

34. Жулев, Е. Н. Изучение с помощью срезов состояния твердых тканей зубов, покрытых искусственными коронками, в отдаленные сроки после протезирования / Е. Н. Жулев, С. Ю. Габышева-Хлустикова // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 80–84.

35. Зенькова, М. Л. Исследование минерального и аминокислотного состава пророщенного и консервированного зерна пшеницы / М. Л. Зенькова // Техника и технология пищевых производств. – 2019. – Т. 49, № 4. – С. 513–521.

36. Значение микроструктуры и химического состава эмали зубов для качественного пломбирования / А. А. Кунин, В. К. Леонтьев, Т. А. Попова [и др.] // Актуальные вопросы стоматологии : сборник материалов 16-ой областной и городской научно-практических конференций. – Воронеж, 1999. – Ч. 1. – С. 40–42.

37. Изменение микроструктуры эмали и дентина под влиянием ротационного инструмента при лечении кариеса (исследование *in vitro*) / Б. Р. Шумилов, Е. А. Лещева, Д. Ю. Харитонов [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 68–71.

38. Ильченко, М. Б. Уровень информированности населения о малоинвазивных методах препарирования зубов / М. Б. Ильченко // Теоретические и практические аспекты современной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания медицинского вуза в Крыму (Симферополь, 15 апреля 2021 г.) / под ред. В. А. Радковского. – Симферополь : Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, 2021. – С. 318–319.

39. Ипполитов, И. Ю. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения материалов для снижения повышенной чувствительности твердых тканей зуба после препарирования под несъемную ортопедическую конструкцию / И. Ю. Ипполитов // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 2. – С. 80–83.

40. Использование атомно-силовой микроскопии в изучении плотных тканей орофациальной области / С. Н. Московский, А. С. Коршунов, И. Л. Шестель [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 6. – С. 887–891.

41. Использование зубных паст для лечения гиперестезии дентина (обзор) / С. И. Гажва, Н. Н. Шурова, Т. А. Киптилова, Д. А. Еремеева // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2012. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6305>. – Дата публикации: 24.05.2012.

42. Исследование адгезии пародонтопатогенных микроорганизмов к конструкционным материалам, применяемым в технологии компьютерного производства хирургических навигационных шаблонов до и после стерилизации / А. Г. Степанов, Д. С. Саркисов, С. В. Апресян [и др.]. – DOI 10.17513/spno.33128 // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2023. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33128>. – Дата публикации: 19.12.2023.

43. Истомин, А. В. Гигиенические аспекты оптимизации лечебно-профилактического питания / А. В. Истомин, Р. С. Рахманов // Питание и здоровье : материалы международного конгресса (Москва, 13–15 декабря 2013 г.). – М., 2013. – С. 45.

44. К вопросу о компенсации когортно-индивидуальной витаминно-минеральной недостаточности организма / Р. С. Рахманов, С. А. Разгулин, Т. В. Блинова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 2. – С. 101–106.

45. Кароматов, И. Д. Ламинария, морская капуста / И. Д. Кароматов, Н. Г. Ашурова, К. У. Амонов // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 194–213.

46. Карташов, В. В. Колонизация конструкционных материалов микробной флорой полости рта и её значение для протезирования / В. В. Карташов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 121–126.

47. Катышева, И. Е. Особенности применения современных бондинговых систем / И. Е. Катышева // Международный студенческий научный вестник : электронный журнал. – 2019. – № 5, ч. 2. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19761>. – Дата публикации: 31.10.2019.

48. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.

49. Клиническое значение адгезии представителей оральной микробиоты к полимерным материалам, рекомендованным для стоматологической технологии компьютерного фрезерования и 3D-печати / Т. В. Царева, Л. Г. Киракосян, Д. И. Грачев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3. – С. 113–118.

50. Колодкина, В. И. Морфологическая структура эмали, дентина зубов и композитных пломбировочных материалов *in vitro* / В. И. Колодкина, А. В. Арутюнов // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 176–179.

51. Корокин, В. Ж. Получение биомиметических материалов на основе коллагена и гидроксиапатита / В. Ж. Корокин, Е. Н. Буланов, А. В. Князев // Журнал прикладной химии. – 2019. – Т. 92, № 3. – С. 365–369.

52. Коррекция метаболического статуса спортсменов специальным продуктом питания, оценка его эффективности / Р. С. Рахманов, Т. В. Блинова, Л. А. Страхова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 6. – С. 77–85.

53. Костиленко, Ю. П. Структура зубной эмали и ее связь с дентином / Ю. П. Костиленко, И. В. Бойко // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 5. – С. 10–13.

54. Кудрявцева, Т. В. Влияние минерального состава ротовой жидкости на стоматологическое и соматическое здоровье / Т. В. Кудрявцева, Н. Р. Чеминава // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 17–23.

55. Кузьмина, Э. М. Повышенная чувствительность зубов / Э. М. Кузьмина. – М. : Изд-во МГМСУ, 2003. – 40 с.

56. Кунин, А. А. Микро- и ультраструктура эмали зуба и ее значение для профилактики кариеса / А. А. Кунин, Н. С. Моисеева, Д. А. Кунин // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 4–8.

57. Кунин, А. А. Топологические особенности минеральных и органических составляющих эмали зуба / А. А. Кунин // Вестник Института стоматологии. – 2008. – № 6. – С. 4–6.

58. Кунин, А. А. Электронно-микроскопическое исследование особенностей микроструктуры и обменных процессов эмали и дентина / А. А. Кунин, Р. А. Шабанов, Б. Л. Агапов // XXIII Российская конференция по

электронной микроскопии (Черноголовка, 31 мая–04 июня 2010 г.) : сборник тезисов. – Черногловка, 2010. – С. 380–381.

59. Леонтьев, В. К. О качественных различиях состава белковой матрицы дентина человека и животных / В. К. Леонтьев // Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций в экстремальных условиях : труды Западно-Сибирского объединения физиологов, биохимиков и фармакологов / под ред. М. А. Медведева, В. Д. Суходоло. – Томск : Изд-во Томского университета, 1977. – С. 72–75.

60. Леонтьев, В. К. Минерализующая функция слюны и ее особенности / В. К. Леонтьев // Dental Community. Стоматологическое сообщество : [сайт]. – URL: <https://dentalcommunity.ru/articles/3008/> (дата обращения: 07.03.2025).

61. Леонтьев, В. К. Об особенностях минерализующей функции слюны / В. К. Леонтьев // Стоматология. – 1981. – № 6. – С. 5–8.

62. Леонтьев, В. К. Эмаль зубов как биокибернетическая система / В. К. Леонтьев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 75 с. – ISBN 978-5-9704-3869-5.

63. Методика морфологического и морфометрического анализа поверхности эмали зуба человека с помощью атомно-силовой микроскопии / В. Д. Гончаров, И. Н. Антонова, А. В. Кипчук, А. И. Скоробогатова // Морфология. – 2016. – № 5. – С. 71–76.

64. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биоплёнкообразующие свойства / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 45–51.

65. Микробная адгезия к образцам композиции полиметилметакрилат-полиэтилентерефталат полных съёмных пластиночных протезов / Е. А. Чижмаков, Т. В. Царева, М. С. Подпорин [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 64–70.

66. Микроскопическая характеристика структурной неоднородности интактной зубной эмали / И. Л. Шестель, В. В. Педдер, В. К. Леонтьев [и др.]. – DOI 10.25699/SSSB.2021.39.5.010 // Южно-Сибирский научный вестник : электронный

журнал. – 2021. – № 5. – С. 149–158. – URL: <http://s-sibsb.ru/issues/114-2021-issues/issue-39/1198-23> (дата обращения: 07.03.2025).

67. Микроструктура эмали при клиновидных дефектах I и II классов / С. И. Гажва, Е. Ю. Якубова, В. В. Айвазян, Ю. В. Гажва // Стоматология для всех. – 2019. – № 4. – С. 28–32.

68. Морфологические особенности микроструктуры эмали и дентина при их препарировании ротационным инструментом (исследование *in vitro*) / Б. Р. Шумилович, А. В. Санеев, И. Е. Малыхина, А. В. Чертовских // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 69–75.

69. Морфологическое строение твердых тканей зубов у взрослых людей разных возрастных групп с чувствительным дентином / А. К. Иорданишвили, А. К. Орлов, С. В. Сафронов, А. В. Смольнякова // Человек и его здоровье. – 2020. – № 1. – С. 21–28.

70. Натуральные витаминно-минерально-минорные комплексы для коррекции витаминно-минеральной недостаточности организма населения / Р. С. Рахманов, А. Е. Груздева, О. Н. Филиппова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 3. – С. 34–37.

71. Неменатов, И. Г. Морфологические и функциональные изменения в твердых тканях и пародонте у пациентов с клиновидными дефектами зубов. Ортопедическое лечение : 14.01.14 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Неменатов Илья Геннадьевич ; науч. руководитель Г. И. Рогожников ; Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера. – Пермь, 2012. – 24 с.

72. Николаев, Ю. М. Структурно-функциональные изменения, происходящие в тканях зуба вследствие одонтопрепарирования / Ю. М. Николаев // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 6. – С. 40–41.

73. Окушко, В. Р. Основы физиологии зуба / В. Р. Окушко ; В. Р. Окушко. – Москва : Изд. С. И. Вольвач, 2008. – 240 с. – EDN QKRGJ.

74. Органоминеральное взаимодействие биомиметических материалов с твердыми тканями зуба / П. В. Середин, О. А. Успенская, Д. Л. Голощапов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 43–51.

75. Орехов, С. Н. Этиология нарушения фиксации несъемных зубных конструкций / С. Н. Орехов, С. В. Матвеев // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 4. – С. 46–49.

76. Особенности и значение адгезии бактерий и грибов полости рта как этапа формирования микробной биопленки на стоматологических полимерных материалах / А. С. Арутюнов, Т. В. Царева, Л. Г. Киракосян, И. М. Левченко // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 79–84.

77. Отдаленные результаты протезирования искусственными коронками / Е. Н. Жулев, А. И. Тетерин, А. С. Епифанов, Е. Г. Лебедев // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2014. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14814>. – Дата публикации: 09.10.2014.

78. Оценка влияния натуральных продуктов, произведенных по криогенной технологии, на активность ферментов при значительных физических нагрузках / Р. С. Рахманов, С. А. Разгулин, Т. В. Блинова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 1. – С. 80–83.

79. Оценка эффективности применения кальцийсодержащих препаратов в программе профилактики кариеса зубов / А. А. Кунин, И. А. Беленова, А. Ю. Скорынина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 226–227.

80. Панахов, Н. А. Состояние пульпы зубов, препарированных под виниры / Н. А. Панахов, П. Ш. Абдуллаева // Эндодонтия Today. – 2018. – № 1. – С. 4–7.

81. Патент № 2192844 РФ, МПК А61К 6/02, А61К 7/16, А61К 35/74. Биологически активная добавка к пище «Анти-кариес» : № 2000116062/14 : заявл. 19.06.2000 : опубл. 20.11.2002 / Пилат Т. В., Ерыгина Л. Ф., Супиева Э. Т. ; заявитель Товарищество с ограниченной ответственностью Фирма «Эйкос» // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: <https://new.fips.ru/registers-doc->

view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2192844&TypeFile=html (дата обращения: 07.03.2025).

82. Патент № 2399296 РФ, МПК A23L 1/00, A23L 1/30. Способ получения биокорректоров из натурального сырья : № 2009111195/13 : заявл. 27.03.2009 : опубл. 20.09.2010 / Груздева А. Е. ; заявитель ООО «ГРАНДЭ» // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2399296&TypeFile=html (дата обращения: 07.03.2025).

83. Петрухин, Д. А. Исследование биологически активных веществ зеленого чая / Д. А. Петрухин, Е. Э. Киселева, Е. С. Землякова. – DOI 10.46845/2541-8254-2021-4(31)-8-8 // Вестник молодежной науки : электронный журнал. – 2021. – № 4. – URL: <http://vestnikmolnauki.ru/wp-content/uploads/2021/12/8-Petruhin-D.-Kiseleva-E.-Zemlyakova-E..pdf> (дата обращения: 07.03.2025).

84. Правосудова, Н. А. Микробиология полости рта / Н. А. Правосудова, В. Л. Мельников. – Пенза : ПГУ, 2013. – 89 с.

85. Продукты направленного действия – эффективный путь в профилактике заболеваний населения / Р. С. Рахманов, Д. А. Нарутдинов, И. А. Умнягина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 1. – С. 7–11.

86. Протезирование временными конструкциями с новыми материалами и первичная адгезия к ним микробиоты полости рта / Н. В. Багрянцева, Э. В. Малафеева, С. И. Гажва [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 11. – С. 143–150.

87. Профилактика трещин эмали и дентина, возникающих в процессе препарирования зубов / Г. Г. Иванова, В. В. Педдер, В. К. Леонтьев, А. И. Иванов // Институт стоматологии. – 2017. – № 1. – С. 88–89.

88. Разработка биомиметических композитных стоматологических материалов на основе нанокристаллического гидроксиапатита и светоотверждаемого адгезива / П. В. Середин, Д. Л. Голощапов, А. Х. А. Асаад [и др.]

др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 356–361.

89. Рамановская спектроскопия в исследовании биогенного апатита зубных тканей человека / Д. В. Киселева, Е. А. Панкрушина, М. И. Власова, Е. С. Шагалов // Уральская минералогическая школа. – 2017. – № 23. – С. 102–107.

90. Рамановская спектроскопия и ее применение в стоматологии / О. А. Магсумова, В. А. Полканова, Е. В. Тимченко, Л. Т. Волова // Стоматология. – 2021. – № 4. – С. 137–142.

91. Рахманов, Р. С. Натуральные продукты направленного действия как средства профилактики, повышения эффективности лечения и реабилитации заболеваний человека / Р. С. Рахманов, А. Е. Груздева, А. В. Истомин // Питание и здоровье : материалы международного конгресса (Москва, 13–15 декабря 2013 г.). – М., 2013. – С. 87–88.

92. Реминерализующая терапия как неинвазивный метод лечения очаговой деминерализации эмали / О. А. Магсумова, М. А. Постников, Д. А. Трунин [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 6–12. – DOI 10.37988/1811-153X_2021_4_6. – EDN WACZSY.

93. Ржанов, Е. А. Теплопроводность твердых тканей зуба. Изменения температуры в полости пульпы в процессе препарирования. Часть II / Е. А. Ржанов // Российская стоматология. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 56–63.

94. Сипкин, А. М. Результаты изучения адгезии микроорганизмов к титановым пластинам, используемым при остеосинтезе костей лицевого скелета, в эксперименте / А. М. Сипкин, А. В. Демьянова, Т. В. Царева // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 5. – С. 7–10.

95. Смагулова, И. К. Морфофункциональное состояние тканей органов ротовой полости при применении несъемных ортопедических конструкций / И. К. Смагулова, К. М. Смагулов // Медицина и экология. – 2016. – № 1. – С. 39–42.

96. Сметанин, А. А. Ионообменные процессы в эмали зубов и средства для ее реминерализации (обзор литературы) / А. А. Сметанин, Е. В. Екимов, Г. И.

Скрипкина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 77–80.

97. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В12 / А. Л. Красновский, С. П. Григорьев, Р. М. Алехина [и др.] // Клинист. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 15–25.

98. Сравнительная оценка фрезеруемых материалов для временных несъемных ортопедических конструкций на имплантатах по данным изучения их напряженно-деформированных состояний и микробной адгезии в эксперименте / Л. В. Дубова, В. Н. Царев, Ю. С. Золкина [и др.] // Клиническая стоматология. – 2018. – № 3. – С. 74–78.

99. Сравнительный анализ адгезивных свойств микроорганизмов на различных поверхностях брекет-систем / З. Ф. Хараева, Л. З. Блиева, А. Х. Шерегов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2019. – № 2. – С. 42–44.

100. Стафилококки в ротовой полости и их роль в биодеструкции съемных неметаллических протезов / А. Г. Автандилов, И. А. Воронов, И. Ю. Лебедеенко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 14–20.

101. Стаценко, Е. С. Оценка технологических свойств зерна сои сортов селекции Всероссийского НИИ сои и продуктов его переработки для определения их пригодности к использованию в пищевом производстве / Е. С. Стаценко, О. В. Литвиненко // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 31–40.

102. Структура эмали и ее конфигурационные отношения с дентином жевательных зубов человека / Ю. П. Костиленко, Е. Г. Саркисян, Д. С. Аветиков, И. В. Бойко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 193–198.

103. Структурные, морфологические и сорбционные характеристики нанокристаллического дефектного гидроксиапатита кальция, основы для создания стоматологических биомиметических композитов / Д. Л. Голощапов, А. С. Леньшин, К. А. Никитков [и др.] // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2019. – № 8. – С. 86–96.

104. Улучшение антиоксидантной защиты фармнутриентом, полученным по криогенной технологии / Т. В. Блинова, Л. А. Страхова, Р. С. Рахманов [и др.] // Биомедицина. – 2018. – № 3. – С. 74–79.

105. Ультраструктура и топографическая характеристика капиллярно-пористого пространства интактной зубной эмали / В. К. Леонтьев, И. Л. Шестель, В. В. Педдер [и др.] // Институт стоматологии. – 2021. – № 4. – С. 106–108.

106. Умнягина, И. А. Обоснование метода повышения эффективности реабилитации больных с профессиональным хроническим бронхитом продуктами с повышенным содержанием биологически активных веществ / И. А. Умнягина, Р. С. Рахманов, Т. В. Блинова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 5, ч. 2. – С. 64–66.

107. Федорова, Р. А. Качественная оценка биологической ценности тыквы при использовании в перерабатывающем производстве / Р. А. Федорова // Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета. – 2020. – № 59. – С. 22–26.

108. Химический состав и целебные свойства яичной скорлупы / И. Р. Аскаров, М. М. Акбарова, Н. Б. К. Атакулова [и др.] // Orienss. – 2022. – № 2. – С. 483–487.

109. Черемных, А. И. Патология минерального обмена в полости рта / А. И. Черемных, Д. А. Весна // Международный студенческий научный вестник : электронный журнал. – 2019. – № 3. – URL: <https://eduherald.ru/article/view?id=19625>. – Дата публикации: 06.05.2019.

110. Чернышов, И. И. Выбор наиболее подходящего для работы в клинической практике метода препарирования твердых тканей зубов под несъемные реставрации / И. И. Чернышов, С. А. Кречетов // Бюллетень медицинских интернет-конференций : электронный журнал. – 2017. – Т. 7, № 9. – С. 1413–1415. – URL: <https://medconfer.com/node/12139>. – Дата публикации: 12.01.2017.

111. Чеснокова, М. Г. Применение сканирующей электронной микроскопии с целью изучения биоплёнок *Candida albicans* на поверхности базисных пластмасс съёмных ортопедических конструкций / М. Г. Чеснокова, В. А. Чесноков, А. Ю. Миронов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 308–313.

112. Чепендюк, Т. А. Концентрация минерализующих элементов в интерстициальной жидкости структур зубного зачатка / Т. А. Чепендюк, О. Ю. Алешкина, В. Р. Окушко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 127-130. – EDN WZXGUN.

113. Шнип, Е. В. Влияние современных методов препарирования на состояние тканей зубов в ортопедической стоматологии / Е. В. Шнип, С. А. Наумович // Современная стоматология. – 2016. – № 4. – С. 14–17.

114. Шумилов, Б. Р. Состояние минерального обмена эмали в зависимости от способа препарирования твердых тканей зуба при лечении кариеса / Б. Р. Шумилов, Д. Е. Суетенков // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 6–9.

115. Шурова, Н. Н. Использование биомиметических нанокристаллов карбокси- гидроксиапатита при лечении локализованной гиперестезии твердых тканей зубов / Н. Н. Шурова, Т. П. Горячева, О. А. Алешина. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-3-79-85 // Медико-фармацевтический журнал «Пульс» : электронный журнал. – 2022. – Т. 24, № 3 – С. 79–85. – URL: https://drive.google.com/file/d/14vfX2oiUtQ8m2BR6sAVyZOH_8MjEAspk/view. – Дата публикации: 20.03.2022.

116. A chitosan-agarose polysaccharide-based hydrogel for biomimetic remineralization of dental enamel / V. Musat, E. M. Anghel, A. Zaharia [et al.]. – DOI 10.3390/biom11081137 // Biomolecules : electronic journal. – 2021. – Vol. 11, № 8. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/8/1137>. – Дата публикации: 02.08.2021.

117. A combination treatment for chronic periodontitis assoiated with dysbiosis of oral microbiota and assessment of its effectiveness / S. Gazhva, Yu. Ibragimova, V. Ryabova [et al.] // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 77–83.

118. A dentin biomimetic remineralization material with an ability to stabilize collagen / S. Tao, J. Yang, Z. Su [et al.]. – DOI 10.1002/sml.202203644 // Small. – 2022. – Vol. 18, № 38. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202203644> (дата обращения: 07.03.2025).

119. A novel nano-hydroxyapatite agarose-based hydrogel for biomimetic remineralization of demineralized human enamel: an in-vitro study / S. El Moshy, I. A. Radwan, M. Matoug-Elwerfelli [et al.]. – DOI 10.2147/CCIDE.S478045 // Clinical, cosmetic and investigational dentistry : electronic journal. – 2024. – Vol. 16. – P. 453–465. – URL: <https://www.dovepress.com/a-novel-nano-hydroxyapatite-agarose-based-hydrogel-for-biomimetic-remi-peer-reviewed-fulltext-article-CCIDE>. – Дата публикации: 02.11.2024.

120. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns / R. E. Jung, B. E. Pjetursson, R. Glauser [et al.] // Clinical oral implants research. – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 119–130.

121. Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management / F. Valour, A. Sénéchal, C. Dupieux [et al.]. – DOI 10.2147/IDR.S39601 // Infection and drug resistance : electronic journal. – 2014. – Vol. 7. – P. 183–197. – URL: <https://www.dovepress.com/actinomycosis-etiology-clinical-features-diagnosis-treatment-and-manag-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>. – Дата публикации: 05.07.2014.

122. Addy, M. Dentine hypersensitivity: new perspectives on an old problem / M. Addy // International dental journal. – 2002. – Vol. 52. – P. 367–375.

123. Anterior composite restorations: a systematic review on long-term survival and reasons for failure / F. F. Demarco, K. Collares, F. H. Coelho-de-Souza [et al.] // Dental materials. – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 1214–1224.

124. Applications of Raman spectroscopy in dentistry: analysis of tooth structure / R. Ramakrishnaiah, G. U. Rehman, S. Basavarajappa, A. Abdullah // Applied spectroscopy reviews. – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 332–350.

125. Assessment of enamel surface microhardness with different fluoride varnishes – an in vitro study / S. Punathil, C. V. Pulayath, S. Ismail [et al.]. – DOI

10.5005/jp-journals-10024-2425 // The journal of contemporary dental practice : electronic journal. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 1317–1321. – URL: <https://www.thejcdp.com/abstractArticleContentBrowse/JCDP/19/19/11/15147/abstractArticle/Article>. – Дата публикации: 01.10.2018.

126. Biomimetic enamel regeneration using self-assembling peptide P₁₁-4 / M. Alkilzy, G. Qadri, C. H. Splieth, R. M. Santamaría. – DOI 10.3390/biomimetics8030290 // Biomimetics : electronic journal. – 2023. – Vol. 8, № 3. – URL: <https://www.mdpi.com/2313-7673/8/3/290>. – Дата публикации: 04.07.2023.

127. Calamia, J. R. Etched porcelain veneers: the current state of the art / J. R. Calamia // Quintessence international. – 1985. – Vol. 16, № 1. – P. 5–12.

128. Chemical, structural and mechanical characterization of bovine enamel / S. Arango-Santander, C. Montoya, A. Pelaez-Vargas, E. A. Ossa // Archives of oral biology. – 2020. – Vol. 109. – P. [1–6].

129. Clinical performance of porcelain laminate veneers for up to 20 years / U. S. Beier, I. Kapferer, D. Burtscher, H. Dumfahrt // The International journal of prosthodontics. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 79–85.

130. Comparing the mechanical properties of pressed, milled and 3D printed resins for occlusal devices / C. Berli, F. M. Thieringer, N. Sharma [et al.] // Journal of prosthetic dentistry. – 2020. – Vol. 124, № 6. – P. 780–786.

131. Cura, C. Effect of different bonding agents on shear bond strengths of composite-bonded porcelain to enamel / C. Cura, A. Saracoglu, H. S. Cötert // The Journal of prosthetic dentistry. – 2003. – Vol. 89, № 4. – P. 394–399.

132. Dental mineralization / M. Goldberg, D. Septier, S. Lecolle [et al.] // The International journal of developmental biology. – 1995. – Vol. 39, № 1. – P. 93–110.

133. Effect of biomimetic mineralization on enamel and dentin: a Raman and EDX analysis / A. Guentsch, M. D Fahmy, C. Wehrle [et al.] // Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials. – 2019. – Vol. 35, № 9. – P. 1300–1307.

134. Effects of HEMA/solvent combinations on bond strength to dentin / R. M. Carvalho, J. S. Mendonca, S. L. Santiago [et al.] // Journal of dental research. – 2003. – Vol. 82, № 8. – P. 597–601.

135. Effects of three remineralizing agents in the shear bond strength of orthodontic brackets / A. A. Nuñez-Solano, L. E. Rodriguez-Vilchis, R. J. Scougall-Vilchis [et al.] // *West Indian Medical Journal*. – 2022. – Vol. 69, № 8. – P. 550–554.

136. Enamel alteration following tooth bleaching and remineralization / E. Coceska, E. Gjorgievska, N. J. Coleman [et al.] // *Journal of microscopy*. – 2016. – Vol. 262, № 3. – P. 232–244.

137. Evaluation of the efficacy of CPP-ACP remineralizing mousse in molar-incisor hypomineralized teeth using polarized Raman and scanning electron microscopy-an in vitro study / I. Cardoso-Martins, S. Pessanha, A. Coelho [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines10123086 // *Biomedicines : electronic journal*. – 2022. – Vol. 10, № 12. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/12/3086>. – Дата публикации: 01.12.2022.

138. Evaluation of the protective effect on enamel demineralization of CPP-ACP paste and ROCS by vibrational spectroscopy and SAXS: an in vitro study / O. M. Akgun, S. H. Bayari, S. Ide [et al.] // *Microscopy research and technique*. – 2021. – Vol. 84, № 12. – P. 2977–2987.

139. Failures and complications in patients with birth defects restored with fixed dental prostheses and single crowns on teeth and/or implants / O. Krieger, G. Matulienė, J. Hüsler [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2009. – Vol. 20, № 8. – P. 809–816.

140. Featherstone, J. D. Remineralization, the natural caries repair process – the need for new approaches / J. D. Featherstone // *Advances in Dental Research*. – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 4–7. doi: 10.1177/0895937409335590. PMID: 19717404.

141. Fluoride-amorphous calcium phosphate and biomimetic nano-hydroxyapatite for enamel remineralization: an in-vitro study of surface microhardness and composition / S. Hamed, M. H. Abd El Latief, N. A. El-Wassefy, M. A. Montasser // *International orthodontics*. – 2024. – Vol. 22, № 2. – P. [1–10].

142. Full-mouth adhesive rehabilitation of a severe case of erosion treated with v-shaped veneers / G. Dallari, I. Scalzo, R. M. Rosati [et al.] // *Journal of esthetic and restorative dentistry*. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 422–431.

143. Garma, N. M. Development of a remineralizing calcium phosphate nanoparticle-containing self-etching system for orthodontic bonding / N. M. Garma, A. I. Ibrahim // *Clinical oral investigations*. – 2023. – Vol. 27, № 4. – P. 1483–1497.

144. Gil-Bona, A. Tooth enamel and its dynamic protein matrix / A. Gil-Bona, F. B. Bidlack. – DOI 10.3390/ijms21124458 // *International journal of molecular sciences : electronic journal*. – 2020. – Vol. 21, № 12. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/12/4458>. – Дата публикации: 23.06.2020.

145. Hameed, H. M. Assessment of the remineralizing efficacy of grape seed extract vs sodium fluoride on surface and subsurface enamel lesions: an in vitro study / H. M. Hameed, A. A. E Tahlawy, S. H. Saniour. – DOI 10.5005/jp-journals-10024-3442 // *The journal of contemporary dental practice : electronic journal*. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 1237–1244. – URL: <https://www.thejcdp.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10024-3442>. – Дата публикации: 01.12.2022.

146. Heintze, S. D. Clinical effectiveness of direct anterior restorations – a meta-analysis / S. D. Heintze, V. Rousson, R. Hickel // *Dental materials*. – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 481–495.

147. Hickel, R. FDI World Dental Federation - clinical criteria for the evaluation of direct and indirect restorations. Update and clinical examples / R. Hickel, A. Peschke, M. Tyas, I. Mjör, S. Bayne, M. Peters, K. A. Hiller, R. Randall, G. Vanherle, S. D. Heintze // *Journal of Adhesive Dentistry*. — 2010. — Vol. 12, № 4. — P. 259–272. doi: 10.3290/j.jad.a19262. PMID: 20847997.

148. Influence of the mode of application of universal adhesive systems on adhesive properties to fluorotic enamel / A. F. M. Cardenas, A. Armas-Veja, J. P. Rodriguez Villarreal [et al.]. – DOI 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0120 // *Brazilian oral research : electronic journal* – 2019. – Vol. 33. – URL: <https://www.scielo.br/j/bor/a/ZTNfh7swHwVLrSMNbWXXSLH/?lang=en>. – Дата публикации: 25.11.2019.

149. Interactions between *Streptococcus oralis*, *Actinomyces oris*, and *Candida albicans* in the development of multispecies oral microbial biofilms on salivary pellicle /

I. M. Cavalcanti, A. A. Del Bel Cury, H. F. Jenkinson, A. H. Nobbs // *Molecular oral microbiology*. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 60–73.

150. Interkingdom cooperation between *Candida albicans*, *Streptococcus oralis* and *Actinomyces oris* modulates early biofilm development on denture material / I. M. Cavalcanti, A. H. Nobbs, A. P. Ricomini-Filho [et al.]. – DOI 10.1093/femspd/ftw002 // *Pathogens and disease : electronic journal*. – 2016. – Vol. 74, № 3. – URL: <https://academic.oup.com/femspd/article/74/3/ftw002/2570133?login=true>. – Дата публикации: 10.01.2016.

151. Intraoral air abrasion: a review of devices, materials, evidence, and clinical applications in restorative dentistry / C. T. Huang, J. Kim, C. Arce, N. C. Lawson // *Compendium of continuing education in dentistry*. – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 508–513.

152. Investigation of the protective suitability of a dental fluorinated varnish by means of X ray fluorescence and Raman spectroscopy / I. Otel, K. Dias, R. Pereira [et al.] // *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. – 2022. – Vol. 71. – P. [1–6].

153. Joshi, I. Comparative evaluation of the efficacy of diode laser as an adjunct to stannous fluoride in the management of dentinal hypersensitivity: a clinical study / I. Joshi // *Research and reviews: journal of dental sciences*. – 2016. – Vol. 4. – P. 84–89.

154. Kilic, M. Evaluation of the effects of different remineralisation agents on initial enamel lesions by scanning electron microscope and energy-distributed X-ray analysis / M. Kilic, T. Gurbuz. – DOI 10.1111/ijcp.14299 // *International journal of clinical practice : electronic journal*. – 2021. – Vol. 75, № 8. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14299>. – Дата публикации: 30.04.2021.

155. Lamont, R. J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // *Nature reviews. Microbiology*. – 2018. – Vol. 16, № 12. – P. 745–759.

156. Magnesium incorporation into primary dental enamel and its effect on mechanical properties / V. K. Kis, A. Sulyok, M. Hegedűs [et al.] // *Acta biomaterialia*. – 2021. – Vol. 120. – P. 104–115.

157. Microtensile bond strength and micromorphology of bur-cut enamel using five adhesive systems / A. Vinagre, J. Ramos, A. Messias [et al.] // *Journal of adhesive dentistry*. – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 107–116.

158. Movasaghi, Z. Raman spectroscopy of biological tissues / Z. Movasaghi, S. Rehman, I. U. Rehman // *Applied spectroscopy reviews*. – 2007. – Vol. 42. – P. 493–541.

159. Nanohydroxyapatite in dentistry: a comprehensive review / C. Pushpalatha, V. S. Gayathri, S. V. Sowmya [et al.] // *The Saudi dental journal*. – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. [1–12].

160. Pandya, M. Enamel biomimetics-fiction or future of dentistry / M. Pandya, T. G. H. Diekwisch // *International journal of oral science*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. [1–9].

161. Physicochemical understanding of biomineralization by molecular vibrational spectroscopy: from mechanism to nature / H. Liu, H. Jiang, X. Liu, X. Wang // *Exploration*. – 2023. – Vol. 3, № 6. – P. [1–20].

162. *Porphyromonas gingivalis* interaction with *Candida albicans* allows for aerobic escape, virulence and adherence / C. A. de Jongh, F. J. Bikker, T. J. de Vries [et al.]. – DOI 10.1016/j.biofilm.2023.100172 // *Biofilm : electronic journal*. – 2023. – Vol. 7.

– URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590207523000692?via%3Dihub>. – Дата публикации: 01.12.2023.

163. Possibility of human gender recognition using Raman spectra of teeth / O. Gamulin, M. Skrabic, K. Serec [et al.]. – DOI 10.3390/molecules26133983 // *Molecules : electronic journal*. – 2021. – Vol. 26, № 13. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/13/3983>. – Дата публикации: 29.06.2021.

164. Preparation for invasive pit and fissure sealing: air-abrasion or bur? / N. Kramer, F. García-Godoy, U. Lohbauer [et al.] // *American journal of dentistry*. – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 383–387.

165. Quo vadis, esthetic dentistry? Ceramic veneers and overtreatment – a cautionary tale / R. Hirata, C. S. Sampaio, O. S. de Andrade [et al.] // *Journal of esthetic and restorative dentistry*. – Vol. 34, № 1. – P. 7–14.

166. Ramadoss, R. Role of bioglass in enamel remineralization: existing strategies and future prospects-A narrative review / R. Ramadoss, R. Padmanaban, B. Subramanian // *Journal of biomedical materials research*. – 2022. – Vol. 110, № 1. – P. 45–66.

167. Raman and XANES spectroscopic study of the influence of coordination atomic and molecular environments in biomimetic composite materials integrated with dental tissue / D. Goloshchapov, N. Buylov, A. Emelyanova [et al.] // *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. [1–20].

168. Raman spectroscopy for early detection and monitoring of dentin demineralization / E. Marin, N. Hiraishi, T. Honma [et al.] // *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*. – 2020. – Vol. 36, № 12. – P. 1635–1644.

169. Raman spectroscopy of changes in the tissues of teeth with periodontitis / E. Timchenko, P. Timchenko, L. Volova [et al.] // *Diagnostics : electronic journal*. – 2011. – Vol. 10, № 11. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/11/876>. – Дата публикации: 01.10.2020.

170. Raman spectroscopy-multivariate analysis related to morphological surface features on nanomaterials applied for dentin coverage / L. E. Soares, S. Nahorny, V. de Faria Braga [et al.] // *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*. – 2020. – Vol. 228. – P. [1–12].

171. Relationship between changes in chemical composition of enamel subsurface lesions and the emitted nonlinear optical signals: an in vitro study / R. Al-Obaidi, H. Salehi, P. Y. Collart-Dutilleul [et al.] // *Caries research*. – 2020. – Vol. 54, № 2. – P. 144–153.

172. Remineralization of artificially demineralized human enamel and dentin samples by zinc-carbonate hydroxyapatite nanocrystals / S. Kranz, M. Heyder, S. Mueller [et al.]. – DOI 10.3390/ma15207173 // *Materials : electronic journal*. – 2022. – Vol. 15, № 20. – URL: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/20/7173>. – Дата публикации: 14.10.2022.

173. Retrospective evaluation of extended heat-pressed ceramic veneers after a mean observational period of 7 years / S. Rinke, A.-K. Pabel, X. Schulz [et al.] // *Journal of esthetic and restorative dentistry*. – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 329–337.

174. Reynolds, E. C. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? / E. C. Reynolds // *Australian Dental Journal*. — 2008. — Vol. 53, № 3. — P. 268–273. doi: 10.1111/j.1834-7819.2008.00061.x. PMID: 18782374.

175. Ribbon-like hypomineralization in human dental enamel [онлайн раньше печати] / M. Hegedus, Z. Kovacs, L. Vasarhelyi [et al.]. – DOI 10.1016/j.actbio.2025.02.064 // *Acta biomaterialia*. – 2025. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706125001606?via%3Dih> (дата обращения: 07.03.2025).

176. Role of the mineral in the self-healing of cracks in human enamel / A. J. Lew, E. Beniash, P. U. Gilbert, M. J. Buehler // *American chemical society nano*. – 2022. – Vol. 16, № 7. – P. 10273–10280.

177. R: A language and environment for statistical computing [Электронный ресурс] / R Core Team. — Vienna : R Foundation for Statistical Computing, 2022. — URL: <https://www.R-project.org/> (дата обращения: 01.01.2023).

178. Sakr, A. H. Amelogenin-inspired peptide, calcium phosphate solution, fluoride and their synergistic effect on enamel biomimetic remineralization: an in vitro pH-cycling model / A. H. Sakr, M. S. Nassif, D. I. El-Korashy. – DOI 10.1186/s12903-024-04008-z // *BMC oral health : electronic journal*. – 2024. – Vol. 24. – URL: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-024-04008-z>. – Дата публикации: 27.02.2024.

179. SEM/EDS Evaluation of the mineral deposition on a polymeric composite resin of a toothpaste containing biomimetic Zn-carbonate hydroxyapatite (microRepair) in oral environment: a randomized clinical trial / A. Butera, M. Pascadopoli, S. Gallo [et al.]. – DOI 10.3390/polym13162740 // *Polymers : electronic journal*. – 2021. – Vol. 13, № 16. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/16/2740>. – Дата публикации: 16.08.2021.

180. Siegel, S. C. The effect of handpiece spray patterns on cutting efficiency / S. C. Siegel, J. A. von Fraunhofer // *Journal of the American Dental Association*. - 2002. - Vol. 133, № 2. - P. 184-188. doi: 10.14219/jada.archive.2002.0142. PMID: 11871401.

181. Single crowns versus conventional fillings for the restoration of root-filled teeth / P. Sequeira-Byron, Z. Fedorowicz, B. Carter [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews* : [electronic database]. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009109.pub3/full> (дата обращения: 07.03.2025).

182. Streptococcal co-infection augments *Candida* pathogenicity by amplifying the mucosal inflammatory response / H. Xu, T. Sobue, A. Thompson [et al.] // *Cellular microbiology*. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 214–231.

183. Study of demineralized dental enamel treated with different fluorinated compounds by Raman spectroscopy / C. C. Barrera-Ortega, A. R. Vazquez-Olmos, R. Y. Sato-Berru, M. A. Araiza-Tellez. – DOI 10.31661/jbpe.v0i0.2003-1089 // *Journal of biomedical physics and engineering* : electronic journal. – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 635–644. – URL: https://jbpe.sums.ac.ir/article_46925.html. – Дата публикации: 01.10.2020.

184. Surface and structural studies of age-related changes in dental enamel: an animal model / I. Swietlicka, E. Tomaszewska, S. Muszynski [et al.]. – DOI 10.3390/ma15113993 // *Materials* : electronic journal. – 2022. – Vol. 15, № 11. – URL: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/11/3993>. – Дата публикации: 03. 06. 2022.

185. Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanoparticles and their effects on remineralization of demineralized enamel in the presence of Er, Cr: YSGG laser irradiation / F. Maddah, M. Shirinzad, Z. Khalafi [et al.]. – DOI 10.1186/s12903-023-03549-z // *BMC oral health* : electronic journal. – 2023. – Vol. 23, № 1. – URL: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-023-03549-z>. – Дата публикации: 30.10.2023.

186. The effect of minimally invasive techniques on the micro- structure of the enamel in the wedge-shaped defect / S. I. Gazhva, E. Yu. Yakubova, Yu. V. Gazhva [et al.] // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 239–246.

187. The hidden structure of human enamel / E. Beniash, C. A. Stifler, C. Y. Sun [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-019-12185-7 // Nature communications : electronic journal. – 2019. – Vol. 10, № 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12185-7>. – Дата публикации: 26.09.2019.

188. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases / R. Caspi, R. Billington, L. Ferrer [et al.] // Nucleic acids research Nucleic Acids Res. – 2016. – Vol. 44, № D1. – P. 471–478.

189. Thompson, V. P. The tooth: an analogue for biomimetic materials design and processing / V. P. Thompson // Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 25–42.

190. Three-year clinical performance of monolithic and partially veneered zirconia ceramic fixed partial dentures / Y. Habibi, M.-T. Dawid, M. Waldecker [et al.] // Journal of esthetic and restorative dentistry. – 2020. – Vol. 32, № 4. – P. 395–402.

191. Thurnheer, T. Subgingival biofilms as etiological factors of periodontal disease / T. Thurnheer, K. Bao, G. N. Belibasakis // Pathogenesis of periodontal diseases / edited by N. Bostanci, G. Belibasakis. – Switzerland : Springer, 2018. – P. 21–29.

192. Tsuda, H. Raman spectroscopy in dental research: a short review of recent studies / H. Tsuda, J. Arends // Advances in dental research. – 1997. – Vol. 11, № 4. – P. 537–547.

193. Use of Raman spectroscopy for assessment of changes in enamel and dentin composition after in-office whitening / O. O. Frolov, P. E. Timchenko, E. V. Timchenko [et al.] // Journal of Optical Technology. – 2023. – Vol. 90, No. 6. – P. 349. – DOI 10.1364/jot.90.000349. – EDN NOQATZ.

194. Xu, H. Innocent until proven guilty: mechanisms and roles of Streptococcus-Candida interactions in oral health and disease / H. Xu, H. F. Jenkinson, A. Dongari-Bagtzoglou // Molecular oral microbiology. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 99–116.

195. Yuce, M. Comparison of marginal and internal adaptation of heat-pressed and CAD/CAM porcelain laminate veneers and a 2-year follow-up / M. Yuce, M. Ulusoy, A. G. Turk // Journal of prosthodontics: official journal of the American College of Prosthodontists. – 2019. – Vol. 28, № 5. – P. 504–510.