

На правах рукописи

Бажутова Ирина Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ КЛИНИКО-
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ К ДЕНТАЛЬНОЙ
ИМПЛАНТАЦИИ**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)
1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Самара – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Трунин Дмитрий Александрович

доктор медицинских наук, доцент

Лямин Артем Викторович

Официальные оппоненты:

Иванов Сергей Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра челюстно-лицевой хирургии, заведующий

Мандра Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, профессор

Червинец Юлия Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, заведующий

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Степанов Григорий Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На протяжении всей жизни практически каждый человек сталкивается с заболеваниями зубочелюстной системы как одной из наиболее часто подверженных патологическим процессам систем макроорганизма (Самусенков В.О., 2022). В структуре стоматологических заболеваний стабильно высокие показатели частоты встречаемости имеют нозологии, связанные с поражением тканей пародонта, и данная тенденция не имеет предпосылок к снижению (Олейник Е.А. с соавт., 2022; Беленова И.А. с соавт., 2022).

Если в 2019 году, по данным проведенного эпидемиологического обследования населения России, признаки поражения тканей пародонта были выявлены у 25% обследованных в возрастной группе 35-44 года, а у лиц 65 лет и старше распространенность воспалительных заболеваний пародонта составила 89% (Кузьмина Э.М. с соавт., 2019), то уже в 2024 году, по данным других авторов, показатель распространенности заболеваний пародонта среди пожилого населения стремится к 100% (Блашкова Ю.В. с соавт., 2024; Слажнева Е.С. с соавт., 2022).

Фундаментальные исследования позволили систематизировать концепции этиологии и патогенеза хронического генерализованного пародонтита (ХГП) (Цепов Л.М. с соавт., 2019). Процесс возникает под кумулятивным влиянием общих и местных факторов экзогенного (зубная бляшка, аномалии прикрепления мягких тканей полости рта, нависающие края пломб и реставраций, дефекты ортопедических конструкций, патологическая миграция и смещение зубов, нарушение окклюзии) и эндогенного характеров (изменения иммунологического, и гормонального статусов, патология внутренних органов и т.п.) и является по сути мультифакторным заболеванием. В том числе заболевание может быть обусловлено генетической предрасположенностью. При ХГП происходит инфекционно-индуцированное иммунное повреждение пародонтального комплекса, возникающее как результат нарушения существующего баланса между факторами агрессии (пародонтопатогенами) и факторами защиты полости рта, пародонтального комплекса и собственно всего организма. Заболевание начинается с поражения десны с последующим вовлечением в патологический процесс остальных структур пародонта. В большинстве случаев протекает волнообразно, с переменной частотой обострений и различной длительностью периодов ремиссии, но практически всегда прогрессирует, приводя без соответствующего эффективного лечения к разрушению опорных тканей зуба, резорбции костной ткани альвеолярного отростка/части, и, в конечном итоге, утрате зубов (Цепов Л.М. с соавт., 2019). Развитие дефектов и деформаций зубных рядов, нарушение жевательной функции, потеря многих зубов, имеют необратимые последствия в жизни заболевших людей различного возраста (Самусенков В.О., 2022).

Основным этиологическим фактором в развитии деструктивных процессов в пародонте является микробиота поддесневого пространства, включающая значительное число условно-патогенных и комменсальных видов микроорганизмов. Консорциумы микроорганизмов образуют многокомпонентные биопленки, которые также принимают активное участие в развитии патологических процессов и обеспечивают высокоэффективную коммуникацию между отдельными клетками бактерий внутри вида и межвидовые связи. Биопленки выполняют важнейшую функцию выживания популяции в постоянно меняющихся условиях полости рта и защищают микроорганизмы от специфических и неспецифических факторов защиты, антибактериальных препаратов и других микроорганизмов (Тамарова Э.Р. с соавт., 2020).

Ключевыми пародонтопатогенами являются виды *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*. Дополнительно в качестве микроорганизмов, участвующих в патологических процессах в полости рта, выделяют различные представители рода *Streptococcus* (*S.mutans*, *S.milleri*, *S.mitis*, *S.oralis*, *S.downei*, *S.sobrinus*, *S.sanguis*) (Тунева Н.А. с соавт., 2021).

В конце XX века на всемирном конгрессе по периодонтологии эти микроорганизмы были определены как пародонтальные патогены, которые в зависимости от степени патогенности и воздействия на ткани делятся на различные комплексы. Именно с их размножением и инвазией в тканевые структуры пародонта связывают комплекс патологических изменений при наиболее распространенных формах патологии.

В то же время следует учитывать, что основное определение и разделение возбудителей пародонтита на комплексы было произведено более 20 лет назад, когда методы выделения и идентификации близкородственных видов микроорганизмов были ограничены. В связи с этим имеются противоречивые данные о роли одних и недостаточно информации о роли других микроорганизмов, имеющих значительное филогенетическое родство с известными патогенами. Появление современных методов культивирования и идентификации микроорганизмов во многом позволяет решить проблемы, связанные с определением «новых» этиологических агентов, клиническое значение которых в развитии заболеваний пародонта недостаточно изучено (Кипарисов Ю.С. и соавт., 2024; Царев В.Н. и соавт., 2024).

В настоящее время количество видов бактерий на поверхности зубов и слизистой оболочки полости рта, формирующих микробиоценоз, превышает 700, из которых более половины не поддаются культивированию, поэтому данные о количественных соотношениях бактерий практически отсутствуют. Последнее обусловлено недостаточной информативностью применяемых на современном этапе классических микробиологических

методов, не позволяющих выявлять весь спектр анаэробных, микроаэрофильных и трудно культивируемых бактерий (Николаев А.И. с соавт., 2019; Тамарова Э.Р. с соавт., 2020). Значение других микроорганизмов, выявленных у пациентов с ХГП, остается не до конца изученным. При этом часть данной микробиоты может участвовать в развитии мукозита и периимплантита, что актуализирует разработку персонализированного подхода к прогнозированию течения ХГП для снижения риска развития воспаления тканей вокруг имплантатов.

Существуют сложности и в клинической, и в рентгенологической диагностике, что в совокупности с бессимптомным течением начала заболевания нередко приводит к выявлению пародонтита при констатации очага уже необратимой деструкции. Разработка методов диагностики для заболевания остается крайне актуальным вопросом современной стоматологии (Тамарова Э.Р. с соавт., 2020).

Основным из осложнений хронического пародонтита является потеря зубов. Заболевания пародонта являются наиболее частой причиной утраты зубов даже при регулярной поддерживающей терапии (Kawahara H. et al., 2020). При этом, по данным литературы, использование съемных ортопедических конструкций существенно меняет жевательную функцию и влияет на общее состояние здоровья и качество жизни пациентов. Существует множество наблюдений успешного использования дентальных имплантатов при ортопедическом лечении пациентов с ХГП в анамнезе. Большинство исследователей сходятся во мнении о наиболее высоком риске развития периимплантита в таком случае. Часть характерной для хронического пародонтита микробиоты может участвовать в развитии мукозита и периимплантита, и если влияние признанных пародонтогенов на возникновение периимплантита постоянно исследуется, то роль остальной микробиоты остается не изученной (Корнеева М.В. с соавт., 2024; Ушницкий И.Д. с соавт., 2024; Ремизова А.А, с соавт., 2024; Tavelli L. et al., 2020; Dhingra K. et al., 2022).

При подготовке пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации важнейшими моментами является достижение стабильной ремиссии, оценка рисков и прогнозирование результатов. Вопрос построения долгосрочных прогнозов в стоматологии остается сложным и малоприменимым в практике. Учитывая постепенное движение в эру персонализированной медицины, увеличивается необходимость в разработке моделей прогнозирования различных заболеваний. В случае с заболеваниями пародонта важно учитывать активность течения процесса, вероятность потери зубов, возможность применения дентальных имплантатов, прогнозирование риска мукозита и периимплантита. В литературе практически не описана корреляционная связь риска периимплантита с клиническими признаками пародонтита, обладающего большой вариабельностью течения, что необходимо

для разработки персонифицированного подхода к прогнозированию течения ХГП при оценке рисков планирования дентальной имплантации (Dzobo K. et al., 2020; Rahim-Wöstefeld S. et al., 2022; Mohammad-Rahimi H. et al., 2022; Surlari Z. et al., 2023).

Ранее созданные прогностические модели развития течения и исходов пародонтита имеют невысокую воспроизводимость и небольшое количество успешных случаев построения прогнозов, низко чувствительны и отличаются неудовлетворительными характеристиками свойств обобщаемости. Отдельную проблему представляет собой работа с небольшими выборками, которые априори обладают невысоким уровнем доказательности. Системы, созданные искусственным интеллектом, часто составляются разработчиками без медицинской подготовки, что приводит к проблемам при их применении в медицине, где результат полностью зависит от навыков специалиста и непосредственного контакта пациента с врачом. Таким образом, следующим приоритетным шагом видится разработка моделей, объединяющих возможности искусственного интеллекта и результаты взаимодействия доктора и пациента. Такие модели смогут обеспечить и корректное получение, дифференциацию, распределение и анализ данных и сохранить человеческий аспект клинической помощи, что в конечном итоге повысит предсказуемость процесса, качество лечения и позволит улучшить качество жизни пациентов с хроническим пародонтитом (Lee J. H. Et al., 2020; Hasuike A. et al., 2022; Saydzai S., 2022).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проблема персонифицированной подготовки к дентальной имплантации пациентов с хроническим пародонтитом является актуальной и по данным литературы не имеет единого решения. Междисциплинарный подход, основанный на клинико-микробиологической диагностике заболеваний полости рта чаще основывается на отдельных клинических симптомах и выделении ключевых пародонтопатогенных микроорганизмов и не включает в себя новые методы исследований. Недостаточно представлены данные о взаимосвязи клинической картины и состава микробиоты пародонтальных карманов, что и обосновало цель и задачи проведения исследования.

Цель исследования

Оптимизация персонифицированной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации путем разработки нового подхода, основанного на результатах клинико-микробиологической диагностики и оценки эффективности консервативных методов терапии с учетом биологического разнообразия и симбиотических свойств микробиоты пародонтальных карманов.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязь разнообразия клинических признаков хронического пародонтита и особенностей состава постоянной, добавочной и случайной микробиоты пародонтальных карманов у пациентов при подготовке к дентальной имплантации.
2. Определить особенности изменения клинических показателей, состава и разнообразия микробных сообществ пародонтальных карманов на фоне системной, местной и комбинированной терапии.
3. Разработать алгоритмы прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом на основании клинических признаков с использованием моделей машинного обучения.
4. Разработать алгоритмы прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом на основании состава микробиоты пародонтальных карманов с использованием моделей машинного обучения.
5. Определить возможность использования Рамановской спектроскопии для диагностики заболеваний пародонта, межвидовой дифференцировки и выявления факторов патогенности у отдельных представителей микробиоты пародонтальных карманов.
6. Разработать новый персонифицированный клиничко-микробиологический подход и алгоритм комплексной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации.

Научная новизна исследования

Выявлена взаимосвязь особенностей клинических проявлений и выделения отдельных представителей микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации.

Проведена оценка биологического разнообразия постоянной, добавочной и случайной микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации и определена роль представителей рода *Streptococcus* в формировании микробных сообществ.

Определена роль типа антимикробной терапии на изменение клинических показателей и состава микробных сообществ пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации.

Впервые проведено прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом на основании клинических признаков и микробиологических показателей с использованием моделей машинного обучения.

Впервые использован метод Рамановской спектроскопии для диагностики хронического пародонтита по состоянию эмали и костной ткани.

Впервые использован метод Рамановской спектроскопии для дифференциации отдельных штаммов микроорганизмов по факторам патогенности и субтипированию близкородственных видов.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследований меняют представление о роли стоматологических и микробиологических аспектов в прогнозировании риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом. Данный факт открывает предпосылки к более глубокому изучению взаимного влияния отдельных видов микроорганизмов и их ассоциаций на развитие конкретных симптомов и симптомокомплексов, характерных для хронического пародонтита. Определена роль различных вариантов антимикробной химиотерапии при подготовке к дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом на микроэкологию поддесневого пространства.

Разработаны прогностические алгоритмы развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом с использованием моделей машинного обучения, в частности модели *Decision Tree Classifier*, как на основании клинических симптомов и симптомокомплексов, так на основании особенностей клинической картины и состава микробных сообществ пародонтальных карманов (Программа ЭВМ №2025619395, Программа ЭВМ №2025619623, Программа ЭВМ №2025619820).

Разработан способ ранней диагностики хронического пародонтита по органическому и минеральному составу эмали зуба методом Рамановской спектроскопии, позволяющий улучшить результаты лечения и прогноз развития хронического пародонтита за счет своевременно проведенных профилактических мероприятий. Разработан способ диагностики хронического пародонтита по органическому и минеральному составу костной ткани методом Рамановской спектроскопии, позволяющий проводить диагностику пародонтита, оценку проведенных лечебных мероприятий и определять прогноз развития хронического пародонтита (Патент на изобретение №2837376, Патент на изобретение №2844790).

Разработанные способы определения факторов патогенности микроорганизмов, выделенных из пародонтальных карманов с помощью Рамановской спектроскопии, расширяют возможности оценки клинического значения выделения отдельных условно-патогенных микроорганизмов, а также дают возможность субтипирования бактерий рода *Streptococcus*, выделенных из пародонтальных карманов для более точной оценки их участия в патологических процессах при хроническом пародонтите (Патент на изобретение №2837281, Патент на изобретение №2842396).

Разработан и внедрен алгоритм обработки спектров костной ткани при пародонтите в программной среде IBM SPSS Statistics, который делает более доступным работу для клинициста при анализе полученных методом Рамановской спектроскопии данных (Программа ЭВМ №2024690449).

Разработан и внедрен в практику работы микробиологической лаборатории способ первичного посева отделяемого из пародонтальных карманов, который позволил улучшить диагностику заболеваний пародонта микробной этиологии путем получения в первичном посеве отделяемого из пародонтальных карманов от пациентов с пародонтитом максимального количества видов микроорганизмов (Патент на изобретение № 2794355).

Практическая значимость работы заключается в разработке способов оценки риска развития периимплантита с учетом персонифицированных клинико-микробиологических особенностей пациента с хроническим пародонтитом. Предложенный алгоритм может быть использован в работе врачей стоматологического профиля для оптимизации ведения пациентов при подготовке к дентальной имплантации. Разработанные в ходе исследования способы микробиологических исследований расширяют возможности лабораторий и позволяют врачам-медикам микробиологам получать более точные данные о биологическом разнообразии микробиоты пародонтальных карманов, оценивать свойства выделенных микроорганизмов и принимать совместно с клиницистами решение о клинической значимости отдельных видов микроорганизмов как с точки зрения их роли в развитии отдельных симптомов при хроническом пародонтите, так и прогнозировании вероятности формирования воспалительных явлений вокруг дентальных имплантатов.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Тема работы, использованные материалы и методы, полученные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.1.7. Стоматология, а именно пункту 2 – изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта; пункту 7 – изучение проблем профилактики, диагностики и лечения патологических состояний зубочелюстного аппарата с использованием зубных, челюстных, лицевых и имплантационных протезов для восстановления нарушенной функции жевания, а также эстетических норм лица; 8 – экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний; 10 – разработка цифровых технологий в стоматологии; а также паспорту специальности 1.5.1. Микробиология, а именно пункту 3 – биологическое разнообразие микроорганизмов, включая разнообразие типов энергетического обмена и источников углерода; 11 – геномный и метагеномный анализ микроорганизмов и их сообществ; 12 – патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности

и патогенности; 13 – симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных.

Положения, выносимые на защиту

1. Взаимосвязь отдельных клинических проявлений хронического пародонтита с выделением представителей микробиоты пародонтальных карманов характеризуется разнонаправленностью зависимостей как с представителями пародонтопатогенной, так и нормальной микробиоты.

2. Клинико-микробиологические показатели течения хронического пародонтита при подготовке пациентов к дентальной имплантации характеризуются низкой эффективностью местной терапии в отношении основных возбудителей переимплантитов. Применение комбинированной терапии с использованием кларитромицина сопровождается наименьшим экологическим ущербом для микробиоты поддесневого пространства и максимальным эффектом в отношении отдельных представителей классических пародонтопатогенов. При этом во всех группах пациентов получены приемлемые результаты по клинической эффективности.

3. Методы машинного обучения на модели *Decision Tree Classifier* позволяют разрабатывать алгоритмы прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации на основании отдельных клинических и микробиологических предикторов и могут быть включены в клинические протоколы диагностики и профилактики заболевания. Построенные модели обладают высокой диагностической ценностью и могут использоваться для дальнейших исследований в области машинного обучения и стоматологии.

4. Рамановская спектроскопия может быть использована как дополнительный метод диагностики хронического пародонтита по микро- и макроэлементному составу твердых тканей зуба и костной ткани челюстей, а также в качестве метода определения факторов патогенности и видового субтипирования для отдельных представителей постоянной и добавочной микробиоты пародонтальных карманов.

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические результаты исследования внедрены в учебно-образовательный процесс в виде раздела учебника «Терапевтическая стоматология» / Д.А. Трунин, М.А. Постников, С.Е. Чигарина [и др.]. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2023. С.454-478; на кафедру стоматологии ИПО, кафедру медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара). В научно-исследовательскую работу и учебный процесс кафедры «Стоматология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, работу Стоматологической клиники Факультета стоматологии ФГБОУ

ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России. В лечебно-профилактическую деятельность врачей-стоматологов Автономного учреждения здравоохранения Республиканская стоматологическая поликлиника (г. Уфа); работу ГАУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская стоматологическая поликлиника» (г. Саранск); ГАУЗ Пензенской области «Пензенская стоматологическая поликлиника» (г. Пенза); работу ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская стоматологическая поликлиника №3» (г. Тольятти), ООО «Центр восстановительной стоматологии» (г. Самара). В практическую работу клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара).

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие авторов

Высокие показатели достоверности полученных результатов, выводы и предложенные практические рекомендации основаны на статистически обоснованном количестве наблюдений, структурном подходе к выполнению исследований с разработкой собственной концепции, доказательности предложенной гипотезы, благодаря применению комплекса современных клинических, рентгенологических, дополнительных диагностических, лабораторных методов исследования, статистической обработке полученных данных с использованием пакета прикладных компьютерных программ (ООО "Статтех", Россия).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: клинического экспериментального, лабораторного, разработке методов использования искусственного интеллекта.

Планирование научной работы, определение концепции, выбор методологии диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами: заведующим кафедрой стоматологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н., профессором Д. А. Труниным и профессором кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н., доцентом А. В. Ляминым.

Анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертационного исследования, проведение клинических исследований, сбор и транспортировка биологического материала, лечение хронического пародонтита на этапе подготовки пациентов к дентальной имплантации, анализ микробиологических результатов исследований, оценка биологического разнообразия и динамического изменения выделенной микробиоты, подготовка баз данных для построения деревьев решений и статистическая обработка полученных данных, составление и оформление текста научной работы, разработка практических рекомендаций выполнены автором лично.

Оценка и интерпретация молекулярно-генетических исследований проводились при участии: заведующего лабораторией метагеномики человека Научно-образовательного

профессионального центра Генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, А. С. Сустретова и заведующего лабораторией генетических методов в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра Генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, к.б.н. А. М. Ковалёва.

Исследование, оценка и интерпретация данных экспериментального исследования применения Рамановской спектроскопии у больных хроническим пародонтитом проводились совместно с заместителем научного руководителя межвузовской лаборатории «Тканевая инженерия», к.ф.-м.н., доцентом Е. В.Тимченко, кафедра биохимии, биотехнологии и биоинженерии, и к.ф.-м.н., доцентом П. Е. Тимченко, кафедра лазерных биотехнических систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королёва».

Разработка машинного обучения, анализ полученных данных, построение и оценка прогностических моделей проводилась совместно с сотрудниками отдела образовательных технологий и методической работы Научно-образовательного профессионального центра Генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, начальник отдела к.м.н., доцент, Т. Р. Никитина.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, в том числе 17 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, в том числе 14 работ категории К1-К2 и журналах, включенных в международные базы данных. Получено 5 патентов РФ на изобретение, 6 свидетельств о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Связь темы диссертационного исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Этиология, патогенез, эпидемиология, особенности клинического течения стоматологических заболеваний. Профилактика, диагностика, разработка методов лечения и реабилитации». Номер государственной регистрации темы: 121051700039-5.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и апробированы на следующих научных форумах:

VIII Международная научно-практическая конференция «Стоматология славянских государств», г. Белгород, 2015 г.; Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы стоматологии на уровне первичной медико-санитарной помощи», г. Душанбе, Таджикистан, 2016 г.; Конгресс «Актуальные вопросы дентальной имплантации и челюстно-лицевой

хирургии», г. Самара, 2019 г.; Конференция «Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и на транспорте», г. Новороссийск, 2020 г.; Конференция «International conference physica», г. Санкт-Петербург, 2021 г.; XXIX Международная конференция «Лазерно-информационные технологии», г. Новороссийск, 2021 года; XXX Международная научная конференция «Информационные технологии 2022», г. Новороссийск, 2022 г.; Конференция «Информационные технологии и нанотехнологии», г. Самара, 2023 г.; XXXI Международная научная конференция «Лазерно-информационные технологии – 2023», г. Новороссийск, 2023 г.; Конференция «Advanced laser technologies – 2023», г. Самара, 2023 г.; XIII Международная конференция по фотонике и информационной оптике, г. Москва, 2024 г.; XXXVII Всероссийский форум с международным участием «Стоматология XXI века», г. Самара, 2023 г.; I Российский конгресс по медицинской микробиологии и инфектологии, г. Москва, 2023 г.; XXXII Международная научная конференция «Лазерно-информационные технологии», г. Новороссийск, 2024 г.; IX Всероссийская конференция по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVIII Кашкинские чтения), г. Санкт-Петербург, 2025 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 380 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 360 источников, из них 128 отечественных и 232 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 51 таблицей и 106 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения цели и задач диссертационной работы в период с 2017 по 2024 годы было проведено клинико-микробиологическое обследование 706 пациентов стоматологического профиля с заболеваниями пародонта. На начальном этапе в исследование включили 417 человек, 92 пациента выбыло в процессе исследования. Окончательную интерпретацию результатов и их анализ проводили по данным 325 пациентов, включенных в исследование (139 мужчин и 186 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет с верифицированным диагнозом хронический генерализованный пародонтит.

При проведении исследований соблюдались этические принципы, принятые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 edit.). План исследования был одобрен Комитетом по

биоэтике при Самарском государственном медицинском университете 29.03.2017, выписка из протокола № 182.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, сплошное, сравнительное. Метод выборки: сплошной по мере обращаемости. Метод рандомизации: рандомизацию проводили методом конвертов.

Критерии включения: возраст от 40 до 75 лет, отсутствие соматических заболеваний в стадии декомпенсации, частичное отсутствие зубов, планируемое ортопедическое лечение с использованием метода дентальной имплантации.

Критерии невключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации; сахарный диабет; полное отсутствие зубов обеих челюстей; пациенты, планирующие ортопедическое лечение без применения дентальных имплантатов; беременность, послеродовой период; антибиотикотерапия в анамнезе менее чем за 3 месяца до исследования.

Критерии исключения: отказ от продолжения участия в исследовании; несоблюдение рекомендаций; переход хронических заболеваний в стадию декомпенсации; некомплаентные пациенты.

1. Этап.

Проведение клинического, рентгенологического, микробиологического обследования культурным и ПЦР-методами. Исследуемые лица были разделены на три группы методом рандомизационных конвертов.

На первом этапе проводили базовую антибактериальную противовоспалительную терапию:

В 1-й группе (109 человек) назначали амоксициллин 500 мг + метронидазол 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Во 2-й группе (105 человек) назначали внутрь кларитромицин 500 мг (250мг) 2 раза в сутки 7 дней. Дополнительно пациентам второй группы изготавливали индивидуальные капли с помощью вакуумформера «Easy-Vac EV2-3A» («MEDES», Южная Корея) и назначали стоматологический гель Метрогил-Дента (Рег. Номер П N015982/01. 1 грамм содержит: Метронидазола бензоат 16,0 мг, Хлоргексидина диглюконат 20% раствор 2,5 мг Юник Фармасьютикал Лабораториз (отделение фирмы Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.), Индия) два раза в день на 10 дней. Препарат вносят внутрь капли и надевают на зубные ряды на 30 минут два раза в день на 10 дней.

Пациенты 3 группы сравнения (111 человек) получали только местное лечение стоматологическим гелем Метрогил-Дента (Рег. Номер П N015982/01. 1 грамм содержит: Метронидазола бензоат 16,0 мг, Хлоргексидина диглюконат 20% раствор 2,5 мг Юник Фармасьютикал Лабораториз (отделение фирмы Дж. Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.),

Индия) два раза в день на 10 дней в индивидуальных капшах, изготовленных с помощью вакуумформера «Easy-Vac EV2-3A» («MEDES», Южная Корея).

В течение периода наблюдения до следующего этапа исследования при необходимости корректировали состояние гигиены полости рта.

2. Этап.

Повторное обследование проводили через 1 месяц. В рамках второго этапа проводились клиническое и микробиологическое исследование культурным, ПЦР-методом и методом NGS-секвенирования. Подготовка к имплантации по индивидуальным персонализированным схемам.

3. Этап. Клинико-экспериментальное исследование.

1. Оценка возможностей Рамановской спектроскопии как дополнительного метода при диагностике пародонтита. Исследовано 184 образца.

1.1. Эмаль 56 удаленных зубов. 28 зубов удалены по поводу пародонтита, 28 зубов удалены по ортодонтическим показаниям.

1.2. Изучены твердые ткани (эмаль, дентин, цемент) 62 удаленных зубов. 35 зубов удалены по поводу пародонтита. 27 зубов удалены по ортодонтическим показаниям.

1.3. Изучено 66 образцов костной ткани. 40 образцов получено из зоны зубов с пародонтитом. 26 образцов в зоне зубов с интактным пародонтом.

2. Рамановская спектроскопия как дополнительный метод оценки свойств микроорганизмов, выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом

2.1. Исследование 12 штаммов *S. epidermidis*. I группа – образцы без гемолитической активности (28 спектров), II – образцы с гемолитической активностью (27 спектров).

2.2. Определение возможности дифференциации *Streptococcus pneumoniae* (45 спектров), *Streptococcus mitis* (56 спектров) и *Streptococcus oralis* (60 спектров).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование были включены 325 пациентов (139 мужчин и 186 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет с верифицированным диагнозом хронический генерализованный пародонтит (код K05.31 по МКБ 10). Пациенты были направлены стоматологами смежных специальностей для подготовки к дентальной имплантации. Диагноз ставили согласно классификации заболеваний пародонта, принятой на заседании президиума секции пародонтологии Российской Академии Стоматологии (2001), в соответствии с клиническими рекомендациями по результатам комплексного клинико-лабораторного и рентгенологического обследования.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

При первичном осмотре выявляли жалобы, собирали анамнез, определяли длительность и особенности течения заболевания, характер и методы проводимого ранее лечения.

При обследовании полости рта оценивали состояние слизистой оболочки, архитектонику мягких тканей, уровень прикрепления и длину щечно-альвеолярных тяжей и уздечек губ, языка, глубину преддверия. Выявляли кариес и его осложнения, некариозные поражения определяли состояние имеющихся пломб, реставраций и контактных пунктов. Выявляли эндопародонтальные поражения, гиперестезию шеек и корней зубов.

Определяли характер окклюзионных взаимоотношений и дефекты зубных рядов, выявляли зубочелюстные аномалии, смещение и патологическую миграцию зубов. Оценивали состояние ортопедических конструкций. При наличии дентальных имплантатов оценивали состояние окружающих тканей и ортопедических конструкций на имплантатах. Выявляли наличие мукозита и периимплантита.

Обследование тканей пародонта включало в себя осмотр и зондирование десны, определение цвета и четкости контура, изучение состояния межзубных сосочков. Измеряли глубину пародонтальных карманов, выявляли наличие и характер экссудата, определяли клиническую потерю прикрепления, рецессию десны, наличие фуркационных дефектов.

Для оценки изменения состояния мягких тканей пародонта в процессе лечения использовали индекс РМА (I. Schour, M. Massler, 1947, в модификации Parma, 1960). индекс кровоточивости Мюллемана SBI (Muhlemann, 1971) в модификации Коуэлла (Cowell) 1975). Для определения патологической подвижности использовали метод оценки по шкале Миллера (Miller S. C. 1938) в модификации Флезара (Flezar et al., 1980).

Для оценки состояния и структуры костной ткани челюстей применяли рентгенологические методы исследования: ортопантомографию, внутриротовую контактную рентгенографию и конусно-лучевую компьютерную томографию. Выявляли расширение периодонтальной щели, резорбцию костных стенок альвеолы, деструкцию замыкающих пластинок межальвеолярных гребней, наличие костных карманов.

Целью начального лечения являлось достижение чистой гладкой поверхности корней и максимальное снижение бактериальной нагрузки в полости рта в целом. После проведения базовой антибактериальной противовоспалительной терапии переходили к дальнейшим лечебным мероприятиям. По показаниям проводили функциональное избирательное пришлифовывание, при сохранении подвижных зубов их шинировали с помощью стекловолокна, съемных и несъемных ортопедических конструкций, изготавливали шинирующие бюгельные протезы. Проводили санацию эндопародонтальных поражений. Зубы с обширными очагами деструкции удаляли. Проводили нехирургическую терапию периимплантита и мукозита. По показаниям проводилось ортодонтическое лечение.

Во время проведения ортопедического и ортодонтического лечения применяли озонотерапию, инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, осуществляли регулярный контроль гигиенического состояния полости рта.

При выявлении мелкого преддверия полости рта после стихания воспалительных явлений с целью устранения механической травмы и предупреждения деструктивных процессов в пародонте проводили вестибулопластику, пластику щечно-альвеолярных тяжей и уздечек.

В случае сохранения после проведения начального базового лечения инфицированных пародонтальных карманов глубиной более 5 мм при стихании воспалительных явлений проводили хирургическое лечение пародонтита. При удалении зубов и проведении регенеративных пародонтологических вмешательств с целью восстановления утраченных костных структур для заполнения костных дефектов применяли остеопластические материалы.

После проведения комплекса противовоспалительного лечения при купировании воспалительных очагов, устранении глубоких пародонтальных карманов, достижении стабильно хорошей гигиены (Ind. Green-Vermillion ≤ 1), при наличии достаточного объема костной ткани переходили к дентальной имплантации. При значительной атрофии и отсутствии возможности провести дентальную имплантацию ввиду утраты необходимых анатомических структур проводили увеличение объема костной ткани челюстей. Выполняли горизонтальную и вертикальную аугментацию альвеолярных отростков/части челюстей, синус-лифтинг.

Сбор, транспортировка и посев биоматериала осуществлялся в соответствии с авторской методикой (Патент на изобретение РФ № 2794355 «Способ первичного посева отделяемого из пародонтальных карманов»).

Культивирование в аэробных условиях осуществлялось в обычной атмосфере, при температуре 36°C в течение 120 часов. Культивирование в микроаэрофильных условиях осуществлялось в атмосфере с 4-6% CO₂, при температуре 36°C в течение 120 часов. Культивирование в анаэробных условиях при помощи анаэробной станции Vacutron 300-2 (Sheldon Manufacturing Inc., США), при температуре 36°C в течение 120 часов.

Идентификация выросших микроорганизмов проводилась с использованием методики MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе «MicroflexLT» (Bruker, Германия). Использовался метод прямого нанесения и идентификации и расширенного прямого нанесения с добавлением муравьиной кислоты. Полученные при идентификации белковые спектры сравнивались с стандартной библиотекой спектров Bruker Daltonik GmbH. Масс-спектры анализировались с помощью программного обеспечения flexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия) и алгоритма детекции пиков Centroid. Вычисления базовой линии проводилось методом TopHat, сглаживание спектров реализовывали по алгоритму SavitzkyGolay с массой 5 m/z за один цикл. Оценка достоверности идентификации проводилась в автоматическом режиме с использованием

программного обеспечения MALDI Biotyper RTC согласно уровню коэффициента совпадения (Score) от 0 до 3. При этом уровень 0,000-1,699 расценивали как результат низко достоверной идентификации, уровень 1,700-1,999 – идентификации до рода; высоко достоверная идентификация до вида принималась при значениях Score 2,000-2,999.

Для полученных при идентификации микроорганизмов рассчитывался коэффициент постоянства *S*, для оценки долевого участия конкретного микроорганизма в структуре микробиоты. К постоянной микробиоте относились микроорганизмы, выделенные более чем в 50% случаях. К добавочной микробиоте относились микроорганизмы, выделенные в пределах 25-50%. Микроорганизмы, выделенные менее чем в 25% случаях, относились к транзитной микробиоте.

Для идентификации организмов в образцах была использована методика метагеномного секвенирования переменных участков V3-V4 гена 16S субъединицы рРНК. Использована методика ПЦР-обогащения целевых участков V3-V4. Для этого к выделенной из образцов ДНК в концентрации 5 нг/мкл в ТЕ-буфере (1 мМ трис-НСl, рН=7,5; 1 мМ ЭДТА) добавили прямые и обратные последовательности праймеров: прямой праймер 5'-TCGTCCGCGCAGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3' и обратный праймер 5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3' (Евроген, Россия). Для проведения ПЦР использовали Phanta Flash 2x (Vazyme, Китай). Амплификацию проводили на CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей программе: 95°C – 3 минуты; 95°C – 30 секунд, 55°C – 30 секунд, 72°C – 30 секунд (30 циклов); 72°C – 5 минут. Для очистки продуктов ПЦР использовали набор Magpure beads (Raissol BioTM, Россия) согласно инструкции производителя.

Далее проводили индексную ПЦР с использованием Nextera index kit (Illumina, США) и реакционной смеси Phanta Flash 2x (Vazyme, Китай). Программа амплификации: 95°C – 3 минуты; 95°C – 30 секунд, 55°C – 30 секунд, 72°C – 30 секунд (8 циклов); 72°C – 5 минут. После индексной ПЦР провели повторную очистку продуктов при помощи набора Magpure beads (Raissol BioTM, Россия).

Секвенирование проводили на MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v2 (Illumina, США), режим секвенирования – 2x150 п.о. Полученные FastQ файлы прошли процедуру контроля качества с показателем Q30 выше 80. Сортировка прочтений, идентификация микроорганизмов и последующая биоинформатическая обработка производилась с помощью инструмента MOTHUR 1.31. После идентификации были исключены химерные прочтения, подсчитано общее количество и процентное соотношение микроорганизмов в пробах.

Для каждого пациента были рассчитаны индексы разнообразия: индекс Шеннона, индекс Симпсона, индекс Richness.

Для исследования синергических связей между бактериями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Исходя из установленных синергических связей, для деления на группы применялся метод построения дендрограммы по Уорду (Ward's method). При данном методе используются центроиды – расстояния между центрами кластеров. На каждом шаге объединяются два кластера, которые приводят к минимальному увеличению общей суммы квадратов отклонений внутри кластеров. После нахождения кластеров с минимальными отклонениями строится дендрограмма. Дендрограмма строится сверху вниз, а каждый узел соответствует объединению пациентов в кластеры. Чем выше узел, тем больше различие между объединяемыми кластерами.

Для выбора правильного количества кластеров использовалось правило локтя – WCSS. Правило локтя основано на анализе зависимости суммы квадратов внутрикластерных расстояний. В данном случае деление выборки происходит на 3 кластера, увеличение количества кластеров не дает значимых результатов.

Для формирования кластеров была взята выборка из 30 пациентов, что является минимальным количеством для формирования устойчивых кластеров. Метод Уорда стремится минимизировать сумму квадратов отклонений внутри кластеров, что делает его подходящим для создания компактных однородных кластеров, при этом метод устойчив к выбросам. Устойчивость кластеров проверялась методом многократной перевыборки данных и подсчета повторяющихся кластеров, который показал положительные устойчивые результаты.

Образцы содержимого пародонтальных карманов собирали с помощью стерильных зонд-тампонов с транспортной средой Эймса (ООО «Минимед», Россия). Затем зонды переносили в пробирки типа эппендорф на 1,5 мл (Axugen, США), содержащие ТЕ-буфер (1 мМ трис-НСl, рН=7,5; 1 мМ ЭДТА).

Выделение тотальной ДНК проводили с использованием набора «РИБО-преп» фирмы «АмплиСенс» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

С целью выявления и идентификации пародонтопатогенов использовали качественную оценку ДНК, выделенной из клинических образцов, методом ПЦР с использованием видоспецифичных праймеров, позволяющих получить целевой фрагмент с электрофоретической детекцией продуктов амплификации ДНК.

Для анализа данных и построения моделей машинного обучения использовалась программа *Visual Studio Code*, версия 1.97, язык программирования – *Python*, версия 3.10. Датасет представлен в формате *xlsx*, строками которого являются данные о пациентах, столбцами –

клинические симптомы, информация о наличии имплантатов и микроорганизмы, выделенные из пародонтальных карманов пациентов. Все признаки являются категориальными, представляют собой наличие и отсутствие каждого (1 и 0). Целевым признаком для построения моделей машинного обучения был выбран периимплантит.

Данные были загружены и переформатированы в файл с расширением *csv* и обработаны с использованием языка программирования *Python*. Предварительная обработка данных состояла из проверки наличия некорректных записей, проверки пропущенных значений, сокращения датасета и разделения данных на тренировочную и тестовую выборки. Некорректные записи и пропущенные значения обнаружены не были.

Изначальный датасет содержит данные о 325 пациентах. Все пациенты были разделены на 3 группы: группа А – отсутствие имплантатов и, соответственно, отсутствие периимплантита; группа В – наличие имплантатов и отсутствие периимплантита; группа С – наличие имплантатов и периимплантита. Данные были разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80:20 с использованием метода *train_test_split*. Обучающая выборка использовалась для настройки модели, тестовая – для оценки ее производительности. Количество данных по пациентам с периимплантитом и без периимплантита делилось в равной степени по обеим выборкам. Для обучения моделей по 2 и 3 группам использовалось 94 строки, для тестирования модели – 24 строки. Для обучения моделей по всем группам использовалось 142 строки, для тестирования модели – 35 строк.

Для классификации использовалась модель *DecisionTreeClassifier*, основанная на дереве решений.

Дерево решений – это алгоритм машинного обучения, который представляет процесс принятия решений в виде иерархической структуры узлов. Каждый узел в дереве выполняет проверку определенного условия и направляет данные в одно из своих поддеревьев, пока не будет достигнут конечный результат, представляющий собой листовой узел.

Построение дерева решений происходит путем рекурсивного разбиения данных на основе определенных критериев. Рекурсивное разбиение данных — это процесс повторяющегося деления набора данных на подгруппы на основе оптимальных признаков, пока не будет достигнуто одно из условий останова. Процесс начинается с корневого узла и продолжается до выполнения условий останова.

Важность признаков в Дереве решений определяется тем, насколько сильно каждый признак помогает разделять данные. Чем чаще и успешнее признак используется для разбиения, тем выше его важность. Вначале на основании набор всех данных алгоритм определяет лучший признак, который позволяет максимально разделить классы. Этот признак становится первым узлом (корнем). При разбиении данных измеряется, насколько уменьшилась неопределённость

классов после разделения. Чем сильнее происходит уменьшение неопределенности, тем полезнее признак. Если признак много раз использовался при построении Дерева решений и давал хорошие разбиения, его вклад в важность увеличивается. Если признак редко использовался или давал слабые разбиения, его вклад будет меньше. После расчёта для каждого признака его значение приводят к процентному выражению (сумма всех важностей = 100%).

Рамановская спектроскопия была реализована с помощью экспериментального стенда, состоящего из диодного лазера LML-785.0RB-04, специального оптического Рамановского модуля PBL-785, спектрографа SharmrockSR-303i, цифровой охлаждаемой камеры ANDORDV-420A-OE (AndorTechnologyLtd., Великобритания) и компьютера.

В работе использовался лазер с управляемой мощностью до 500 мВт и длиной волны 785 нм. Выбор указанной длины волны обусловлен низким уровнем автофлуоресценции, что является актуальным при изучении объектов биологического происхождения. Разрешение спектрографа составляет 0,15 нм и имеет низкий уровень шумов. Диапазон работы спектрографа составляет от 180 до 1200 нм и имеет погрешность регистрации ± 0.2 нм. Управление спектрографа осуществляется с помощью специализированного программного обеспечения.

Обработка Рамановских спектров проводилась в специализированном программном пакете WolframMathematica 10 (WolframResearch, США). В Рамановской спектроскопии принято работать с волновыми числами [см^{-1}] вместо длины волны [нм].

Все спектры Рамановского рассеяния регистрировались в диапазоне 780–1020 нм в виде двух столбцов (первый столбец - длина волны, второй столбец - интенсивность сигнала в относительных цифровых единицах).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Накопление и обработку полученных в ходе исследования данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2016.

Корреляционный анализ данных был выполнен при помощи программы R Statistical Software (v4.4.1; R Core Team 2024). Были использованы следующие статистические инструменты: psych (William Revelle (2024). psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research. Northwestern University, Evanston, Illinois. R версия пакета 2.4.12 (<https://CRAN.R-project.org/package=psych>;) и readxl (Wickham H, Bryan J (2025). readxl: Read Excel Files. R версия пакета 1.4.5 (<https://github.com/tidyverse/readxl>, <https://readxl.tidyverse.org>).

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения первой задачи было проведено клиническое, рентгенологическое и микробиологическое обследование 325 пациентов, из них 186 женщин и 139 мужчин от 40 до 75 лет с верифицированным диагнозом хронический генерализованный пародонтит. Все пациенты

находились в процессе подготовки к дентальной имплантации, при этом у 154 пациентов уже имелись ранее установленные дентальные имплантаты.

В результате анализа распространенности клинических признаков было выявлено значительное их разнообразие, что характеризует хронический пародонтит как многокомпонентный патологический процесс, требующий более глубокого изучения процессов формирования воспаления. Наиболее распространенные у пациентов, включенных в исследование, признаки представлены на рисунках 2 и 3.

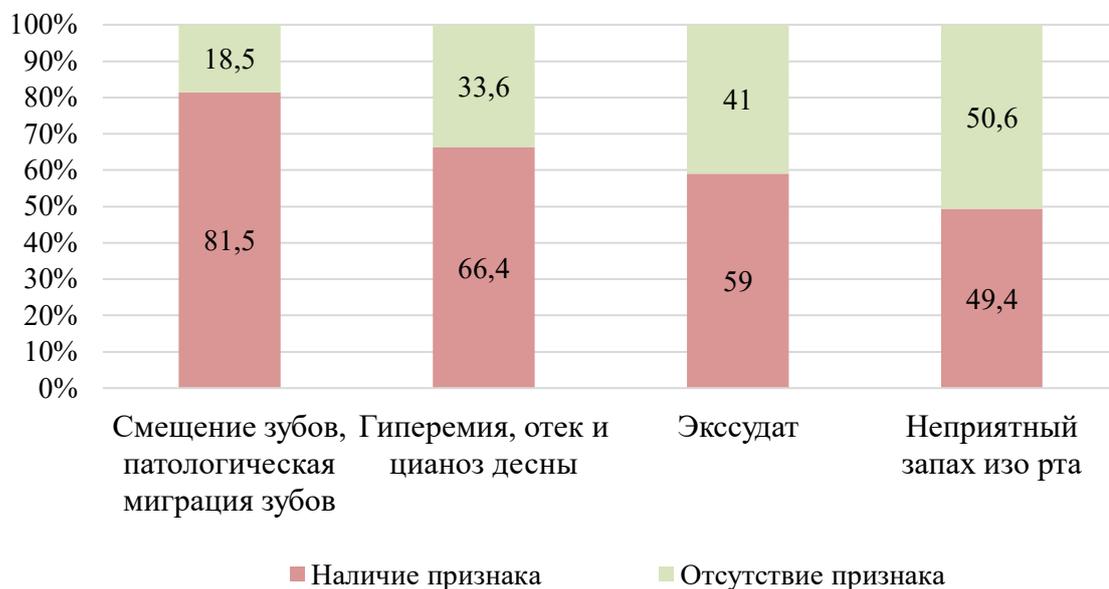


Рисунок 2 – Клинические признаки хронического пародонтита у пациентов до лечения в %

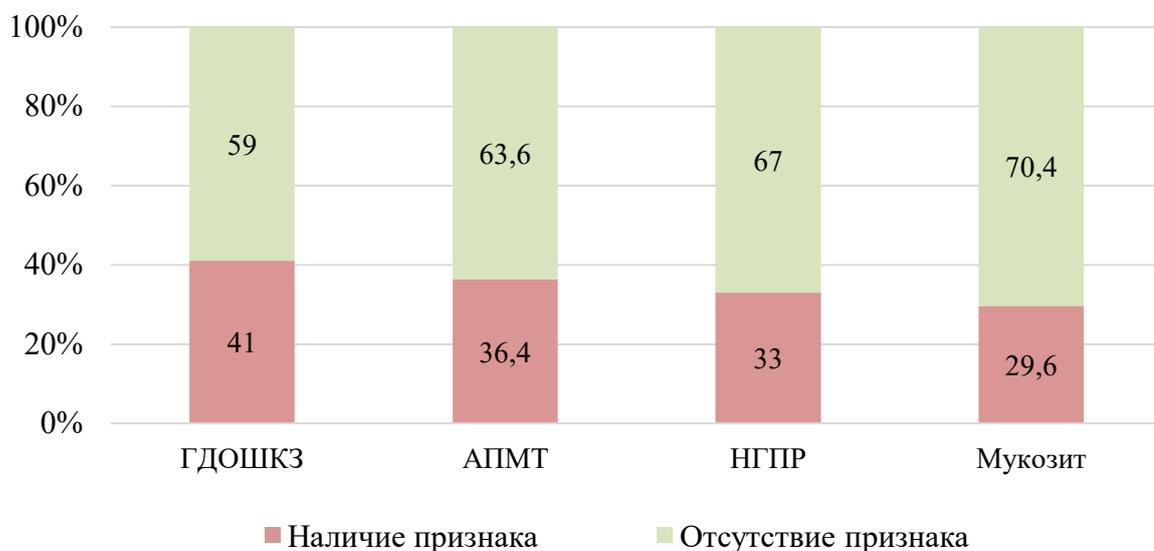


Рисунок 3 – Клинические признаки у пациентов до лечения в % (ГДОШКЗ – гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов, АПМТ – аномальное прикрепление мягких тканей, НГПР – неудовлетворительная гигиена полости рта)

Периимплантит был выявлен у 18,6 пациентов, нависающие края коронок и реставраций – у 16,4%, фуркационный дефект альвеолярной кости – у 8,3%, эндодонтальные поражения – у 4,0% пациентов. В процессе проведения исследования была выявлена взаимосвязь разнообразия клинических признаков хронического пародонтита и особенностей состава постоянной, добавочной и случайной микробиоты пародонтальных карманов.

При исследовании микробиоты пародонтальных карманов пациентов было выделено 198 уникальных видов микроорганизмов, относящихся к 63 родам. Наибольшее разнообразие видов оказалось представлено родом *Lactobacillus* (23 вида) и *Streptococcus* (22 вида). Дополнительно был использован метод ПЦР, которым были определены некультивируемые и труднокультивируемые микроорганизмы *T.forsythia*, *T.denticola*, *A.actinomycetemcomitans*, а также классические пародонтопатогены I и II порядков.

Среди классических пародонтопатогенов к постоянной микробиоте были отнесены только два вида: *P.gingivalis* и *F.nucleatum*, которые выделили более чем у 50% обследованных пациентов, включенных в исследование. К добавочной микробиоте отнесли *A.actinomycetemcomitans*, *T.forsythia*, *P.endodontalis* и *T.denticola*, выделенные у 25-50% пациентов. *P.intermedia* была выделена менее чем у 25% обследованных и отнесена к случайной микробиоте. Следует отметить, что среди пародонтопатогенов первого порядка в постоянной микробиоте была выделена только *P.gingivalis*. Результаты представлены на рисунке 4.

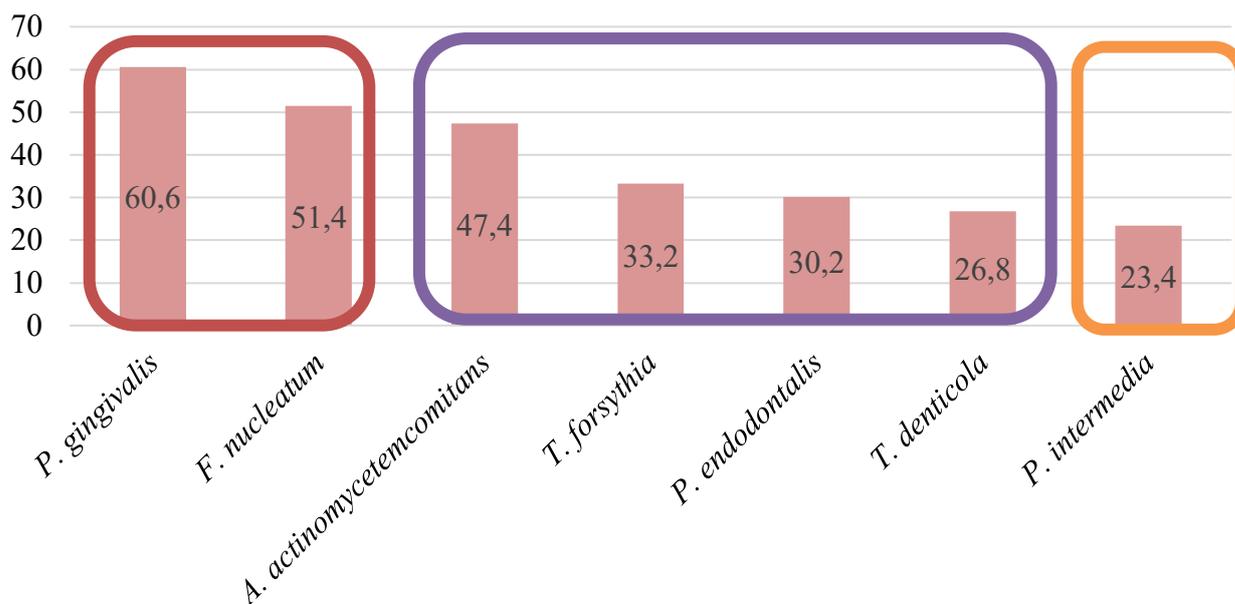


Рисунок 4 – Постоянная (красная рамка), добавочная (оранжевая рамка) и случайная (зеленая рамка) микробиота пародонтальных карманов у пациентов на первом визите, определенная методом ПЦР

При анализе выделенная культуромным методом постоянная и добавочная микробиота пародонтальных карманов у пациентов, включенных в исследование, отличалась значительным биологическим разнообразием.

Среди доминирующих представителей оказались микроорганизмы из рода *Streptococcus*, из которых три вида вошли в состав постоянной микробиоты. Остальные представители рода *Streptococcus* были отнесены к случайной микробиоте: *S.salivarius* (был выделен у 23,4%), *S.gordonii* (у 9,8%), *S.pseudopneumoniae* (у 9,5%), *S.parasanguinis* (у 3,7%), *S.mutans* (у 3,4%), *S.sinensis* (у 3%), *S.pneumoniae* (1,5%), *S.intermedius* (у 1,2%), *S.constellatus* (у 0,6%), *S.massiliensis* (0,3%), *S.pyogenes* (у 0,3%), *S.agalactiae* (у 0,3%).

Среди случайной микробиоты, кроме представителя пародонтопатогенов 2 класса *P.intermedia* (который, кроме того, относится к представителям «оранжевого» пародонтопатогенного комплекса), были выделены представители пародонтальной микробиоты, относящиеся к пародонтопатогенам по другим классификациям, в том числе по классификации микробных пародонтопатогенных комплексов: например, микроорганизмы, относящиеся к «оранжевому» комплексу (*P.nigrescens*, *C.showae*, *C.rectus*, *F.periodonticum*), к «зеленому» комплексу (*C.conciscus*, *E.corrodens*, *C.ochracea*, *C.sputigena*), к «пурпурному» комплексу (*V.parvula*, *A.naeshlundii*).

Таким образом, выявлено, что доминирующими микроорганизмами в микробиоте пародонтальных карманов являются представители случайной микробиоты, что актуализирует более глубокое изучение ее состава, как с точки зрения анализа межмикробных взаимодействий, так и с точки зрения обоснования разработки персонифицированных подходов диагностики и лечения пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации.

При анализе взаимосвязи разнообразия клинических признаков хронического пародонтита и особенностей состава постоянной, добавочной и случайной микробиоты выявлены как положительные, так и отрицательные корреляции.

Наиболее значимым с точки зрения цели нашего исследования было определение ключевых клинических признаков, ассоциированных с мукозитом и периимплантитом у пациентов с хроническим пародонтитом. Выявлено, что периимплантит достоверно ассоциирован с наличием экссудата, запаха, ГДОШКЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Стоит отметить, что для периимплантита не было выявлено связей отрицательной направленности с другими признаками. Кроме того, данное патологическое состояние связано с более частым выделением *L.paraplantarum*, *N.weaveri*, *F.villosus*, *A.actinomycetemcomitans* в микробиоте пародонтального кармана. При этом *N.flavescens*, *V.dispar*, *T.forsythia* у пациентов с периимплантитом выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного патологического состояния.

В то же время мукозит был достоверно ассоциирован с наличием СЗПМЗ и отсутствием ФДАК, ГДОШКЗ и НГПР, а также выделением *S.mitis*, *S.salivarius*, *A.johnsonii*, *S.gordonii*, *S.infantis*, *A.pitti*, *V.atypica*, *E.asburiae* в микробиоте пародонтального кармана. При этом *H.pittmaniae* у пациентов с выявлением мукозита выделялся достоверно реже, чем у пациентов без мукозита.

Таким образом, в первой главе собственных исследований была впервые выявлена корреляция клинических симптомов и признаков с составом постоянной, добавочной и случайной микробиоты пародонтальных карманов.

Полученные данные демонстрируют значительное разнообразие симптомов, признаков, их комплексов и выделения отдельных представителей нормобиоты, гноеродных микроорганизмов, пародонтопатогенов и грибов, что затрудняет использование классических методов статистической обработки для принятия тех или иных диагностических решений.

Следующей задачей являлось изучение особенностей изменения клинических показателей, состава и разнообразия микробных сообществ пародонтальных карманов на фоне системной, местной и комбинированной терапии. При хроническом пародонтите неустранимая высокая микробная нагрузка перед проведением основных лечебных мероприятий способна привести к распространению воспалительных явлений, увеличению патологических очагов, усугублению тяжести заболевания и ухудшению общего состояния пациента.

Для решения второй задачи проводили базовое антибактериальное противовоспалительное лечение и повторно обследовали пациентов через 1 месяц. Всех пациентов разделили на три группы. В 1 группе (109 человек) назначали амоксициллин 500 мг + метронидазол 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Во 2 группе сравнения (105 человек) назначали внутрь кларитромицин 500 мг (250 мг) 2 раза в сутки 7 дней. Дополнительно пациентам второй группы изготавливали индивидуальные капли с помощью вакуумформера «Easy-Vac EV2-3A» («MEDES», Южная Корея) и назначали стоматологический гель, содержащий метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат два раза в день на 10 дней. Пациенты 3 группы сравнения (111 человек) получали только местное лечение стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках два раза в сутки на 30 минут в течение 10 дней.

При повторном клиническом обследовании улучшение состояния отмечали пациенты всех трех групп, пациенты 1 и 2 группы указали, что практически перестали ощущать боль и дискомфорт в деснах. Все пациенты заметили уменьшение кровоточивости при чистке зубов и приеме пищи, многие отмечали снижение подвижности зубов. При осмотре полости рта наблюдалось уменьшение выраженности отека десневого края, значительное сокращение

отделяемого пародонтальных карманов и зон периимплантита, особенно у пациентов 1 и 2 группы, уменьшение зоны гиперемии и цианоза десны.

При сравнении показателей индексной оценки состояния пародонта до и после проведенного антибактериального противовоспалительного лечения выявлено достоверное снижение индекса РМА во всех трех группах. Наименьшие значения индекса РМА после лечения получены во 2 группе. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменения значений индекса РМА у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных видов терапии

Группа	Этапы наблюдения				p
	РМА до лечения		РМА после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	67,0 (n=109)	57,0 – 76,1	23,8 (n=109)	18,4 – 28,2	< 0,001*
Группа 2	61,5 (n=105)	57,1 – 80,4	9,0 (n=105)	5,4 – 12,3	< 0,001*
Группа 3	69,7 (n=111)	60,0 – 77,1	37,1 (n=111)	26,4 – 44,4	< 0,001*
p	0,312		< 0,001* P _{Группа 1 – Группа 2} < 0,001 P _{Группа 1 – Группа 3} < 0,001 P _{Группа 2 – Группа 3} < 0,001		–

По полученным данным значения индекса кровоточивости после лечения достоверно уменьшились во всех группах ($p < 0,001$). В 1 группе значения уменьшились в три раза и составили 0,6 (0,4-0,8), во 2 группе в 6 раз и составили 0,3 (0,2-0,4), в 3 группе в 1,27 раз и составили 1,5 (1,2-1,7). При этом получены достоверные различия в данных после лечения между всеми тремя группами, и наибольшее снижение индекса кровоточивости произошло во 2 группе сравнения.

Значения подвижности зубов после проведения антибактериального противовоспалительного лечения в 1 группе значения уменьшились в 1,46 раз и составили 1,5 (1,2-1,8), во 2 группе в 1,9 раз и составили 1,1 (0,9-1,5), в 3 группе 1,28 раз и составили 1,8 (1,6-2,0). Также получены достоверные различия между группами после лечения. Наибольшее снижение значений наблюдали во 2 группе, при этом получены достоверные снижения значений во всех группах ($p < 0,001$).

Глубина пародонтального кармана после лечения достоверно уменьшилась во всех трех группах. Значения глубины пародонтального кармана после лечения в 1 и 2 группах были статистически сопоставимы между собой, но достоверно отличались от значений в 3 группе ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Изменения значений глубины пародонтального кармана у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных видов терапии

Группа	Этапы наблюдения				p
	ПК до		ПК после		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	5,8 (n=109)	5,0 – 6,2	3,9 (n=109)	3,1 – 4,5	< 0,001*
Группа 2	5,7 (n=105)	4,8 – 6,0	3,6 (n=105)	3,0 – 4,2	< 0,001*
Группа 3	5,8 (n=111)	5,0 – 6,3	4,7 (n=111)	3,8 – 5,2	< 0,001*
p	0,096		<0,001* P _{Группа 1 – Группа 3} < 0,001 P _{Группа 2 – Группа 3} < 0,001		–

Таким образом, основные различия клинических признаков до и после лечения выявлены в 1 и 2 группе сравнения, но статистически достоверное улучшение наблюдались во всех трех группах. При этом по результатам микробиологического исследования в группах выявлены значительные различия.

При оценке влияния терапии на частоту выделения пародонтопатогенов I и II порядков были проанализированы данные для семи видов микроорганизмов, *P.endodontalis*, *T.forsythia*, *T.denticola*, *A.actinomycetemcomitans*, *F.nucleatum*, *P.gingivalis* и *P.intermedia*, которые детектировались в биологическом материале методом ПЦР. В результате полученных данных только для *P.endodontalis*, *T.denticola*, *A.actinomycetemcomitans* и *F.nucleatum* были получены статистически достоверные различия по частоте выделения в зависимости от типа антимикробной терапии. При этом *P.endodontalis* достоверно чаще выделялась в 1 группе пациентов, *T.denticola* – в 3 группе. *A.actinomycetemcomitans* и *F.nucleatum* достоверно реже в 1 группе пациентов.

Для более глубокого понимания влияния различных видов антимикробной терапии на состояние микробиоты десневых карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации был проведен анализ различий в частоте выделения отдельных видов в группах пациентов, получавших три вида терапии. Достоверные различия по частоте выделения отдельных представителей рода *Streptococcus* представлены в таблице 3.

Было выявлено, что все 11 видов стрептококков вне зависимости от принадлежности к постоянной, добавочной или случайной микробиоте достоверно чаще выделялись среди пациентов третьей группы.

Таблица 3 – Частота выделения представителей рода *Streptococcus* в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии

Микроорганизм	Частота выделения, абс. (%)			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
<i>S.anginosus</i>	60 (55,0)	54 (51,9)	79 (71,2)	0,008
<i>S.oralis</i>	60 (55,0)	55 (52,4)	79 (71,2)	0,009
<i>S.mitis</i>	56 (51,4)	67 (63,8)	89 (80,2)	< 0,001
<i>S.salivarius</i>	19 (17,4)	14 (13,3)	43 (38,7)	< 0,001
<i>S.cristatus</i>	33 (30,3)	29 (27,6)	56 (50,5)	< 0,001
<i>S.gordonii</i>	3 (2,8)	6 (5,7)	23 (20,7)	< 0,001
<i>S.infantis</i>	13 (11,9)	25 (23,8)	48 (43,2)	< 0,001
<i>S.lutetiensis</i>	11 (10,1)	20 (19,0)	33 (29,7)	0,001
<i>S.parasanguinis</i>	0 (0,0)	1 (1,0)	11 (9,9)	< 0,001
<i>S.pseudopneumoniae</i>	25 (22,9)	26 (24,8)	46 (41,4)	0,004
<i>S.sobrinus</i>	11 (10,1)	12 (11,4)	42 (37,8)	< 0,001

В связи с этим было принято решение проанализировать изменение микробиоты поддесневых пространств у пациентов после терапии. В результате было выяснено, что до начала терапии у всех пациентов было выявлено отсутствие корреляций между микроорганизмами в 93,4% случаев, 5,2% слабых связей, 0,7% умеренных связей, по 0,1% заметных и высоких и весьма высоких связей. После проведения терапии во всех трех группах пациентов произошло увеличение числа слабых синергических связей. Количество умеренного синергизма возросло до 1,4-1,8% во всех группах.

Также были выявлены достоверные различия в количестве синергидных и антагонистических пар микроорганизмов в 1 и 2 группах пациентов, 1 и 3 группах, 2 и 3 группах. Максимальное количество синергидных межмикробных связей было выявлено в группе пациентов после лечения местной терапией комбинированным препаратом метронидазола с хлоргексидином (10 916 связей), минимальное количество синергидных межмикробных связей было выявлено в группе пациентов после лечения комбинированной пероральной терапии амоксициллина и метронидазола (3 668 связей).

При оценке результатов исследования микробиоты методом высокопроизводительного секвенирования при построении дендрограммы методом Уорда было получено три кластера пациентов, соответствующих методу терапии. При этом в кластере пациентов после комбинированной терапии кларитромицином и метронидазолом было выявлено отсутствие доминирования отдельных видов микроорганизмов с преобладанием представителей разных родов микроорганизмов, в том числе *Neisseria*, *Haemophilus*, *Phocaeicola*, *Prevotella*, *Alloprevotella* и *Veillonella*.

В остальных кластерах было выявлено доминирование *F.nucleatum* со средним преобладанием в 13,75-14,03% относительно общего количества микроорганизмов.

Средний индекс Richness был максимальным и составил 64,3 также в группе пациентов после комбинированной терапии кларитромицином и метронидазолом.

Комбинированная терапия пероральной формы кларитромицина и местной формы метронидазола с хлоргексидином менее негативно оказывала влияние на биологическое разнообразие микробиоты пародонтального кармана, чем комбинированная пероральная терапия амоксициллином и метронидазолом (по индексу Шеннона $p=0,017$, по индексу Симпсона $p=0,013$), а также чем местная терапия комбинированным препаратом метронидазола с хлоргексидином (по индексу Шеннона $p=0,008$, по индексу Симпсона $p=0,003$).

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинированная терапия кларитромицином и метронидазолом, примененная у пациентов менее агрессивно воздействует на биологическое разнообразие пародонтального кармана, чем комбинированная терапия амоксициллином и метронидазолом, и монотерапия метронидазолом.

Полученные в первой главе собственных исследований результаты продемонстрировали необходимость использования современных методов математической обработки для получения результатов, приемлемых для анализа и разработки прогностических моделей, необходимых для персонализированного подхода в оценке риска развития периимплантитов у пациентов с хроническим пародонтитом, с одной стороны, и повышения качества подготовки к дентальной имплантации с учетом многообразия симптомов, признаков и выделенных микроорганизмов из поддесневых пространств, с другой стороны.

Для решения третьей и четвертой задачи была проведена комплексная оценка зависимости клинических признаков, бактериального состава полости рта и наличия периимплантита с использованием методов машинного обучения. Основными результатами использования модели машинного обучения на выборке пациентов с периимплантитами оказались формирование сбалансированной выборки, определение значимых предикторов периимплантита среди клинических признаков и выделенной микробиоты.

Проведена комплексная оценка взаимосвязи клинических признаков, бактериального состава полости рта и риска развития периимплантита с использованием методов машинного обучения. В процессе обучения модели *DecisionTreeClassifier* была выявлена важность признаков.

Далее было проведено исследование возможности применения комплексной оценки влияния клинических симптомов, признаков и бактериального состава пародонтальных карманов на вероятность развития периимплантита с использованием методов машинного обучения в общей выборке пациентов.

Для пациентов из общей выборки среди клинических признаков наибольшую значимость (коэффициент важности признака $> 0,05$) для диагностики периимплантита показали Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов (важность – 0,2668), Экссудат (важность – 0,1215), Мукозит (важность – 0,1132), Неприятный запах изо рта (важность – 0,1129), Гиперемия, отек, цианоз десны (важность – 0,1090), Неудовлетворительная гигиена полости рта (важность – 0,1008), Нависающие края коронок и реставраций (важность – 0,0662).

Специфичность составила 80,0% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 82,0% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,8 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,82 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,88, согласованность (F1 - гармоническое среднее точности и полноты) – 0,7855.

Наиболее значимыми комбинациями симптомов для общей выборки оказались (коэффициент важности признака $> 0,05$): ГОЦД + Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов (важность – 0,307680); Мукозит + Экссудат + ГОЦД (важность – 0,100159); ГОЦД + Смещение зубов, патологическая миграция зубов + НГПР (важность – 0,076174); Экссудат + Запах + Смещение зубов, патологическая миграция зубов (важность – 0,063751); Экссудат + ГОЦД + Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + НККР (важность – 0,060961).

Специфичность составила 80,0% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 82,0% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,8 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,82 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,93, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,7855.

Наиболее важными (коэффициент важности признака $> 0,05$) микроорганизмами с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов из общей выборки: *A.oris* (важность – 0,132592), *R.mucilaginosa* (важность – 0,115932), *T.forsythia* (важность – 0,095837), *R.dentocariosa* (важность – 0,089200), *F.nucleatum* (важность – 0,070618), *P.gingivalis* (важность –

0,065850), *S.cristatus* (важность – 0,058789), *N.macacae* (важность – 0,057980), *S.australis* (важность – 0,055927).

Специфичность составила 68,0% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 63,64% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,68 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,64 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,66, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,6388.

Наиболее важными (коэффициент важности признака > 0,05) комбинациями микроорганизмов с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов из общей выборки оказались: *S.anginosus* + *S.mitis* + *S.sanguinis* + *R.mucilaginosa* (важность – 0,103390), *S.oralis* + *S.vestibularis* + *S.cristatus* + *P.gingivalis* (важность – 0,080720), *N.macacae* + *V.atypica* (важность - 0,066649), *S.mitis* + *F.nucleatum* + *P.gingivalis* (важность – 0,063803), *R.mucilaginosa* + *S.cristatus* + *A.actinomycetemcomitans* (важность – 0,059033).

Специфичность составила 64,0% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 63,64% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,64 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,64 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,64, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,6148.

Наиболее важными (коэффициент важности признака > 0,05) комбинациями симптомов, признаков и выделенных микроорганизмов с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов из общей выборки с наличием имплантов оказались Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.mucilaginosa* (важность – 0,126183), Экссудат + *S.mitis* (важность – 0,112531), Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *A.odontolyticus* (важность – 0,070554), Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa* (важность – 0,060108), Запах + *P.gingivalis* (важность – 0,056522), Мукозит + *S.australis* (важность – 0,055057).

Специфичность составила 76,0% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 72,73% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,76 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,73 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,74, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,7243. Сводные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сводная таблица признаков, ассоциированных с риском развития периимплантита

Группа признаков	Важные признаки	Специфичность, %		Чувствительность, %		ROC-AUC	F1
		Без периимплантита	Периимплантит	Без периимплантита	Периимплантит		
Пациенты с имплантатами (Группы В и С)							
Признаки	ГДОШКЗ; Экссудат; Мукозит; АПМТ; ГОЦД	91,67	66,67	92,00	67,00	0,86	0,7884
Комбинации признаков	ГДОШКЗ + СЗПМЗ; Мукозит + Экссудат; Мукозит + СЗПМЗ; Мукозит + ЭП + АПМТ; Мукозит + Экссудат + СЗПМЗ;	83,00	83,00	83,00	83,00	0,83	0,8300
Бактерии	<i>V.atypica</i> ; <i>R.dentocariosa</i> ; <i>S.sanguinis</i> ; <i>S.anginosus</i> ; <i>T.forsythia</i> ; <i>N.flavescens</i> ;	66,67	91,67	67,00	92,00	0,79	0,7884
Комбинации бактерий	<i>S.mitis</i> + <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i> ; <i>S.australis</i> + <i>S.infantis</i> ; <i>T.forsythia</i> + <i>P.gingivalis</i> ; <i>S.vestibularis</i> + <i>R.dentocariosa</i> ; <i>S.anginosus</i> + <i>S.sanguinis</i> + <i>R.mucilaginoso</i> ; <i>S.sanguinis</i> + <i>V.atypica</i> + <i>A.actinomycescomitans</i> ; <i>S.oralis</i> + <i>S.mitis</i> + <i>S.epidermidis</i> + <i>R.dentocariosa</i> ; <i>A.odontolyticus</i> + <i>R.dentocariosa</i> ; <i>N.macacae</i> + <i>R.mucilaginoso</i> + <i>S.australis</i> + <i>P.gingivalis</i>	83,33	100,00	83,00	100,00	0,92	0,9161

Комбинации признаков и микроорганизмов	СЗПМЗ + <i>R.dentocariosa</i> ; Мукозит + <i>V.atypica</i> ; ГДОШКЗ + <i>R.dentocariosa</i> ; Мукозит + <i>S.infantis</i> ; АПМТ + <i>T.forsythia</i>	83,33	100,00	83,00	100,00	0,92	0,9161
Пациенты из общей выборки							
Признаки	ГДОШКЗ; Экссудат; Мукозит; Запах; ГОЦД; НГПР; НККР	80,00	82,00	80,00	82,00	0,88	0,7855
Комбинации признаков	ГОЦД + ГДОШКЗ; Мукозит + Экссудат + ГОЦД; ГОЦД + СЗПМЗ + НГПР; Экссудат + Запах + СЗПМЗ; Экссудат + ГОЦД + ГДОШКЗ + НККР	80,00	82,00	80,00	82,00	0,93	0,7855
Бактерии	<i>A.oris</i> ; <i>R.mucilaginosa</i> ; <i>T.forsythia</i> ; <i>R.dentocariosa</i> ; <i>F.nucleatum</i> ; <i>P.gingivalis</i> ; <i>S.cristatus</i> ; <i>N.macacae</i> ; <i>S.australis</i>	68,00	63,64	68,00	64,00	0,66	0,6388
Комбинации бактерий	<i>S.anginosus</i> + <i>S.mitis</i> + <i>S.sanguinis</i> + <i>R.mucilaginosa</i> ; <i>S.oralis</i> + <i>S.vestibularis</i> + <i>S.cristatus</i> + <i>P.gingivalis</i> ; <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i> ; <i>S.mitis</i> + <i>F.nucleatum</i> + <i>P.gingivalis</i> ; <i>R.mucilaginosa</i> + <i>S.cristatus</i> + <i>A.actinomycescomitans</i>	64,00	63,64	64,00	64,00	0,64	0,6148
Комбинации признаков и микроорганизмов	ГДОШКЗ + <i>R.mucilaginosa</i> ; Экссудат + <i>S.mitis</i> ; СЗПМЗ + <i>A.odontolyticus</i> ; СЗПМЗ + <i>R.dentocariosa</i> ; Запах + <i>P.gingivalis</i> ; Мукозит + <i>S.australis</i>	76,00	72,73	76,00	73,00	0,74	0,7243

Наибольшее влияние на вероятность развития заболевания оказывают комбинации клинических признаков и выделение микроорганизмов, что актуализирует развитие междисциплинарных подходов для увеличения точности прогнозирования в группах пациентов с наличием периимплантита в анамнезе на основе комбинации симптомов, признаков и выделения микробиоты.

Полученные данные использования прогностических моделей показали необходимость разработки комплексных подходов в оптимизации персонализированной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации с включением в них не только клинических, микробиологических и математических методов, но и дополнительных методов диагностики состояния тканей зуба с использованием современных физических методов исследования.

В настоящее время в медицину активно внедряются современные высокочувствительные оптические методы. Для решения пятой задачи мы изучили возможности применения метода Рамановской спектроскопии для диагностики заболеваний пародонта и межвидовой дифференцировки и выявления факторов патогенности у отдельных представителей микробиоты пародонтальных карманов.

В нашей работе проведено исследование по использованию Рамановской спектроскопии в качестве дополнительного метода оценки состояния тканей зуба при хроническом пародонтите. Во время отработки методики на эмали зубов выявлено, что при хроническом пародонтите происходит увеличение в ее составе гидроксиапатита по сравнению с эмалью интактных зубов, что может быть связано с нарушением водно-минерального обмена при пародонтите и в свою очередь приводить к интенсивному замещению гидроксид-иона OH^- в структуре апатита ионами CO_3^{2-} .

Также при пародонтите в эмали наблюдается снижение относительной интенсивности линий фосфолипидов, амида II, амида III по сравнению с интактными зубами. Данный эффект может быть вызван дегидратацией пептидных групп амидов, которые чувствительны к структурным изменениям в молекулах коллагена.

В следующем экспериментальном исследовании объектом были удаленные премоляры. Исследовалась поверхность тканей интактных зубов и зубов при пародонтите в 3 различных областях: эмали, дентине в продольных срезах и цементе.

В результате анализа спектров выявлено, что основные спектральные различия тканей зубов при пародонтите проявляются в изменении амплитуды интенсивности линий органической составляющей колец гидроксипролина и пролина (составляющие коллаген дентина), амида I, амида III, белков и липидов. Для дентина и цемента при пародонтите характерны более высокие значения относительной интенсивности линий липидов и белков

(деформационные ножничные колебания CH_2 и CH_3), кольца пролина и гидроксипролина (С-С валентных колебаний), а также более низкие значения остальных спектральных линий по сравнению с эмалью, что следует из различий в органо-минеральном составе этих тканей.

Более подробно были проанализированы изменения эмали. Увеличение относительной интенсивности следующих спектральных линий: 956 (симметричные валентные колебания связи Р-О в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), ~ 1044 (асимметричные валентные колебания связи Р-О в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_3)), 1067 (валентные колебания связи С-О в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение В-типа)) и 1091 см^{-1} (валентные колебания связи С-О в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение А-типа)) может быть связано с нарушением водно-минерального обмена в тканях зубов при пародонтите, что приводит к более интенсивному замещению гидроксид-иона OH^- в структуре апатита ионами CO_3^{2-} .

В результате дискриминантного анализа составлена модель дискриминации эмали интактных зубов и эмали зубов с пародонтитом с учетом характерных изменений относительных интенсивностей линий комбинированного рассеяния. Данные спектрального проявления обусловлены биохимическими процессами, происходящими в эмали зубов при пародонтите. Чувствительность и специфичность разработанного алгоритма составили 95,5% и 95,3% соответственно.

Таким образом, выявление характерных спектральных изменений, а также разработанный алгоритм верифицирования эмали с диагнозом пародонтит позволит идентифицировать пациентов группы риска, осуществлять дифференциальную диагностику с другими поражениями твердых тканей зубов, принимать обоснованные решения по поводу удаления и сохранения зубов, оценивать эффективность проведенной терапии, и, в конечном итоге, повысить качество лечения пациентов с хроническим пародонтитом.

Полученные результаты являются предпосылкой для создания экспресс-прибора неинвазивной (*in vivo*) диагностики пародонтита по изменению спектральных показателей эмали зубов.

При исследовании костной ткани, полученной в области зубов с хроническим пародонтитом также выявлены отличия от костной ткани, полученной в зоне отсутствующих зубов через 12-16 недель после удаления. При пародонтите в костной ткани наблюдаются изменения относительной интенсивности спектральных линий, вызванные различными типами молекулярных колебаний: колебаниями кольца гидроксипролина, симметричными валентными колебаниями связи Р-О в фосфат-ионе PO_4^{3-} , валентными колебаниями связи С-О в карбонат-ионе CO_3^{2-} , деформационными колебаниями связи тирозина и фенилаланина (белков), амида III, амида III (α -структура), ножничными CH_2 и CH_3 деформационными колебаниями в липидах и белках, колебаниями N-H связи в амиде II, амида I, фосфолипидов.

Данные спектральные изменения связаны с резорбцией костной ткани и разрушением органической матрицы. Заметный сдвиг КР органической составляющей при на линиях 1315 см^{-1} и 1385 см^{-1} обусловлен разрушением органической матрицы при пародонтите. С помощью дискриминантного анализа установлены критерии, позволяющие диагностировать костную ткань с диагнозом пародонтит.

Таким образом, в результате проведенного хемометрического анализа спектров комбинационного рассеяния были выявлены спектральные изменения в костной ткани при пародонтите, схожие с изменениями при остеопорозе, обусловленные разрывом поперечных связей в органическом матриксе, что, в свою очередь, влечет изменения в минеральном составе кости. С помощью дискриминантного анализа установлены критерии, позволяющие определять изменения костной ткани при пародонтите, что особенно важно в сложных случаях дифференциальной диагностики очагов деструкции альвеолярных отростков челюстей с другими патологическими состояниями.

В связи с выделением во время исследования микробиоты пародонтальных карманов, не характерных для пародонтита микроорганизмов, было принято решение оценить возможность использования метода Рамановской спектроскопии для оценки их свойств. В качестве модельного микроорганизма был выбран *S.epidermidis*, который входил в состав добавочной микробиоты у пациентов, включенных в исследование, как до начала терапии, так и после использования различных схем использования антибактериальных препаратов.

В следующем разделе представлены результаты применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния для определения эпидермального стафилококка с гемолитической активностью и без гемолитической активности. В результате проведенных исследований установлены спектральные критерии исследуемых групп. Для оценки гемолитической активности был использован комплексный анализ с использованием методов спектроскопии комбинационного рассеяния и математических подходов. Выявлены незначительные спектральные различия на линиях амида II, амида III и хиноидного кольца. Наиболее выраженные спектральные различия были выявлены на линии колебания амида I (коллаген-подобные белки), что можно интерпретировать как гемолитическую активность бактерий. Это вероятнее всего связано с тем, что в результате жизнедеятельности бактерии выделяют жирные кислоты. Таким образом, была установлена спектральная разница между двумя спектральными группами, которая наблюдается на линии КР $\sim 1650\text{ см}^{-1}$ (колебания Амида I (коллаген-подобные белки)).

Полученные результаты могут быть в дальнейшем использованы в качестве экспресс-оценки маркеров патогенности стафилококка и других условно-патогенных микроорганизмов

и выявления их потенциального участия в развитии заболеваний слизистых оболочек полости рта.

Одним из известных потенциальных участников развития пародонтита и периимплантита являются стрептококки, практически в 100% случаев выявляемые в пародонтальных карманах, в тоже время некоторые представители рода стрептококков входят в состав нормальной микрофлоры полости рта, например, *S.mitis*. При этом стрептококки остаются одними из наиболее сложно идентифицируемых микроорганизмов, даже при использовании современных методов, таких как, например, MALDI-ToF масс-спектропия. Так как в ротовой полости выделяются близкородственные виды, имеющие различное клиническое значение, видовая идентификация стрептококков является актуальной задачей современной стоматологии.

В качестве альтернативного метода идентификации стрептококков может быть использован метод Рамановской спектроскопии. При определении возможности дифференциации были выбраны наиболее сложно дифференцируемые в микробиологии виды стрептококков: *S.pneumoniae*, *S.mitis* и *S.oralis*. Штаммы были выделены от пациентов с хроническим пародонтитом.

С помощью дискриминантного анализа установлены следующие критерии дифференциации *S.pneumoniae*, *S.mitis* и *S.oralis*: для штаммов *S.mitis* характерна амплитуда линии КР $\sim 182 \text{ см}^{-1}$ больше значения 1258 и амплитуда линии КР $\sim 805 \text{ см}^{-1}$ больше 573 . Для штаммов *S.oralis* характерна амплитуда линии КР $\sim 182 \text{ см}^{-1}$ меньше значения 1258 и амплитуда линии КР $\sim 881 \text{ см}^{-1}$ меньше 414 . Для штаммов *S.pneumoniae* характерна амплитуда линии КР $\sim 805 \text{ см}^{-1}$ меньше значения 573 или амплитуда линии 1881 см^{-1} больше 414 . В результате данного исследования были введены критерии для идентификации групп образцов на основе интенсивности линий усредненных спектров комбинационного рассеяния и проведенного дискриминантного анализа. С помощью ROC-анализа рассчитана специфичность разработанного алгоритма, которая составила 81-91% в зависимости от определяемой группы.

Полученные результаты позволят в дальнейшем проводить экспресс-анализ разных типов штаммов стрептококков с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния.

Результаты проведенного исследования стали основой для разработки нового персонализированного клиничко-микробиологического подхода и алгоритма комплексной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации, который включает в себя:

1. Дифференцированную оценку клинических признаков, характерных для хронического пародонтита и их комплексов.

По данным построенных математических моделей наиболее важным клиническим признаком при прогнозировании периимплантита оказался «Гиперестезия обнаженных шеек и корней зубов». Важное значение имеет также признак «Аномалии прикрепления мягких тканей полости рта». Наиболее важным симптомокомплексом для прогнозирования пародонтита модель выбрала сочетание «ГДОШКЗ + СЗПМЗ». Вероятно, это связано с тем, что воспалительные признаки чаще выявляют и пациенты, и стоматологи, проводится соответствующее лечение, купируется воспаление, устраняются гиперемия, отек, цианоз десны, прекращается экссудат из пародонтальных карманов, наблюдается состояние ремиссии. В случае же с ГОДШКЗ пациенты привыкают к данному состоянию и периодической боли, (в структуре жалоб пациентов, участвующих в исследовании они находились только на 6 и 7 месте), по поводу АПМК не обратился ни один из обследованных. При этом у пациентов с ГОШКЗ и СЗПМЗ часто затруднено проведение самостоятельных гигиенических мероприятий, а АПМК, кроме того, является травмирующим фактором. С целью профилактики периимплантита устранять данные симптомы у пациентов с хроническим пародонтитом следует до дентальной имплантации.

2. Определение наличия дентальных имплантатов у пациента.

3. Выявление признаков мукозита или периимплантита в анамнезе.

После проверки рисков периимплантита на калькуляторе «Прогнозирование риска в зависимости от отдельных симптомов» рекомендуется составление плана лечения с учетом полученных результатов с целью устранения клинических симптомов – факторов риска. После лечения проводится повторная оценка рисков периимплантита.

4. В случае получения результата о низкой вероятности развития периимплантита – направление пациента на имплантацию.

5. В случае сохранения высокого риска пациент направляется на микробиологическое исследование.

При наличии мукозита и периимплантита в области ранее установленных имплантатов у пациентов с хроническим пародонтитом микробиота будет отличаться от таковой у пациентов с хроническим пародонтитом без воспалительных процессов в области дентальных имплантатов.

6. Проведение микробиологического исследования для оценки видового состава микробиоты.

7. Выбор калькулятора для проведения оценки риска развития периимплантита в зависимости от наличия хронического пародонтита, наличия имплантатов, мукозита, периимплантита, результатов выделения отдельных видов микроорганизмов и их комбинаций.

8. Проведение оценки риска развития периимплантита с применением выбранного калькулятора.

9. Выбор и назначение оптимальной схемы антимикробной терапии с учетом результатов определения видового разнообразия микробиоты пародонтальных карманов и ее свойств.

10. Проведение персонифицированной подготовки к дентальной имплантации с использованием хирургических и терапевтических методов.

11. Повторная оценка риска развития периимплантита с применением выбранного калькулятора.

12. В случае получения результата о низкой вероятности развития периимплантита – направление пациента на имплантацию.

13. В случае получения результата о высокой вероятности риска развития периимплантита – проведение дополнительных методов исследования и лечения.

14. Проведение расширенного микробиологического исследования с определением факторов патогенности выделенной микробиоты (в том числе с использованием Рамановской спектроскопии) и ее антибиотикорезистентности.

15. Повторный курс антибактериальной и противовоспалительной терапии с учетом полученных микробиологических результатов.

16. Повторная оценка риска развития периимплантита с применением выбранного калькулятора.

17. В случае получения результата о высоком риске периимплантита рекомендуется рассмотреть альтернативные варианты протезирования при выявлении неустраняемых факторов.

18. В случае получения результата о низкой вероятности развития периимплантита – направление пациента на имплантацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного комплекса исследований был разработан новый подход к оптимизации персонифицированной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации, основанный на результатах клинко-микробиологической диагностики и оценки эффективности консервативных методов терапии с учетом биологического разнообразия и симбиотических свойств микробиоты пародонтальных карманов.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина хронического пародонтита у пациентов при подготовке к дентальной имплантации характеризуется значительным разнообразием признаков, для которых были выявлены взаимосвязи разнонаправленного характера. Периимплантит достоверно ассоциирован с наличием экссудата ($p=0,002$), запаха ($p=0,009$) и гиперестезии дентина обнаженных шеек и корней зубов ($p<0,001$), а также более высокими значениями глубины пародонтальных карманов ($p=0,002$), подвижности зубов ($p=0,023$), индекса кровоточивости ($p<0,001$) и индекса РМА ($p=0,011$).

2. Для отдельных клинических признаков пародонтита выявлены взаимосвязи отрицательной и положительной направленности с выделением представителей постоянной, добавочной и случайной микробиоты. Периимплантит у пациентов с хроническим пародонтитом достоверно ассоциирован с более частым выделением в микробиоте пародонтального кармана *L.paraplantarum* ($p=0,020$), *N.weaveri* ($p=0,020$), *F.villosus* ($p=0,033$), *A.actinomycescomitans* ($p=0,030$) и более редким выделением *N.flavescens* ($p=0,004$), *V.dispar* ($p=0,015$), *T.forsythia* ($p=0,050$).

3. При проведении антимикробной терапии, включающей комбинацию из пероральной формы кларитромицина и местной формы метронидазола с хлоргексидином были получены статистически достоверные различия по значениям индекса РМА ($p<0,001$), индекса кровоточивости ($p<0,001$), подвижности зубов ($p<0,001$) при сравнении с результатами комбинированной пероральной терапии амоксициллина и метронидазола; по значениям индекса РМА ($p<0,001$), индекса кровоточивости ($p<0,001$), подвижности зубов ($p<0,001$), глубине пародонтальных карманов ($p<0,001$) при сравнении с местной терапией комбинированным препаратом метронидазола с хлоргексидином. Наибольшее снижение значений наблюдалось при проведении терапии комбинацией пероральной формой кларитромицина и местной формой метронидазола с хлоргексидином, при этом следует отметить, что во всех группах были получены статистически достоверное снижение клинических признаков воспаления.

4. Максимальное количество синергидных межмикробных связей было выявлено в группе пациентов после лечения местной терапией комбинированным препаратом метронидазола с хлоргексидином (10 916 связей), минимальное количество синергидных межмикробных связей было выявлено в группе пациентов после лечения комбинированной пероральной терапии амоксициллина и метронидазола (3 668 связей). Достоверное снижение частоты выделения классических пародонтопатогенных микроорганизмов произошло у пациентов во всех группах терапии, при этом для следующих представителей рода *Streptococcus*: *S.anginosus* ($p=0,008$), *S.oralis* ($p=0,009$), *S.mitis* ($p<0,001$), *S.salivarius* ($p<0,001$),

S.cristatus ($p < 0,001$), *S.gordonii* ($p < 0,001$), *S.infantis* ($p < 0,001$), *S.lutetiensis* ($p = 0,001$), *S.parasanguinis* ($p < 0,001$), *S.pseudopneumoniae* ($p = 0,004$), *S.sobrinus* ($p < 0,001$) – не было выявлено достоверного снижения по частоте выделения у пациентов, получающих терапию комбинированным препаратом метронидазола с хлоргексидином.

5. Комбинированная терапия пероральной формы кларитромицина и местной формы метронидазола с хлоргексидином менее негативно воздействует на биологическое разнообразие микробиоты пародонтального кармана, чем комбинированная пероральная терапия амоксициллином и метронидазолом (по индексу Шеннона $p = 0,017$, по индексу Симпсона $p = 0,013$), а также чем местная терапия комбинированным препаратом метронидазола с хлоргексидином (по индексу Шеннона $p = 0,008$, по индексу Симпсона $p = 0,003$).

6. Разработанный алгоритм на основании комбинаций клинических признаков позволяет у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов прогнозировать риск развития периимплантита с чувствительностью 83,0% и специфичностью 83,0% (ROC–AUC=0,83), а у пациентов с хроническим пародонтитом вне зависимости от наличия имплантатов с чувствительностью 82,0% и специфичностью 82,0% (ROC–AUC=0,93).

7. Разработанный алгоритм на основании комбинаций выделенных микроорганизмов позволяет у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов прогнозировать риск развития периимплантита с чувствительностью 100,0% и специфичностью 100,0% (ROC–AUC=0,92), а у пациентов с хроническим пародонтитом вне зависимости от наличия имплантатов с чувствительностью 64,0% и специфичностью 64,0% (ROC–AUC=0,64). При этом алгоритм, учитывающий комбинации клинических признаков и выделенных микроорганизмов, позволяет у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов прогнозировать риск развития периимплантита с чувствительностью 100,0% и специфичностью 100,0% (ROC–AUC=0,92), а у пациентов с хроническим пародонтитом вне зависимости от наличия имплантатов с чувствительностью 76,0% и специфичностью 76,0% (ROC–AUC=0,74).

8. Применение Рамановской спектроскопии может быть использовано для оценки органического и минерального состава твердых тканей зубов и костной ткани челюстей при диагностике хронического пародонтита.

9. Рамановская спектроскопия может быть использована для определения гемолитической активности коагулазонегативных стафилококков и межвидовой дифференциации *S.pneumoniae*, *S.mitis* и *S.oralis* по их органическому составу.

10. Разработанный персонифицированный подход и алгоритм, включающий оценку клинических признаков, их комбинаций, состава постоянной, добавочной и случайной

микробиоты пародонтального кармана позволяет улучшить результаты подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом врачам-стоматологам на первом этапе рекомендуется расчет индивидуальных рисков периимплантита на основе клинических признаков для составления плана лечебных мероприятий. При выявлении признаков и симптомов признанных ведущими при прогнозировании периимплантита и мукозита, их следует устранить до дентальной имплантации. Кроме широко известных признаков воспаления, таких как: гиперемия, отек, цианоз десны, экссудат пародонтальных карманов – рекомендуется особое внимание уделить устранению гиперчувствительности дентина обнаженных шеек и корней зубов и аномальному прикреплению мягких тканей.

2. В случае сохранения высокого риска развития периимплантита и отсутствия эффекта от проводимых лечебных мероприятий врачам-стоматологам при подготовке пациента с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации рекомендовано назначение микробиологического исследования для оценки состава микробиоты полости рта с последующей оценкой индивидуального риска на основании комплекса клинических и микробиологических признаков для персонифицированного подбора антибактериальной противовоспалительной терапии.

3. Врачам-медицинским микробиологам при проведении микробиологического исследования от пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации рекомендуется исследование микробиоты культурным и молекулярно-генетическими методами с обязательным определением видового разнообразия постоянной и добавочной микробиоты полости рта с определением микроорганизмов, являющихся факторами риска развития периимплантита.

4. В случае доминирования в результатах микробиологического исследования представителей рода *Streptococcus* по показаниям и в целях профилактики периимплантита врачам-стоматологам рекомендовано проводить антибактериальную противовоспалительную терапию пероральной формой кларитромицина внутрь и стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках местно.

5. У пациентов с хроническим пародонтитом и наличием дентальных имплантатов не рекомендуется проводить монотерапию стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках местно в связи с

высокими рисками развития периимплантита при смещении биологического разнообразия в сторону представителей рода *Streptococcus*.

6. Для определения факторов патогенности у представителей микробиоты пародонтальных карманов и идентификации отдельных видов рода *Streptococcus*, выделенных у пациентов с рефрактерным течением хронического пародонтита рекомендуется использование Рамановской спектроскопии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработка алгоритмов и новых программных продуктов для прогнозирования риска развития периимплантитов у пациентов с другой сопутствующей стоматологической патологией.

Выявление закономерностей участия отдельных видов микроорганизмов и их симбионтных сообществ в развитии клинической картины острого и хронического гингивита и пародонтита.

Поиск новых видов микроорганизмов – кандидатов в пародонтопатогены и определение их роли в развитии пародонтита и периимплантита.

Определение патогенного потенциала стрептококков и других ассоциированных с периимплантитом видов микроорганизмов в качестве причины генерализованных форм инфекционной патологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бажутова И.В. Некоторые закономерности динамики патологических изменений пародонта // Пародонтология. 2007. № 4 (45). С. 28-34.
2. Трунин Д.А., Кириллова В.П., Бажутова И.В. Способ хирургического лечения пародонтита с применением композиции аллоимплантатов // Пародонтология. 2008. № 1 (46). С. 40-44.
3. Трунин Д.А., Кириллова В.П., Бажутова И.В. Микробный фактор в лечении пародонтита // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных работ, посвященный 45-летию стоматологического образования в СамГМУ. – 2011. – С. 345–347.
4. Бажутова И.В. Особенности коррекции гигиенического статуса пациентов с заболеваниями пародонта // Стоматология славянских государств. Сборник трудов по материалам VIII Международной научно–практической конференции. – 2015. – С. 33–36.
5. Трунин Д.А., Кириллова В.П., Волова Л.Т., Бажутова И.В. Применение материалов "ЛИОПЛАСТ®" в имплантологии и пародонтологии // Стоматология славянских государств. Сборник трудов по материалам VIII Международной научно–практической конференции. – 2015. – С. 277–279.
6. Трунин Д. А., Кириллова В. П., Бажутова И. В., Глубоков Д. Г. Антибиотики при лечении хронических пародонитов // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 50-летию стоматологического образования в СамГМУ, Самара, 09 ноября 2016 года. – Самара: ООО"Офорт", 2016. – С. 515-520.

7. Трунин, Д. А., Кириллова В. П., Бажутова И. В. Аспекты дентальной имплантации у пациентов с заболеваниями пародонта // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 50-летию стоматологического образования в СамГМУ, Самара, 09 ноября 2016 года. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью "Офорт", 2016. – С. 511-515.
8. **Бажутова И.В. Способ вестибулопластики полости рта // Аспирантский вестник Поволжья. 2017. № 1-2. С. 154-158.**
9. Timchenko E., Timchenko P., Volova L., Frolov O., Zibin M., Bazhutova I. Raman spectroscopy of changes in the tissues of teeth with periodontitis // *Diagnostics*. 2020. Т. 10. № 11. С. 876 – 881.
10. **Тлустенко В.П., Байриков И.М., Садыков М.И., Комлев С.С., Бажутова И.В., Хоменко И.Н. Оптимизация способа изготовления перекрывающих протезов с опорой на зубы и дентальные имплантаты // Проблемы стоматологии. 2020. Т. 16. № 1. С. 157-162.**
11. Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Волова Л.Т., Бажутова И.В. [и др.] Сравнительная спектральная оценка состояния дентина зубов при третьей степени их подвижности / // *Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии, геоэкологии и на транспорте - 2020: труды XXVIII Международной конференции, Новороссийск, 07–12 сентября 2020 года.* – Новороссийск: Пензенский государственный университет, 2020. – С. 40-42.
12. Timchenko E.V., Frolov O.O., Timchenko P.E., Bazhutova I.V., Volova L.T. Raman spectroscopy for assessment of hard dental tissues in periodontitis treatment // *Diagnostics*. 2021. Т. 11. № 9 - С. 1595 – 1598.
13. Тимченко П. Е., Тимченко Е. В., Бажутова И. В. [и др.] Возможность применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния для оценки эмали зубов при пародонтите до и после открытого кюретажа // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 536-543.
14. **Бажутова И. В., Фролов О. О., Тимченко Е. В., Тимченко П. Е. Изучение изменений спектральных свойств эмали для диагностики пародонтита.// Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 1-2. – С. 26-30.**
15. **Иващенко А.В., Яблоков А.Е., Нестеров А.М., Щербаков М.В., Буенцов И.О., Монаков В.А., Бажутова И.В. Особенности одонтопрепарирования под металлокерамические коронки при использовании дентальных навигационных технологий // Российская стоматология. 2021. Т. 14. № 4. С. 38-40.**
16. **Иващенко А.В., Яблоков А.Е., Колганов И.Н., Щербаков М.В., Бажутова И.В., Яблокова А.Е., Чигарина С.Е., Нестеров А.М. Использование коллапана при терапии заболеваний пародонта // Медицинский алфавит. 2021. № 38. С. 58-60.**
17. **Бажутова И.В., Магсумова О.А., Фролов О.О., Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Трунин Д.А., Комлев С.С., Полканова В.А. Оценка органического и минерального состава эмали зубов методом Рамановской спектроскопии: экспериментальное нерандомизированное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28. № 4. С. 118-132.**
18. Possibility of Raman spectroscopy method use for evaluation of periodontitis-affected tooth enamel before and after open curettage / Timchenko P., Timchenko E. V., Frolov O. O. Ionov A.Y., Bazhutova I.V., Volova L.T. // *Journal of Physics: Conference Series, Saint Petersburg*, 18–22 октября 2021 года. – Saint Petersburg, 2021. – P. 012055.

19. Ионов А. Ю., Фролов О. О., Тимченко П. Е., Бажутова И.В., Тимченко Е.В. Рамановская спектроскопия для оценки твёрдых тканей зубов при лечении пародонтита // Лазеры. Измерения. Информация. – 2022. – Т. 2, № 3(7). – С. 20-26.
20. Бажутова И.В., Исмагуллин Д.Д., Лямин А.В., Трунин Д.А., Жестков А.В., Разумный В.А. Клиническое значение представителей рода *Streptococcus* при развитии пародонтита // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 1. С. 51-58.
21. Бажутова И.В., Волов Н.В., Иващенко А.В., Яблоков А.Е., Колганов И.Н. Особенности применения «Коллаплана-Л»® при операции закрытого синус-лифтинга // Медицинский алфавит. 2022. № 22. С. 73-78.
22. Программа ЭВМ № RU 2022666528 Аппаратная программа для оценки состояния костной ткани челюсти после проведенной экстракции многоканальных зубов с хроническим пародонтитом: № 2022665879: заявлена 25.08.2022: опубликована 05.09.2022 / Трунин Д.А., Лямин А.В., Бажутова И.В., Яблоков А.Е., Кириллова В.П, Тимченко П.Е. // Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем» № 9. – 2022.– 1 с.
23. Комлев С.С., Бажутова И.В., Пугачев С.А., Разумный В.А., Захарова И.А. Анализ негативных исходов результатов протезирования мостовидными ортопедическими конструкциями в боковых отделах зубных рядов // Медицинский алфавит. 2022. № 22. С. 38-40.
24. Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В. *Fusobacterium nucleatum*: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023. Т. 25. № 1. С. 13-18.
25. Лосев Ф.Ф., Комлев С.С., Пугачев С.А., Бажутова И.В., Волов Н.В. Особенности трофических процессов, происходящих в костной ткани, после проведения операции дентальной имплантации // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023. Т. 20. № 1. С. 152-155.
26. Исмагуллин Д.Д., Бочкарёва П.В., Бажутова И.В., Лямин А.В., Галиева Р.Р., Жестков А.В., Золотов М.О. Видовое разнообразие стрептококков при локальных и системных инфекциях // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68. № 10. С. 597-603.
27. Бажутова И.В., Исмагуллин Д.Д., Лямин А.В., Трунин Д.А. Видовое разнообразие стрептококков при заболеваниях пародонта // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023. № 1. С. 81-86.
28. Патент № 2794355С1 Способ первичного посева отделяемого из пародонтальных карманов: № 2022126835: заявлен 15.10.2022: опубликован 17.04.2023 / Бажутова И.В., Лямин А.В., Трунин Д.А., Козлов А.В., Яблоков А.Е. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» № 11. – 2023. – 8 с..
29. Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Лямин А.В., Бажутова И.В., Фролов О.О., Волова Л.Т., Зотова А.В., Иванов С.С. Спектральный анализ эпидермальных стафилококков с гемолитической активностью, выделенных со слизистой оболочки полости рта у пациентов с пародонтитом // Оптика и спектроскопия. 2023. Т. 131. № 11. С. 1519-1521.
30. Timchenko E. V, Timchenko P. E., Frolov O. O., Volova L. V., Bazhutova I. V., Vlasov M. YU. Advanced Comparative Spectral Analysis of Various Biomaterials Using Mathematical Processing Methods // Optoelectronics, Instrumentation and Data Processing. – 2024. – Vol. 60, No. 5. – P. 586-592.

31. Программа для ЭВМ № RU 2024662157 Аппаратная программа для использования в комплексном лечении с целью оптимизации гигиенического статуса пациентов, страдающих заболеваниями пародонта: № 2024660635: заявлена 14.05.2024: опубликована 24.05.2024 / Горбовская М.В., Бажутова И.В. // Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем» № 6. – 2024. – 1 с.
- 32. Монаков Д.В., Монаков В.А., Бажутова И.В., Самуткина М.Г., Рудак К.Д. Использование тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении заболеваний пародонта // Главный врач Юга России. 2024. № 3 (95). С. 28-29.**
33. Timchenko E. V., Timchenko P. E., Lyamin A. V. , Bazhutova I.V., [et al.] Spectral Analysis of Epidermal Staphylococcus with Hemolytic Activity Isolated with Mucosa Oral Cavity in Patients with Periodontitis // Optics and Spectroscopy. – 2024. – Vol. 132, No. 3. – P. 307-309.
34. Волов Н.В., Лопатин А.С., Григорьева Ю.В., Бажутова И.В., Седых М.И. Морфологические особенности периоста передней стенки верхней челюсти у пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом // Российская ринология. 2024. Т. 32. № 3. С. 174-180.
35. Тимченко Е. В., Тимченко П. Е., Фролов О.О., Волова Л.Т., Бажутова И.В., Власов М.Ю. Расширенный сравнительный спектральный анализ различных биоматериалов с применением математических методов обработки // Автометрия. – 2024. – Т. 60, № 5. – С. 34-40.
36. Программа для ЭВМ № RU 2024690449 Аппаратная программа алгоритма обработки спектров костной ткани при пародонтите: № 2024689514: заявлена 03.12.2024: опубликована 16.12.2024 / Тимченко П.Е., Трунин Д.А., Лямин А.В., Тимченко Е.В., Бажутова И.В. // Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем» № 12. – 2024. – 1 с.
37. Timchenko E. V., Timchenko P. E. , Lyamin A. V., Kayumov K.A., Bazhutova I.V [et al.] Raman Spectroscopy Method for Identification of Streptococci // Journal of Siberian Federal Universit. Mathematics and Physics. – 2025. – Vol. 18, No. 2. – P. 171-178.
38. Патент № 2837281 С1 Способ дифференциации Streptococcus pneumoniae, Streptococcus mitis и Streptococcus oralis: № 2024112611: заявлен 07.05.2024: опубликован 28.03.2025 / Бажутова И.В., Каюмов К.А., Лямин А.В., Фролов О.О., Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Волова Л.Т., Зотова А.В. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» № 10. – 2025. – 6 с.
39. Каюмов К.А., Бажутова И.В., Алексеев Д.В., Лямин А.В. Изменение микробиоты десневых карманов у пациентов с пародонтитом на фоне различных видов терапии // Проблемы медицинской микологии. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 157.
40. Патент № 2837376 С1 Способ диагностики хронического пародонтита по органическому и минеральному составу эмали зуба: № 2024104987: заявлен 27.02.2024: опубликован 31.03.2025 / Бажутова И.В., Фролов О.О., Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Волова Л.Т., Козлов А.В., Лямин А.В. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» № 10. – 2025. – 6 с.
41. Программа для ЭВМ № 2025619395 «Калькулятор риска развития периимплантита у пациента с хроническим пародонтитом в зависимости от клинической картины и микробиоты» № 2025617902.: заявл. 04.04.2025 : опубл. 16.04.2025 / И. В. Бажутова, А. Е. Пономарев, Е. В. Заров [и др.] // Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем» № 4. – 2025. – 1 с.

42. Программ для ЭВМ № 2025619623 «Калькулятор риска развития периимплантита у пациента с хроническим пародонтитом в зависимости от микробиоты» № 2025618010 : заявл. 04.04.2025 : опубл. 16.04.2025 / И. В. Бажутова, А. Е. Пономарев, Е. В. Заров [и др.] // Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем» № 4. – 2025. – 1 с.
43. Программа для ЭВМ № RU 2025619820 «Калькулятор риска развития периимплантита у пациента с хроническим пародонтитом в зависимости от комбинации симптомов» № 2025617958: заявлена 04.04.2025: опубликована 18.04.2025 /// И. В. Бажутова, А. Е. Пономарев, Е. В. Заров [и др.] Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем» № 4. – 2025. – 1с.
44. **Бажутова И.В., Лямин А.В., Трунин Д.А., Алексеев Д.В., Пономарев А.Е., Заров Е.В., Ерохин А.И. Клинико–микробиологические маркеры прогнозирования рисков развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом // Пародонтология. – 2025. – № 2 (30). – С. 171–181.**
45. Патент № 2842396 С1 Способ определения гемолитической активности *staphylococcus epidermidis* № 2024112113: заявлен 02.05.2024: опубликован 25.06.2025 /// И. В. Бажутова, Каюмов К.А., Лямин А.В., Фролов О.О., Тимченко Е.В., Тимченко П.В., Волова Л.Т., Зотова А.В. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» № 18. – 2025. – 6 с.
46. Патент № 2844790 С1 Способ диагностики хронического пародонтита по органическому и минеральному составу костной ткани № 2024112610: заявлен 07.05.2024: опубликован 06.08.2025 /// Бажутова И., В., Фролов О.О., Тимченко Е.В., Тимченко П.В., Волова Л.Т., Трунин Д.А., Глубоков Д.Г., Козлов А.В., Лямин А.В. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» № 22. - 2025. - 8 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПМТ	Аномальное прикрепление мягких тканей
ГДОШКЗ	Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов
ГОЦД	Гиперемия, отек, цианоз десны
ИК	Индекс кровоточивости
НГПР	Неудовлетворительная гигиена полости рта
НЗР	Неприятный запах изо рта
КР	Комбинационное рассеяние
НККР	Нависающие края коронок и реставраций
ПЗ	Подвижность зубов
ПИ	Пародонтальный индекс
ПК	Глубина пародонтального кармана
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СЗПМЗ	Смещения зубов и патологической миграции зубов
ФДАК	Фуркационный дефект альвеолярной кости
ХГП	Хронический генерализованный пародонтит
ЭП	Эндодонтальные поражения
MALDI ToF	Матрично-ассоциированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия
NGS	Секвенирование нового поколения
PMA	Папилляро-маргинально-альвеолярный индекс