

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

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Трунин Дмитрий Александрович
доктор медицинских наук, доцент
Лямин Артем Викторович

Самара, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Современные особенности клинического течения и диагностики хронического пародонтита у пациентов при подготовке к дентальной имплантации	21
1.2. Особенности микробиоты при хроническом пародонтите и других заболеваниях, ассоциированных с пародонтопатогенами	26
1.3. Проблемы микробиологического разнообразия при хроническом пародонтите и периимплантите.....	40
1.4. Прогнозирование рисков в стоматологии и роль персонифицированной терапии.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
2.1. Дизайн исследования.....	51
2.2. Объект исследования.....	54
2.3. Методы исследования.....	55
2.3.1. Общеклинические методы исследования.....	55
2.3.2. Общие для всех групп пациентов лечебные мероприятия при подготовке с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации.....	59
2.3.3. Микробиологические методы исследования.....	65
2.3.4. Методы построения моделей машинного обучения.....	72
2.3.5. Рамановская спектроскопия.....	83
2.3.6. Методы статистической обработки.....	92
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.....	95
3.1. Особенности клинических проявлений хронического пародонтита у пациентов при подготовке к дентальной имплантации.....	95

3.2. Биологическое разнообразие микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации.....	103
3.3. Особенности взаимосвязи выявленных клинических признаков с выделением отдельных представителей микробиоты пародонтальных карманов	109
3.4. Динамика клинических проявлений хронического пародонтита после проведения антимикробной терапии.....	115
3.5. Динамика изменения состава и биологического разнообразия микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом после проведения антимикробной терапии.....	120
3.6. Клинические примеры.....	138
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ.....	151
4.1. Прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов в зависимости от клинической картины.....	151
4.1.1. Прогнозирование риска в зависимости от отдельных симптомов.....	153
4.1.2. Прогнозирование риска в зависимости от комбинаций симптомов.....	160
4.2. Прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов в зависимости от микробиоты.....	171
4.2.1. Прогнозирование риска в зависимости от выделения отдельных видов микроорганизмов.....	171
4.2.2. Прогнозирование риска в зависимости от выделения комбинаций видов микроорганизмов.....	179

4.3. Прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов в зависимости от клинической картины и микробиоты.....	187
4.4. Прогнозирование риска развития периимплантита в общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от клинической картины.....	196
4.4.1. Прогнозирование риска в зависимости от отдельных симптомов.....	197
4.4.2. Прогнозирование риска в зависимости от комбинации симптомов....	205
4.5. Прогнозирование риска развития периимплантита в общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от микробиоты.....	212
4.5.1. Прогнозирование риска в зависимости от выделения отдельных видов микроорганизмов.....	212
4.5.1. Прогнозирование риска в зависимости от выделения комбинаций видов микроорганизмов.....	219
4.6. Прогнозирование риска развития периимплантита в общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от клинической картины и микробиоты.....	225
ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО МЕТОДА ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ЗУБА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ....	234
5.1. Рамановская спектроскопия в качестве дополнительного метода оценки состояния тканей зуба при хроническом пародонтите.....	234
5.1.1. Отработка методики использования Рамановской спектроскопии для исследования органического и минерального состава твердых тканей зуба на примере эмали.....	234
5.1.2. Исследование органического и минерального состава твердых тканей зубов методом Рамановской спектроскопии.....	239
5.1.3. Оценка возможности диагностики хронического пародонтита по органическому и минеральному составу окружающей костной ткани.....	247

5.2. Рамановская спектроскопия в качестве дополнительного метода оценки свойств микроорганизмов, выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом.....	254
5.2.1. Определение гемолитической активности штаммов <i>Staphylococcus epidermidis</i> , выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом.....	254
5.2.2. Определение возможности дифференциации <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus mitis</i> и <i>Streptococcus oralis</i> , выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом.....	258
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	264
ВЫВОДЫ.....	299
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	302
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	304
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	305
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	350

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На протяжении всей жизни практически каждый человек сталкивается с заболеваниями зубочелюстной системы как одной из наиболее часто подверженных патологическим процессам систем макроорганизма [90]. В структуре стоматологических заболеваний стабильно высокие показатели частоты встречаемости имеют нозологии, связанные с поражением тканей пародонта, и данная тенденция не имеет предпосылок к снижению [41, 90, 97, 100, 106, 116, 206].

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% [58], то уже в 2024 году, по данным других авторов, показатель распространенности заболеваний пародонта среди пожилого населения стремится к 100% [9, 64, 82].

Фундаментальные исследования позволили систематизировать концепции этиологии и патогенеза хронического генерализованного пародонтита (ХГП) [66]. 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 [35]. 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 [166]. В большинстве случаев протекает волнообразно, с вариабельной 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 [66, 336]. Развитие дефектов и деформаций зубных рядов, нарушение жевательной функции, потеря многих зубов, имеют необратимые последствия в жизни заболевших людей различного возраста [90, 130, 190].

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 [35, 39, 41, 99, 181]

Ключевыми пародонтопатогенами являются виды *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola* [125, 127, 168]. 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*) [111].

В конце XX века на всемирном конгрессе по периодонтологии эти микроорганизмы были определены как пародонтальные патогены [30, 41], которые в зависимости от степени патогенности и воздействия на ткани делятся на различные комплексы [35, 166, 281]. Именно с их размножением и инвазией в

тканевые структуры пародонта связывают комплекс патологических изменений при наиболее распространенных формах патологии [125, 127, 168].

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 [15, 53, 121].

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 [68, 99, 166]. 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 персонифицированного 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 [99].

Основным из осложнений хронического пародонтита является потеря зубов. Заболевания пародонта являются наиболее частой причиной утраты зубов даже при регулярной поддерживающей терапии [188, 294, 300, 301, 345, 346]. 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 [5, 51, 113, 154, 176, 183, 195, 226, 239, 245, 329].

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 [89, 167, 172, 174, 227].

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 [237, 240, 311, 313, 322].

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 периимлантита у пациентов с хроническим пародонтитом на основании клинических признаков с использованием моделей машинного обучения.

4. Разработать алгоритмы прогнозирования риска развития периимлантита 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 клинико-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-медицинским 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 клинко-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 K1-K2 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные особенности клинического течения и диагностики хронического пародонтита у пациентов при подготовке к дентальной имплантации

По данным доклада о состоянии здоровья полости рта, подготовленным Всемирной организацией здравоохранения, почти половина населения нашей планеты страдает заболеваниями полости рта, причем распространенность тяжелых форм заболеваний пародонта составляет примерно 19% у лиц старше 15 лет, что составляет больше миллиарда случаев во всем мире. При этом количество случаев таких форм удвоилось в период с 1990 по 2019 годы [31]. В связи с широкой распространенностью хронического пародонтита у населения всего земного шара разработка и поиск новых методов диагностики и лечения патологии остается актуальной и важной задачей.

Хронический пародонтит является основной причиной потери зубов у взрослого населения во всем мире и по мере прогрессирования процесса приводит к множественным окклюзионным нарушениям зубочелюстной системы. Риск множественной потери зубов сохраняется, несмотря на соблюдение протоколов поддерживающей терапии, при этом некоторые авторы указывают, что скорость потери увеличивается по мере уменьшения количества оставшихся зубов. Данные поиска мировой литературы по вопросам прогнозирования течения пародонтита показали, что утрата зубов явилась целевой доминантой при построении прогностических моделей [89, 158, 198, 311, 313].

Отсутствие зубов вызывает деформацию и нарушение целостности зубного ряда, меняет функцию жевания, приводит к атрофии альвеолярной части/отростков челюстей, снижает качество жизни и самооценку пациентов, приводя к значительным социально-экономическим последствиям и затратам на здравоохранение в целом [162, 285]. Проблема купирования воспалительного процесса, достижения стойкой ремиссии хронического пародонтита, восстановления утраченных функций зубочелюстной системы является одной из

важнейших проблем современной стоматологии [33]. При этом на первом месте по встречаемости среди признаков патологии является кровоточивость десен, в то время как наличие глубоких пародонтальных карманов (≥ 6 мм) варьируется от 10% до 15%.

Серьезной проблемой является бессимптомное начало и течение заболеваний пародонта. В подавляющем большинстве случаев (до 80 %) пациенты обращаются к врачу-стоматологу при возникновении значимых клинических проявлений (кровоточивости десен, подвижности зубов, боли, затруднении в приеме пищи). К этому моменту процесс уже переходит в деструктивную форму, способствуя возникновению вторичной адентии и вызывая ухудшение качества жизни у лиц трудоспособного возраста [77, 161, 293].

В связи с этим поиск и внедрение методов ранней диагностики в комплекс обследования пациентов является необходимостью для широкой стоматологической практики с целью своевременного выявления заболеваний пародонта, проведения профилактических мероприятий, определения лечебной тактики и дальнейшего прогнозирования течения процесса [47, 93, 99, 122, 128, 304, 305]. Общепринятая диагностика состояния пародонта опирается на клинические, инструментальные, рентгенологические, лабораторные методы [45].

Оценку пародонтального статуса, эффективности лечения и дальнейшее динамическое наблюдение в динамике проводят по клиническим параметрам, для количественного представления которых используются различные индексы. Сложность определения индексов, неоднозначная интерпретация данных, необходимые значительные временные затраты делают эти методы малоприменимыми на рутинном стоматологическом приеме [8, 22, 36, 157, 169, 197]. По мнению ряда авторов, традиционное инструментальное исследование состояния пародонта затрудняет возможность раннего выявления патологии [55, 220]. Общепринятые в практике исследования позволяют оценить тяжесть патологического процесса, однако не отвечают требованиям современного подхода к диагностике, определению прогноза, оценки эффективности лечения заболеваний пародонта [38, 235].

Следует отметить, что мониторинг наиболее распространенных заболеваний пародонта на современном этапе должен быть основан на комплексной персонифицированной диагностике, включающей исследования микрофлоры и генетически обусловленных иммунных реакций врожденного и приобретенного иммунитета, определение биомаркеров в ротовой или десневой жидкостях, отражающих функциональное состояние как тканей полости рта, так организма в целом [38, 70, 78, 153, 209, 268, 272, 339]. Существующее в настоящее время компьютеризированное оборудование для обследования тканей пародонта, например, система Флорида Проуб, разработано скорее для оказания специализированной помощи в пародонтологических кабинетах и мало доступно для выявления заболеваний пародонта на рутинном каждодневном приеме врача–стоматолога [49, 72].

Высокой диагностической ценностью обладают рентгенологические методы. При заболеваниях пародонта информативны прицельные внутриротовые снимки, ортопантомография, компьютерная томография. Последняя обладает значительными преимуществами, но отличается высокой стоимостью, большой дозой лучевой нагрузки, не всегда доступна широкому кругу населения. При всех достоинствах рентгенологических методов стоит учитывать значительное снижение их информативности при обострении воспалительного процесса [107].

При обнаружении обширных деструктивных поражений костных структур периодонта и пародонта, как правило, рекомендуется экстракция зуба. Вместе с тем, в последние годы, сформировалось научное направление, в основе которого заложен принцип органосохраняющих подходов и методов терапии, и именно в таких случаях огромное значение имеет корректная дифференциальная диагностика [18, 34, 123, 198]. Например, при комбинированных эндо-пародонтальных поражениях, распространенность которых достигает 29,4%, рентгенологическая и клиническая картина схожа с локализованным пародонтитом, пародонтальными абсцессами, соматическими заболеваниями с вторичными изменениями пародонта [146, 205]. При этом, по данным некоторых авторов, в результате изучения информированности стоматологов о диагностике,

тактике и прогнозе комбинированных поражений, с поставленной задачей справились не более 31% стоматологов в разных странах. И основную сложность составляла диагностика состояния, в связи с чем в дальнейшем выбиралась неверная тактика лечебных мероприятий [23, 224, 234, 360].

Относительно новым направлением в современной пародонтологии является использование стоматологического эндоскопа, а именно системы Perioscopy (Perioscopy Inc., Окленд, Калифорния, США), разработанной для облегчения визуализации десневой борозды в режиме реального времени при проведении диагностических и терапевтических этапов лечения пародонтита. Увеличенное изображение поверхности корня под десной облегчает распознавание зубных отложений и биопленки на его поверхности. Благодаря новым улучшенным средствам визуализации с помощью современного оборудования стало возможным обеспечить успешное лечение глубоких пародонтальных карманов (более 8 мм) [96, 131, 136, 186, 189, 331].

Активный поиск и разработка методов ранней диагностики заболеваний пародонта продолжают и в настоящее время. Все большее распространение в стоматологии получают современные высокочувствительные оптические методы [17]. Например, активно используется аутофлуоресцентная стоматоскопия для неинвазивной визуализации патологических изменений слизистой оболочки рта [95, 261, 267].

В литературе описаны положительные результаты использования метода Рамановской спектроскопии для изучения минерального состава изменений эмали после процедуры отбеливания, приводятся спектральные линии, связанные с твердыми тканями зуба, которые предоставляют важные данные для понимания химических структурных свойств дентина и эмали. Известно использование метода для анализа структуры зубов по сравнению с синтетическими апатитами, изучена качественная оценка изменения минерального состава зубов человека при кариозном поражении и патологической стираемости зубов в пределах эмали [59, 60, 73, 81, 143, 290].

В качестве дополнительных методов при исследовании тканей пародонта применяют в том числе биомикроскопию, полярографию, оксиметрию, лазерную доплеровскую флоуметрию и др., но все они отвечают за определенные показатели, частично отражающие общую картину, и поэтому вопрос поиска новых методов экспресс-диагностики заболеваний пародонта для использования в каждодневной практике врача-стоматолога не теряет своей актуальности [28, 61, 86, 91, 134, 163, 277, 286].

При потере зубов в результате длительного хронического воспалительного процесса в окружающих тканях происходят необратимые морфологические деструктивные изменения, которые осложняют, а иногда делают практически невозможной реабилитацию пациентов с помощью дентальных имплантатов. Характер воспаления при пародонтите и периимплантите не одинаков, вопрос изучен недостаточно и представляет важный научный и клинический интерес для разработки обоснованной и эффективной тактики ортопедического лечения у пациентов с заболеваниями пародонта [67, 129, 179, 184, 326].

При известном успехе дентальной имплантологии проблема предупреждения развития периимплантита и мукозита является нерешенной. Мукозит характеризуется воспалительным процессом прилегающих к конструкции имплантата мягких тканей, который не сопровождается нарушением остеоинтеграции [322]. Периимплантит сопровождается горизонтальной или вертикальной резорбцией опорной кости. Анализ литературных данных свидетельствует о развитии мукозита примерно у 70–80% пациентов с пародонтитом, развитие периимплантита описано у 25–50% обследованных [71]. К причинам относят в том числе курение, отсутствие кератинизированной десны, наличие отторжений имплантатов и сахарного диабета в анамнезе, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния различной этиологии и другие причины.

Но одним из ключевых и наиболее значимых факторов является инфицирование окружающих имплантат тканей различными микроорганизмами ротовой полости [111]. Событие развивается в случае некачественной гигиены

полости рта, образования зубной бляшки и зубного камня на поверхности имплантата и, безусловно, развитием различных воспалительных и иммунных реакций. В большом количестве научных работ описаны доказательные факты о связи пародонтита с предрасположенностью к периимплантиту [183], а заболевания пародонта в анамнезе значительно повышают риск периимплантита [68, 80, 130, 302]. По данным клинических исследований некоторых авторов риск развития периимплантита у больных пародонтитом как в активной форме, так и в стадии ремиссии может увеличиваться до пяти раз, по сравнению с пациентами со здоровым пародонтом [303].

По данным Dalago H.R. et al. риск развития периимплантита в 2,2 раза выше при наличии в анамнезе заболеваний пародонта (ЗП), в 3,6 раза выше при наличии цементированных реставраций по сравнению с протезами на винтах и в 16,1 раза выше при полной реабилитации по сравнению с частичной реабилитацией, что дополнительно свидетельствует о важности проведения лечебных мероприятий для сохранения максимально возможного количества зубов. При этом по данным авторов анализ методом логистической регрессии не выявил связи между характеристиками имплантата и периимплантитом [303].

Эти результаты согласуются с другими литературными данными, согласно которым пациенты с более высоким индексом гигиены полости рта; пациенты, не проходящие поддерживающую терапию; и пациенты, у которых в анамнезе был пародонтит, являются группами повышенного риска развития периимплантита. Таким образом, пародонтит можно рассматривать как важный фактор риска развития периимплантита [29, 167, 172, 210, 227, 237, 252, 329].

1.2. Особенности микробиоты при хроническом пародонтите и других заболеваниях, ассоциированных с пародонтопатогенами

Хронический пародонтит имеет полимикробную природу, является комплексным мультифакториальным заболеванием, вызывается совокупностью микроорганизмов со свойствами, характерными для пародонтопатогенов. Процесс характеризуется необратимостью течения, сопровождается хроническим

воспалением тканей пародонта, их деструкцией с нарушением костной структуры и зубоальвеолярного связочного аппарата, в конечном итоге приводящих к утрате зубодесневого прикрепления и потере зубов, обширной атрофии альвеолярных отростков/части челюстей.

Несмотря на то, что основным условием инициации деструктивных процессов в тканях пародонта считается наличие локализованной в придесневых областях и межзубных промежутках биопленки, являющейся по сути стабильным микроконсорциумом из нескольких сотен видов микроорганизмов, одним из важнейших предопределяющих факторов развития патологического процесса является формирование иммунодефицитного состояния [14, 65, 120, 121].

Все основные возбудители этого заболевания (*P.gingivalis*, *T.forsythia*, *A.actinomycetemcomitans*, *Filifactor alocis*, *Porphyromonas endodontalis*, *T.denticola*, *P.intermedia*, *F.nucleatum* и др.), описанные как пародонтопатогены I и II порядка, называемые в различных зарубежных литературных источниках микроорганизмами «красного» и «оранжевого» комплекса, находятся в сложных разнохарактерных взаимоотношениях между собой и с иммунной системой организма-хозяина, что провоцирует как развитие локальных изменений со стороны тканей пародонта, так и последствия этих воспалительно-дегенеративных изменений на системном уровне [6, 7, 65, 99, 217].

Экологические принципы, регулирующие развитие биопленок налета, а также локальные реакции организма, имеют эволюционные корни. Анализ имеющихся данных позволяет предположить, что у большинства пациентов постепенная утрата тканей пародонта является результатом взаимодействия очень разнообразной комменсальной микробиоты с организмом хозяина, а не доминирования нескольких отдельных патогенов, что приводит к дисбиотическим изменениям всей экологической ниши. Большинство ранее описанных хронических заболеваний, связанных с дисбиозом, например, воспалительные заболевания кишечника и дерматит, характеризуются снижением микробного разнообразия (вероятно, из-за явного разрастания одного или нескольких таксонов микроорганизмов). Большинство распространенных форм пародонтита, по-

видимому, не соответствует этому общему принципу, и связанный с ним микробиом на самом деле почти всегда демонстрирует повышенное бактериальное разнообразие по сравнению со здоровым пародонтом. Это разнообразие обусловлено взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды [35, 44, 63, 71, 88, 99, 178, 181].

По мнению многих авторов, патогенез пародонтита, вероятно, является результатом «персонализированной патологии», поскольку у каждого пациента, скорее всего, есть определенное сочетание микробов и факторов риска, влияющих на конкретные участки тканей, где проявляется активность заболевания в течение ограниченного периода времени. Обсуждается концепция совместной вирулентности более распространенных комменсалов в патогенезе. Общее понимание зубного налета как сложной микробной экосистемы, которая вызывает пародонтит, значительно изменилось за последнее столетие. Пародонтит у человека возникает в результате полимикробного поражения, в том числе за счет трудно культивируемых и некультивируемых микроорганизмов. Недавняя модель, объясняющая патогенез пародонтита, включает в себя микробный дисбиоз, инициируемый ключевыми патогенами, который описывает состояние дисбаланса местной микробиоты, несовместимого со здоровьем. Однако количество и идентичность видов бактерий, входящих в дисбиотический микробиом пародонта, могут значительно отличаться у пациентов внутри изучаемых групп, а также между группами с подобными вариантами заболеваний в различных научных исследованиях [15, 132, 171, 180, 203].

Кроме того, изменения структуры микробного сообщества из-за воздействия хозяина или окружающей среды не всегда сопровождают разрушение тканей [135, 315]. Таким образом, термин дисбиоз может не применяться к распространенным случаям заболеваний пародонта, которые не соответствуют модели дисбиоза, наблюдаемой при других заболеваниях [312].

Еще в конце XX века Socransky была предложена классификация пародонтопатогенов, основанием которой является изучение частоты встречаемости отдельных представителей микробиоты в различных

воспалительных очагах [250]. Согласно данной классификации, все микробные патогены были разделены на комплексы: «красный», «оранжевый», «желтый», «зеленый», «фиолетовый» [218, 338].

«Красный» комплекс включает *P.gingivalis*, *T.denticola*, *T.forsythia* (ранее *B.forsythus*) [215, 295]. Представители комплекса обладают высокой агрессивностью и метаболической активностью в отношении соединительнотканых структур пародонта. «Оранжевый» комплекс состоит из *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *F.nucleatum*, *P.intermedia/nigrescens*, *Parvimonas micra* (ранее *Peptostreptococcus micros*), *Eubacterium nodatum*, *Streptococcus constellatus* [291, 296, 299].

Эти комплексы микроорганизмов содержат потенциальные патогены для тканей пародонта, их наличие часто сопровождается стремительно прогрессирующим течением болезни. В норме они могут в незначительной концентрации присутствовать в ротовой полости, но в некоторых ситуациях они способны интенсивно размножаться, особенно при изменении микроэкологического состояния слизистой оболочки рта. В литературе отмечено, что «красный» и «оранжевый» комплексы тесно взаимосвязаны, их представители принимают совместное участие в развитии заболеваний тканей пародонта [53].

«Зеленый» комплекс состоит из *A.actinomycetemcomitans* (ранее *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) (серотип а), *Campylobacter concisus* и *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga ochracea*, *Campylobacter concisus*. Действие патогенов этого комплекса способствуют выраженной деструкции тканей пародонта, воспалению слизистой оболочки ротовой полости и твердых тканей зубов. «Желтый» комплекс включает *Streptococcus sanguinis* (ранее *S. sanguis*), *S. mitis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. gordonii*. «Фиолетовый» комплекс включает *Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces naeslundii* [53, 299]. «Желтый» комплекс совместно с «фиолетовым» выполняют в большей мере протективную роль, выступая в качестве антагонистов при взаимодействии с пародонтопатогенами, однако не стоит исключать

потенциального участия некоторых представителей, в частности *S.intermedius*, *S.gordonii*, *A.odontolyticus*, *A.naeslundii*, в развитии пародонтита [271].

Все представители комплексов могут быть задействованы в формировании зубного налета. Одними из первых бактерий, участвующих в формировании биопленки на поверхности зубов, являются виды грамположительных факультативных микроорганизмов – представителей родов *Streptococcus* и *Actinomyces*, которые входят в «желтый» и «фиолетовый» пародонтопатогенные комплексы [243].

После адгезии этих микроорганизмов на поверхности зуба происходит постепенное и послойное формирование зубного налета, и чем больше слоев в сформированной биопленке, тем меньше доступа к кислороду в этой среде будет в глубжележащих частях. Эти обстоятельства приводят к формированию бескислородных условий и присоединению облигатно-анаэробной микрофлоры. Переходным, связующим и ключевым звеном в этом процессе чаще всего служат бактерии, которые входят в «оранжевый» комплекс: *F.nucleatum*, *P.intermedia/nigrescens*, *P.micra*, *E.nodatum*, *S.constellatus* [282].

Постепенное смещение в анаэробные условия может привести к переходу сформировавшегося ранее гингивита в пародонтит за счет присоединения микроорганизмов из «красного» пародонтопатогенного комплекса: *P.gingivalis*, *T.denticola* и *T.forsythia*. При благоприятных условиях вероятно присоединение представителей и других комплексов. Например, представитель «зеленого» комплекса *A.actinomycetemcomitans* (серотип а) активно участвует в агрессивном быстро прогрессирующем развитии пародонтита у молодых людей [173].

В российской литературе после проведения I Съезда пародонтологов России было внедрено понятие пародонтопатогенных бактерий I порядка, обладающих сочетанием трех ведущих признаков: вертикальной и горизонтальной передачей от человека к человеку, внутриклеточным паразитизмом и продукцией экзотоксинов. Пародонтопатогены II порядка имеют неполный набор этих признаков. К пародонтопатогенным видам I порядка соответственно были отнесены три

возбудителя — *P.gingivalis*, *T.forsythia* и *A.actinomycetemcomitans*, токсигенный серотип b [120].

Это, с одной стороны облегчило постановку диагноза, но с другой существующая теория не отвечает на вопросы причины возникновения пародонтита у пациентов в случае отсутствия пародонтопатогенов из «красного» комплекса или представителя I порядка, поэтому, с учетом частоты встречаемости заболеваний пародонта, по-прежнему актуальна разработка новых высокотехнологичных подходов к диагностике и лечению [20].

На сегодняшний день крайне актуальной является микробная теория развития пародонтита, в которой приводятся факты, свидетельствующие о том, что деструкция тканей обусловлена не отдельными пародонтопатогенами, а является следствием нарушения межмикробных взаимодействий на фоне дисбиотического расстройства, которое, безусловно, связано с реактивацией локальных и системных иммунных реакций [20, 216, 229].

Накопленный в последнее время опыт свидетельствует о том, что весомый вклад в формирование пародонтита вносит микробиота полости рта, которая представлена в большей степени факультативно- и облигатно-анаэробными видами. Идея о том, что пародонтит является результатом истинной полимикробной активности, подтверждается множеством доказательств. Исследования микробиома показывают, что среди разнообразных групп микробов, связанных с заболеваниями, есть как культивируемые, так и некультивируемые бактерии [138, 216, 218, 338]. Хотя результаты исследований в целом согласуются на уровне типов, бактерии, в большом количестве присутствующие при пародонтите, различаются на уровне видов [216, 218, 250, 338].

Метатранскриптомный анализ показывает, что определенные метаболические признаки соответствуют прогрессированию заболевания, что позволяет предположить, что все микробное сообщество, а не только несколько патогенов полости рта, способствует прогрессированию заболевания. Кроме того, не во всех участках зубов с разрушением тканей обнаруживаются предполагаемые патогены, а в ходе лонгитюдных исследований не было выявлено существенных

различий между культивируемой поддесневой микробиотой в участках пародонта с недавним увеличением глубины кармана по сравнению со стабильными участками [216]. Данный факт еще больше усложняет ситуацию с оценкой роли микробиоты в развитии заболевания. Недавние исследования микробиома, проведенные несколькими группами ученых, показали, что наиболее распространенные виды, такие как *F.alocis*, *P.gingivalis* и *T.denticola*, количество которых увеличивается при заболевании, по-прежнему составляют менее 4% от общего количества всех видов микроорганизмов [138, 151, 247, 250]. В частности, ряд авторов предлагают новую модель развития пародонтита, согласно которой он вызывается дисбиотической и синергетической микробиотой, а не обычным инфекционным заболеванием, вызываемым одним или несколькими определенными видами, такими как «красный комплекс» [211]. В соответствии с этой теорией различные бактерии выполняют разные функции, которые объединяются, чтобы сформировать стабильную микробиоту, вызывающую заболевание. Микроорганизмы, входящие в состав биопленки, действуют сообща, чтобы противостоять реакции организма и вызывать воспаление, сопровождающееся повышенной протеолитической активностью и выработкой цитокинов, что приводит к разрушению тканей.

Изучению микробиоты как тела человека, так и отдельных его органов и тканей посвящено достаточно большое количество научных работ, в которых анализ микробного состава проводится с использованием различных микробиологических методов лабораторной диагностики [138, 332].

В основном эти работы представлены результатами исследований микробиоты с использованием генетических технологий, а именно с использованием NGS-секвенирования, которое открыло большое количество разных возможностей для крупных метагеномных исследований в человеческой популяции [260]. Однако эти методы имеют существенные ограничения, включая высокую стоимость и необходимость в наличии глубоких знаний в области биоинформатики. Еще одним недостатком молекулярно-генетических методов является невозможность напрямую определить жизнеспособность и свойства

микроорганизмов. В связи с этим в настоящее время проводится все больше исследований с использованием усовершенствованных культуромных методов, где ключевым вариантом идентификации микроорганизмов является технология MALDI ToF масс-спектрометрии [354].

Тем не менее, многие работы показывают, что традиционные методы культивирования могут иметь некоторые недостатки в связи с наличием в ротовой полости некультивируемых форм бактерий. Именно по этой причине достаточно часто культуромные исследования с использованием широкого перечня различных питательных сред зачастую применяют в тандеме с молекулярно-генетическими исследованиями микробиоты [358].

В целом микробиота тела человека состоит из нескольких популяций: основной, добавочной и случайной. Микробиота полости рта является второй по величине с точки зрения биоразнообразия микробных сообществ. Формирование микробиоты ротовой полости – длительный и многофакторный процесс, который зависит от многих причин. Основная микробиота является относительно общей для всех людей, тогда как ее вариабельная часть, представленная добавочной и случайной микробиотой, является уникальной для конкретного индивидуума [124].

При изучении состава нормального микробиома полости рта детей и подростков на основе методов секвенирования гена 16S рРНК с использованием образцов зубного налета и слюны выявлено, что *Proteobacteria*, *Fusobacterium*, *Actynobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Synergistetes*, *Tenericutes*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Streptococcus*, *Kingella*, *Leptotrichia*, *Burkholderia* и *Strenotrophomas*, *Enterobacteriaceae* являются доминирующими родами с высоким уровнем численности в возрасте 12–24 месяцев. *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacillus*, *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Rothya* и *Haemophilus* являются преобладающими родами у детей. При этом стоит отметить возможное обнаружение представителей пародонтопатогенных комплексов у детей без развития пародонтита [194].

Микробные сообщества образуют биопленку, заключенную в защитный внеклеточный матрикс, и именно он во многом, защищает микроорганизмы от

агрессивной среды, позволяет поддерживать баланс в этой экосистеме. Микроорганизмы взаимодействуют друг с другом посредством так называемого «чувства кворума» и распределяются в ротовой полости в соответствии с метаболическими особенностями различных тканей [69, 74, 115, 118].

Оральная микробиота может обладать протекторными свойствами, а также обладает определенным патогенным потенциалом. Неправильная гигиена и пищевые привычки могут привести к различным нарушениям баланса микробиоты и постепенно к развитию различных воспалительных заболеваний. Во многих публикациях отмечено участие пародонтопатогенов в различных патологических процессах [62, 65, 92, 177, 212]. Такие противоречивые данные о роли микробиоты в развитии заболеваний пародонта дополняются значительным разнообразием работ, в которых авторы связывают отдельных представителей пародонтопатогенных комплексов с другими заболеваниями, что еще больше актуализирует проблему изучения микробиоты полости рта и ее роль в развитии хронического пародонтита и сопутствующей патологии.

В одной из работ авторы предоставили выводы, свидетельствующие о том, что дисбиоз полости рта может влиять на продолжительность симптомов, вызванных COVID-19. Конкретно это связывают с частым выделением бактерий рода *Prevotella* у таких пациентов. Отмечено, что эти виды продуцируют белки, которые могут способствовать инфицированию SARS-CoV-2 и усугубить течение COVID-19 [232].

Другой пример показывает, что штаммы бактерий рода *Veilonella* способны запускать воспалительные реакции за счет индукции выработки IL-6, а виды рода *Prevotella* могут активировать TLR-2 и экспрессию IL-23 и IL-1. В последние годы появляется все больше публикаций, в которых отмечена выработка бактериями ротовой полости различных соединений, вызывающих развитие системных воспалительных реакций, нарушающих физиологические процессы в функционировании гематоэнцефалического барьера, приводя в конечном итоге к нейродегенерации [288]. Изменение состава и функционала микробиоты ротовой полости, вероятно, может привести к перестройке межмикробного взаимодействия,

включая симбиотические, синергетические или антагонистические взаимоотношения. При этом такие локальные изменения могут привести и к генерализованным трансформациям, нарушая регуляцию кинуренинового пути метаболизма триптофана. Нарушения обнаружены у многих пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера [349]. Также отмечено влияние усиленных протеаз (гингипаинов), которые синтезируются *P.gingivalis*, проявляющих нейротоксическое свойство, вызывая патогенное воздействие на тау-белок [255].

Исследования, представленные Narikiyo et al., показали, что *T.denticola* часто обнаруживаются в опухолевых и нормальных тканях пациентов с раком пищевода и, возможно, способствуют образованию опухолей [201]. Chen et al. проводя сравнительные генетические исследования образцов слюны пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и здоровых людей обнаружили, что общее видовое разнообразие микроорганизмов слюны у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода снизилось, как снизилось и количество *Corynebacterium*, *Peptococcus* и *Cardiobacterium* [270]. Опубликованы данные, в которых указано изменение количества *Neisseria elongata* с *Streptococcus mitis* у пациентов с раком поджелудочной железы по сравнению с группами контроля без патологии, что предполагает в перспективе использовать их в качестве индикаторных при развитии рака поджелудочной железы [357]. При этом риск рака поджелудочной железы значительно увеличивался при наличии повышенных сывороточных антител против *P.gingivalis* [278]. Как *P.gingivalis*, так и *A.actinomycetemcomitans* обладают потенциалом инициировать пути Toll-подобных рецепторов, которые, как было показано, являются движущими силами канцерогенеза поджелудочной железы [342]. Также было показано, что *P.gingivalis* и *A.actinomycetemcomitans* могут способствовать более высокому риску рака поджелудочной железы [219]. Результаты этих исследований показывают, что микроорганизмы слюны могут отражать изменения в микробном сообществе пациентов с онкологическими заболеваниями.

Многие исследования показали, что пародонтит является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [32, 343]. Эпителий десны в пародонтальных карманах пациентов с пародонтитом легко уязвим, благодаря факторам агрессии бактерии могут проникать в системный кровоток, что может привести к развитию bacterиeмии с возможной колонизацией в других органах [244]. Бактерии, связанные с заболеваниями пародонта, могут нарушать работу иммунитета, вызывать выработку клетками воспалительных факторов, таких как: IL-1 β , IL-6, TNF- α , проникать в кровоток из поврежденной ткани пародонта, что приводит к воспалению и повреждению эндотелия сосудов, а также образованию атеросклеротических бляшек [275]. Во многих клинических исследованиях было показано, что после постановки диагноза пародонтит и его своевременного лечения вероятность развития атеросклероза может быть снижена. *S.sanguis* является одним из ранних колонизаторов зубного налета, он же чаще других оральных стрептококков выделяется из крови у пациентов с инфекционным эндокардитом [318].

P.gingivalis может также проникать и колонизировать атеросклеротические бляшки пациентов. В одном исследовании проанализировали микроорганизмы в образцах, полученных после эндартерэктомии сонной артерии у 76 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в 42% случаев были обнаружены *P.gingivalis*. Также в атеросклеротических бляшках были выявлены и другие пародонтопатогены: *A.actinomycetemcomitans* и *T.forsythia* [280, 350].

S.sanguinis способен транслоцироваться из полости рта в кровоток человека и колонизировать эндотелий сосудов и клапанов сердца, принимая участие в развитии инфекционного эндокардита. Бактерии, связанные с заболеваниями пародонта, могут стимулировать клетки к выработке воспалительных факторов, все тех же IL-1 β , IL-6, TNF- α , и попадать в кровоток из поврежденной ткани, вызывая воспаление и способствуя образованию атеросклеротических бляшек [148].

Опубликованы данные, свидетельствующие о способности стрептококков (*S.salivarius*, *S.intermedius* и *S.mitis*) преобразовывать этанол в канцероген ацетальдегид с помощью фермента алкогольдегидрогеназы [133]. Они способны

повышать уровень цитокинов и других провоспалительных медиаторов, что может привести к формированию хронического воспаления, вовлеченного в канцерогенез [133, 199, 248]. Кроме того, *S.salivarius* является ранним колонизатором в полости рта, который также способен колонизировать кишечник, угнетать ядерный фактор транскрипции NF-κB эпителиальных клеток тонкой кишки и принимать непосредственное участие в процессе воспаления и гомеостаза кишечника [137].

Возможно влияние микробиоты полости рта на развитие красного плоского лишая ротовой полости [126]. Дисбиоз микробиома полости рта играет важную роль в развитии нескольких аутоиммунных заболеваний, таких как: ревматоидный артрит, системная красная волчанка и первичный синдром Шегрена [306]. Многие эпидемиологические исследования показали корреляцию влияния на течение ревматоидного артрита *P.gingivalis* и *A.actinomycetemcomitans*, способствующих выработке аутоантител посредством прямой посттрансляционной модификации белков или, косвенно, путем влияния на опосредованную нейтрофилами генерацию неозпитопов [273].

Клиническое значение *F.nucleatum* обусловлено, в первую очередь, заболеваниями пародонта, включая легкие формы гингивита, острые и хронические формы пародонтита. Некоторые авторы считают, что *F.nucleatum*, занимает особое положение в развитии и структуре биопленок полости рта, способны к коагуляции с исключительно широким спектром таксонов, включая как ранних, так и поздних колонизаторов; входят в состав биопленки на промежуточном этапе развития, между ранними и поздними колонизаторами, а само появление, по-видимому, связано с проникновением в биопленку поздних колонизаторов-анаэробов [150]. При этом другие исследователи предполагают, что имеющиеся на данный момент данные визуализации показывают, что *F.nucleatum* не является физическим связующим звеном между организмами, колонизирующими зубную бляшку на ранних и поздних стадиях, а является условно-патогенным микроорганизмом и индикатором созревания зубной бляшки до такой степени, что становятся доступными бескислородные ниши [242].

Кроме заболеваний полости рта *F.nucleatum* связана с неблагоприятными исходами беременности. Эти бактерии выделяются из амниотической жидкости при преждевременных родах и из пуповинной крови при раннем неонатальном сепсисе. Кроме того, *F.nucleatum* часто ассоциируется с различными воспалительными заболеваниями, такими как: синусит, эндокардит, септический артрит, тонзиллит и абсцессы различной локализации. Появляется больше исследований, связывающих *Fusobacterium* spp. с колоректальным раком. Кроме того, в последнее время появляется все больше упоминаний *F. nucleatum* не только в контексте колоректального рака, но и рака полости рта, головы, шеи, рака желудка, пищевода, поджелудочной железы, рака шейки матки и молочной железы [114].

Известно, что род *Prevotella* и несколько его видов вызывают заболевания полости рта. Некоторые из видов, которые участвуют при стоматологической патологии, включают *P.dentalis*, *P.enoea*, *P.fusca*, *P.melaninogenica*, *P.denticola*, *P.intermedia*. Представители рода *Prevotella* инициируют выработку Toll-подобного рецептора TLR2, что впоследствии приводит к поляризации Th17, что может привести к распространенности патологического процесса. Исследования на мышах также показали, что *Prevotella* обладает рядом факторов патогенности. Повышение уровня *Prevotella* и снижение уровня *Lactobacillus* показали связь с остеомиелитом у мышей. Продолжение исследований *Prevotella* может показать клиническую важность его участия в заболеваниях полости рта [284]. Данный факт особенно актуален с точки зрения выявления связей отдельных пародонтопатогенов и их ассоциаций с другими микроорганизмами в качестве причины заболеваний костной ткани челюстей, в том числе ассоциированной с имплантатами.

Предшественником хронического пародонтита практически всегда является гингивит. В случае своевременного обращения пациента к специалистам стоматологического профиля в молодом возрасте развитие гингивита нередко можно остановить и добиться длительной клинической ремиссии.

Пародонтит характеризуется хроническим патологическим процессом, вызванным продолжительным воспалением и формированием микробных биопленок на зубах. Форма пародонтита, характеризующаяся прогрессирующим воспалением и деструкцией поддерживающих тканей на протяжении длительного времени, называется ХГП. При длительно текущем заболевании появляются различные патологические изменения, такие как: обнажение шеек зубов, гиперестезия, кариес корня, клиновидные дефекты, особенно у пожилых пациентов, которые затрудняют самостоятельную гигиену полости рта, что ускоряет дальнейшее развитие воспалительного процесса [48, 101]. ХГП является фактором риска развития системных заболеваний: диабета, сердечно-сосудистых патологий, ревматоидного артрита и других [83, 159, 230, 274, 310].

Несмотря на то, что в настоящее время полимикробная природа и каскад воспалительных реакций макроорганизма считается ключевым в развитии пародонтита, многие научные работы посвящены отдельным пародонтопатогенным комплексам. При этом самым серьезным осложнением хронического пародонтита является потеря одного или нескольких зубов. Таким образом, анализ микробиоты полости рта при заболеваниях пародонта выходит за пределы терапевтической стоматологии, актуализируя вопросы персонифицированного подхода к изучению ее состава и роли отдельных представителей в качестве этиологической причины развития различной патологии. При этом нельзя ограничиваться изучением только классических пародонтопатогенов: необходим всесторонний анализ состава микробиоты и определения ее значения в формировании как системных, так и локальных процессов, характерных для полости рта, например, связанных с мукозитами и периимплантитами, как частными примерами формирования очагов хронической инфекции с высокими рисками генерализации микробного процесса.

1.3. Проблемы микробиологического разнообразия при хроническом пародонтите и периимплантите

Понимание персонифицированного микробиологического профиля имеет решающее значение для разработки наиболее эффективных профилактических и терапевтических стратегий. Существующие методы микробиологического анализа и классические – традиционные, основанные на культуральных исследованиях, и современные молекулярно-генетические подходы обладают и значительными преимуществами, и определенными недостатками, о которых было озвучено выше.

Здоровые участки вокруг имплантата содержат микробный состав, который частично совпадает с биосоставом различных участков пародонта, но, тем не менее имеет и явные отличия. Исследования показывают, что здоровая борозда вокруг имплантата преимущественно заселена представителями Firmicutes и Proteobacteria. Такие бактерии, как *Streptococcus*, *Neisseria*, *Actinomyces*, широко распространены и поддерживают физиологическое функционирование участков десны вокруг имплантата с одной стороны, а с другой могут быть причиной воспалительных процессов [246].

Есть основания полагать, что микроорганизмы, вызывающие пародонтит и периимплантит, идентичны. В пародонтальных карманах зубов и зоне вокруг имплантатов обнаруживаются аналогичные микробные ассоциации. Однако ряд авторов отрицают возможность инфицирования периимплантатной зоны от патологических очагов инфекции в тканях пародонта. Таким образом, вопрос изучения микробиоты при сочетанном течении двух данных процессов остается не до конца изученным [111, 112].

Особенно актуально проведение сравнительных исследований, направленных на изучение микробиоты при пародонтите и периимплантите. Микробиом полости рта функционально и структурно организован – необходимо понимание структуры микробиоты при периимплантитах и пародонтитах.

По данным некоторых авторов у пациентов с периимплантитом наблюдается высокий уровень пародонтальных патогенов. Однако микробиота периимплантита более разнообразна, чем микробиота пародонтита [222, 254].

Вокруг здоровых имплантатов часто обнаруживаются микроорганизмы из «желтых» и «фиолетовых» комплексов, представленных грамположительной микробиотой *S.oralis*, *S.mutans*, *A.odontolyticus*. Грамотрицательные бактерии, включая *P.intermedia*, *P.gingivalis*, *P.nigrescens* и *C.rectus*, редко встречаются в здоровых тканях вокруг имплантатов. Напротив, в случае периимплантита основные компоненты бактериального сообщества представлены грамотрицательными анаэробными бактериями [182, 254].

Также известны некоторые случаи периимплантита, вызванного грамотрицательными аэробными бактериями, но основным этиологическим фактором все же являются грамотрицательные анаэробные бактерии – классические пародонтопатогены. К ним относятся *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.denticola*, *T.forsythia* и *F.nucleatum* [335]. При исследовании микроорганизмов, полученных из очагов с периимплантитом, выделены грибы *Candida albicans*, а также *Staphylococcus aureus* и *A.actinomycescomitans*.

Ряд исследований показывает, что *S.aureus* адгезируется к компонентам имплантата в первый год после имплантации и, по-видимому, играет важную роль в развитии периимплантита. Было обнаружено, что дентальные имплантаты, пораженные периимплантитом, связаны с низким титром антител и повышенным уровнем *S. aureus* [333]. В других исследованиях при периимплантите выделяли фузобактерии и трепонемы, а при мукозите: *Rothia* spp. и *Streptococcus* spp. Таким образом, вероятно, прогрессированию мукозита в периимплантит способствуют популяции различных бактерий [249].

Другие исследователи выявили, что микробиота тканей вокруг имплантата отличается существенно меньшим разнообразием и количеством, чем микробиота десневой борозды в норме и пародонтальных карманов при патологии. Кроме того, несколько родов, таких как: *Burkholderia*, *Anaerovorax*, *Anaerococcus*, *Aerofilium* и *Exiguobacterium* – оказались уникальными для периимплантной ниши. Преобладающими родами в периимплантной микробиоте были *Butyrivibrio*,

Campylobacter, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Selenomonas*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Leptotrichia*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Lactococcus* и *Treponema* [287].

Очаги периимплантита были связаны с более низкими уровнями *Prevotella* и *Leptotrichia* и более высокими уровнями *Actinomyces*, *Peptococcus*, *Campylobacter*, *Streptococcus*, *Butyrivibrio*, чем здоровые участки тканей вокруг имплантата. Соответственно микробиота при периимплантите демонстрировала значительно меньшее разнообразие по сравнению с участками пародонта, и различные бактериальные популяции были связаны со здоровьем и болезнями в каждой экосистеме. Интересно, что у 85% обследованных было обнаружено менее 8% общих видов между периимплантными и пародонтальными участками [152, 287].

Тем не менее, необходимо учитывать, что периимплантит является результатом непрерывного воспаления, разрушения тканей и микробного воздействия. Как и в случае с заболеваниями пародонта, на эти факторы также влияют специфический для организма иммунный ответ и генетика, а также частично образ жизни и факторы окружающей среды. Несмотря на существенные достижения современной пародонтологической микробиологии и патобиологии, до сих пор не определено, что является первопричиной заболевания: микробная инфекция или само гипервоспалительное состояние [24, 151, 319, 356].

По данным других авторов некоторые известные бактерии, вызывающие пародонтит, могут быть связаны и с периимплантитами, но предполагается, что в этих двух клинически различных состояниях участвуют разные микроорганизмы. Таким образом, тщательное изучение микробиома, связанного с заболеваниями пародонта, является важным шагом, который поможет лучше понять реакцию организма, генетические и экологические факторы и приступить к разработке диагностических, профилактических и терапевтических подходов [251, 252, 325].

Появление современных методов исследования дало возможность существенно расширить понятие о качественном и количественном составе микробиоты полости рта. ПЦР-диагностика и секвенирование значительно изменили подходы к антимикробному лечению хронического пародонтита, но

параллельно актуализировали вопросы антибиотикорезистентности основных пародонтопатогенов. При этом, несмотря на наличие большого количества препаратов с доказанным эффектом в стоматологии и микробиологии до 7% пародонтита сохраняет свою рефрактерность к методам терапии, а вопросы рисков развития периимплантита на фоне проводимых антибактериальных вмешательств остаются нераскрытыми до настоящего времени [1].

Увеличение количества штаммов антибиотикорезистентных микроорганизмов приводит к увеличению финансовой нагрузки на систему здравоохранения [79, 207]. В оценке эффекта от проводимой терапии существенное значение имеют качественные данные о видовом составе микробиоты и количественные изменения, происходящие при использовании бактерицидных и бактериостатических препаратов, а также при монотерапии препаратами с антианаэробным действием. Такие данные преимущественно получают при использовании культурального исследования, информативность которого невысока в связи с наличием в составе микробиоты десневых карманов и зубного камня труднокультивируемых форм микроорганизмов, а также отсутствия рекомендаций по определению чувствительности к антимикробным препаратам для большинства пародонтопатогенов. По этим причинам антимикробная базовая терапия оказывается неэффективной и нуждается в дальнейших исследованиях.

Дополнительным является все больший интерес исследователей к сохранению микробиоты полости рта на фоне проводимой антибактериальной терапии, что отражено в клинических рекомендациях и ряде отдельных исследованиях [50]. Так, в исследовании, проведенном А. И. Булгаковой, показано, что у пациентов с хроническим пародонтитом дополнительная ультразвуковая обработка зубодесневых карманов и поверхности корня в комплексе с антибактериальным лечением обладает более выраженным положительным эффектом улучшения состояния микробиоценоза ротовой полости по сравнению с базовой антибиотикотерапией [46].

Все выше перечисленное значительно усложняет подготовку и планирование операций в челюстно-лицевой области (многокомпонентность патогенов,

склонность к генерализации и участие в соматической и онкологической патологии, отсутствие критериев определения резистентности, затруднение выделения большинства патогенов из клинического материала) и выявляет неоднозначность при составлении схемы антибиотикопрофилактики и терапии, особенно у пациентов с хроническим пародонтитом и у пациентов при подготовке к дентальной имплантации. В настоящее время нет единого мнения о том, какие антимикробные препараты следует рекомендовать для длительной антибиотикопрофилактики, в том числе в связи с появлением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [196, 248, 298, 334].

Нерациональное использование антибиотиков может вызвать нежелательные реакции со стороны организма пациентов, и этот риск следует учитывать при их назначении. Осложнения, связанные с применением антибиотиков, варьируют от различных заболеваний ЖКТ до угрожающих жизни аллергических реакций. Еще одна актуальная проблема антибиотикотерапии – риск суперинфекции. Довольно тревожной является тенденция к увеличению назначения антимикробных препаратов широкого спектра действия практикующими стоматологами [43, 309].

Повсеместное применение в течение многих лет различных классов антибактериальных препаратов привело к появлению и распространению микроорганизмов, обладающих различными механизмами лекарственной устойчивости. Наиболее распространенными являются: продукция различных вариантов β -лактамаз – ферментов, разрушающих β -лактамы антибиотиков, продукция пенициллинсвязывающих белков, являющихся мишенями действия для β -лактамов антибиотиков, а также других достаточно хорошо изученных механизмов, для ряда классов современных антибактериальных химиопрепаратов (эффлюкс, гидролиз, шунтирующие ферментативные пути и т.п.) [259].

По результатам исследования, опубликованного А. А. Арутюнян и соавторами в 2023 году, при определении генов резистентности, протестированных на 57 штаммах бактерий наиболее высокая частота резистентности оказалась к метронидазолу (54,5%, которые были представлены пародонтопатогенами *P.gingivalis* и *P.intermedia*). От 8,8% до 26,3% штаммов оказались резистентными к

β -лактамным антибиотикам. Наблюдалось явное снижение частоты выявленной резистентности в зависимости от степени защищенности препарата от β -лактамаз и других факторов, кодирующих механизмы антибиотикорезистентности [320].

Полость рта – это динамичная среда, в которой некоторые виды бактерий могут выступать в качестве реципиентов или доноров генов резистентности, особенно тех, которые находятся на мобильных генетических элементах и способны к горизонтальному переносу между видами. Приобретение таких генов посредством горизонтального переноса может постепенно привести к появлению фенотипов, устойчивых к препаратам, которые активно назначаются в стоматологии. β -лактамные антибиотики, в частности амоксициллин, используются в качестве антибиотиков первой линии при инфекциях полости рта. Однако эти антибиотики становятся все менее эффективными против патогенов, несущих гены различных β -лактамаз [223].

В обзоре, по результатам 12 исследований, проведенных в разных странах, приведены данные о значительной частоте устойчивых к антибиотикам изолятов: *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *P.denticola*, *P.melaninogenica*, *F.nucleatum*, *T.forsythia*, *A.actinomycetemcomitans*, *S.constellatus*, *S.intermedius* и *P.micra*, однако устойчивость к антибиотикам не превышала 10% изолятов, за исключением устойчивости к амоксициллину у *A.actinomycetemcomitans*. Самая высокая частота резистентности среди всех видов бактерий была отмечена к амоксициллину, клиндамицину и метронидазолу. Однако характер резистентности широко варьировал в разных географических регионах, и высокая гетерогенность между устойчивыми к антибиотикам изолятами в разных исследованиях исключает какие-либо клинические рекомендации по результатам этого исследования. Хотя устойчивость к антибиотикам микроорганизмов, выделенных у пациентов с пародонтитом, еще не достигла критического уровня, для сдерживания растущей проблемы необходимо уделять особое внимание профилактическим мероприятиям, таким как диагностика на месте оказания медицинской помощи и просвещение пациентов и медицинских работников [139, 200].

Высокие показатели распространенности ХГП и смещение возрастной структуры заболеваемости в сторону омоложения актуализируют необходимость усовершенствования лечебно-диагностических мероприятий с использованием современных функциональных методов диагностики и поиск на их основе новых методов комплексной терапии [11, 98].

Серьезной альтернативой системной антибиотикотерапии в стоматологии является местное применение препаратов с антибактериальными и антисептическими свойствами. По мнению многих авторов, золотым стандартом в терапии заболеваний пародонта продолжают оставаться хлоргексидин содержащие препараты с концентрацией действующего вещества 0,12-0,2%. При этом пациентам с пародонтитом в стадии терапевтической ремиссии, в рамках поддерживающей терапии, следует назначать хлоргексидин содержащие препараты с концентрацией действующего вещества 0,02–0,06%, обеспечивающие бактериостатический эффект. В то же время доказанная эффективность хлоргексидина сопряжена с проявлением побочных эффектов, в частности, искажением вкуса, окрашиванием зубов, дисбиозом, и, согласно ряду исследований, формированием микробной резистентности. Поэтому сам лекарственный препарат, концентрация действующего вещества, длительность применения должны быть подобраны в соответствии с задачами терапии у конкретного пациента [104, 185, 279, 337, 348].

Дополнительной к местной антимикробной терапии можно рассматривать местные иммуномодулирующие препараты, которые могут оказывать косвенное антимикробное действие. Так А. И. Грудянов и соавт. в 2021 году доказали улучшение картины микробиоты при использовании в течение 7 дней нового иммуномодулирующего препарата на основе композиции мурамилпептидов, обладающего свойствами активирования показателей врожденного иммунитета как через повышение функциональной активности естественных киллеров (NK-клеток), так и путем стимулирования образования альфа- и бета-дефензинов — антимикробных пептидов нейтрофилов, активируя клеточный и гуморальный иммунитет [106]. Так как описанное средство не обладает непосредственным

влиянием на микроорганизмы, его применение не приводит к формированию антибиотикорезистентности у представителей микробиоты. Одновременно препарат имеет иммуномодулирующие свойства и нивелирует иммунопатологические процессы в тканях пародонта, обусловленные активным иммуноподавляющим действием пародонтопатогенной микробиоты [22, 42].

В то же время в современной стоматологии существует значительное количество различных схем антимикробной терапии, которые рекомендованы для использования у пациентов с хроническим пародонтитом. Л. Ю. Орехова и соавт. в 2022 гду доказали, что применение антибактериального комбинированного препарата “Цифран СТ” содержащего ципрофлоксацин и тинидазол широкого спектра действия способствует снижению микробной обсемененности в пародонтальных карманах и снижению воспалительной реакции в тканях пародонта [2]. Mombelli A. et al. в качестве препаратов первого выбора рекомендует комбинацию амоксициллина и метронидазола в дозировке 375–500 mg Amoxicillin + 250–500 mg Metronidazol 3 раза в сутки в течение 7 дней [160, 256].

В качестве дополнительного метода местного воздействия на очаги воспаления многие авторы рекомендуют применение фотодинамической терапии [90, 142]. Souza et al. при изучении обзора пяти клинических исследований, проведенных до января 2020 года, пришли к выводу, что фотодинамическая терапия дает такие же клинические результаты при лечении пародонтита, как и амоксициллин с метронидазолом, однако лишена побочных эффектов, характерных для антибиотикотерапии [140, 187]. В работах многих авторов приводятся данные о положительном влиянии фотодинамической терапии при лечении периимплантита [141, 191, 327].

Для поддержания нормальной физиологической среды человеческого организма необходимо разрабатывать антибактериальные материалы, которые могут избирательно элиминировать патогены. Создание новых антибактериальных материалов, реагирующих на стимулы, чувствительные к сигналам внешней среды или патологическим отклонениям, вероятно, приведет к изменению всех принципов антибиотикотерапии. Антибактериальные материалы, реагирующие на

раздражители, привлекательны для реализации инновационной и персонализированной медицины, но, в конечном счете, большинство описанных систем реагирования все еще находятся на этапах доклинических исследований и не доступны в клинической практике [202, 204, 228, 231, 314, 317].

Именно проблемы, связанные с рисками развития осложнений, обусловленных микробиотой при хроническом пародонтите, подталкивают ученых и практикующих врачей-стоматологов к поиску альтернативных методов при ведении пациентов. С одной стороны, высокое разнообразие микробиоты при хроническом пародонтите, ее возрастающая антибиотикорезистентность, неоднозначность роли отдельных видов микроорганизмов требуют более широкого охвата и унификации подходов к терапии пациентов. С другой, современные микробиологические методы исследования, методы прогнозирования, основанные на работе с большими данными, взаимная интеграция и междисциплинарные подходы между стоматологией и микробиологией позволяют уже сегодня разрабатывать новые подходы к персонифицированной подготовке пациентов с хроническим пародонтитом к оперативным вмешательствам, в том числе и к дентальной имплантации. При этом в основу прогностических моделей могут быть положены не только клинические или микробиологические, но и гибридные подходы, которые позволяют значительно оптимизировать подготовку пациентов к проведению хирургических методов лечения.

1.4. Прогнозирование рисков в стоматологии и роль персонифицированной терапии

Построение прогнозов, несмотря на огромную актуальность во всех отраслях медицины, остается сложным и практически не используется в рутинной ежедневной деятельности практикующих стоматологов. При наблюдении пациентов с хроническим пародонтитом подходы специалистов к тактике ведения больных, прогнозированию и планированию лечебных мероприятий в отдаленные сроки существенно отличаются, в том числе из-за сложностей диагностики, различной активности и вариабельности патологического процесса. При этом

фактически не существует обоснованного предложения по спектру стандартизированных оценочных параметров для диагностики состояний опорного аппарата зубов. Возможность анализа факторов риска прогрессирования пародонтита и периимплантита позволила бы повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий при подготовке к дентальной имплантации, поддерживать уровень зубодесневого прикрепления в постактивной фазе наблюдений, сохранять стабильность околоимплантатных тканей и всей зубочелюстной системы [89, 240].

За последнее десятилетие произошел значительный прогресс в области искусственного интеллекта (ИИ), начиная с персонализированной и интерактивной системы дополненной реальности, используемой для изучения анатомии будущими медицинскими работниками, заканчивая созданием автоматизированных роботизированных систем для проведения сложнейших хирургических манипуляций. Предпринимались попытки использовать ИИ и для изучения заболеваний пародонта. Для повышения эффективности профилактики пародонтита с использованием персонализированного прогнозирования течения воспалительных заболеваний пародонта разработаны различные математические модели [84]. В такие модели исследователи включали не только клинические, но и биохимические и микробиологические параметры [167].

Нейросети могут использоваться не только в клинической медицине, но и в диагностических процедурах, в частности было проведено исследование, в котором нейросети использовали для дифференциации отдельных представителей микробиоты слюны [276]. Вместо того, чтобы определять конкретные виды, ответственные за выработку воспалительных соединений в полости рта, этот метод использует концентрацию метилмеркаптана в воздухе полости рта в качестве индикатора запаха изо рта, а также пики полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (T-RF) гена 16S рРНК в качестве данных для методов машинного обучения [233, 323].

Используя периапикальные рентгенограммы, Lee J. H. и др. создали алгоритм глубокого обучения для классификации зубов с заболеваниями пародонта. Они

продемонстрировали точность диагностики 81,0% для премоляров с заболеваниями пародонта и 76,7% для моляров с заболеваниями пародонта. Для различных стадий были достигнуты высокие показатели чувствительности, специфичности и точности — все они превышали 80% [178].

Другое исследование показало, что точность диагностики с использованием методов машинного обучения существенно не отличалась от заключения экспертов при сравнении различий в показателях рентгенологической потери костной массы, определяемых с помощью глубокого обучения и экспертами. Таким образом, можно предположить, что прогностические модели обладают большим потенциалом в области стоматологии. С помощью потенциала ИИ возможно оказание более точной персонифицированной помощи с повышенной эффективностью и безопасностью.

В то же время на сегодняшний момент история ИИ отмечена и значительными ограничениями. Современное состояние ИИ в стоматологии не оправдало возложенных надежд. Если ИИ обучается на недостаточных выборках, он может стать предвзятым, и его применение будет возможно только в определенных контекстах. Использование ИИ в стоматологии пока значительно ограничено в реальной практике, особенно это видно при сравнении стоматологии с другими областями медицины [151, 167, 312].

Таким образом, современные особенности клинического течения хронического пародонтита, значительные противоречия о роли отдельных представителей микробиоты в его развитии, риски локальных и генерализованных форм инфекционных и неинфекционных осложнений у пациентов с пародонтитом при проведении различных вмешательств, антибиотикорезистентность пародонтопатогенов и отсутствие однозначных подходов в подготовке таких пациентов к дентальной имплантации делают проводимое исследование актуальным и перспективным, а внедрение современных методов прогнозирования повышает доступность персонифицированных подходов в реальной практике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн 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.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

1. Этап.

Проведение клинического, рентгенологического, микробиологического обследования культуромным 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 каппы 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 каппы 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 каппах, 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 культуромным,

ПЦР-методом и методом NGS-секвенирования. Подготовка к имплантации по индивидуальным персонифицированным 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).

2.2. Объект исследования

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 [50].

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические методы исследования

При первичном осмотре выявляли жалобы, собирали анамнез, определяли длительность и особенности течения заболевания, характер и методы проводимого ранее лечения, его эффективность. Выбор схем антибактериальной терапии обусловлен Клиническими рекомендациями и ранее опубликованными данными [50, 118, 161, 256].

При обследовании полости рта оценивали состояние слизистой оболочки, архитектонику мягких тканей, выявляли патологию строения и расположения, уровень прикрепления и длину щечно-альвеолярных тяжей и уздечек губ, языка, глубину преддверия. К аномалиям прикрепления мягких тканей полости рта относили короткую уздечку языка, верхней и нижней губы, мелкое (менее 5 мм) преддверие полости рта, рубцовые деформации и тяжи. Кроме врожденных аномалий к уменьшению зоны прикрепленной десны приводят различные формы пародонтита, удаление зубов, стоматологические манипуляции. При нарушении состояния мягких тканей наблюдается ишемия и движение краевой десны при отведении нижней или верхней губы, щек, языка [109, 117].

Выявляли кариес и его осложнения, определяли состояние имеющихся пломб, реставраций и контактных пунктов. Плохое прилегание реставраций, особенно в пришеечной области, нависающие края пломб являются идеальным местом для аккумуляции зубной бляшки, чем способствуют развитию воспалительного процесса в тканях пародонта [50]. Выявляли некариозные поражения (клиновидные дефекты, эрозию, гипоплазию эмали). Фиксировали гиперестезию шеек и корней зубов в результате атрофии десны. Оценивали реакцию на воздействие механических, химических и термических раздражителей [107]. Гиперчувствительность как самостоятельный симптом наблюдается при воспалительных заболеваниях пародонта и связана с рецессией десны и оголением шеек и корней зубов [37, 52, 102, 103]. Выявляли эндопародонтальные поражения – многофакторные заболевания, обусловленные местными факторами (микробным налетом и продуктами метаболизма микробиоты, состоянием полости рта и

твердых тканей зубов, способствующих формированию биопленки и влияющих на пародонтопатогенный потенциал микроорганизмов) и общими факторами, обеспечивающими гомеостаз пародонта [6, 57, 119, 265].

Определяли характер окклюзионных взаимоотношений и дефекты зубных рядов, выявляли зубочелюстные аномалии, деформации зубных рядов, появление трем, диастем, преждевременных контактов зубов, смещение и патологическую миграцию зубов.

Патологическая миграция (смещение) зубов – это движение зубов из их естественного положения вследствие болезней пародонта. Частыми причинами возникновения патологической миграции являются: редукция высоты лунки зуба, различные нарушения окклюзии, воспалительные изменения тканей пародонта, наличие пародонтальных карманов, тянущая уздечка губы, бруксизм и т.д. При лечении пациентов с патологической миграцией (смещением) зубов используется междисциплинарный подход, включающий пародонтологическое, ортодонтическое и ортопедическое лечение. К вариантам патологической миграции зубов относили скученность, смещение, поворот, нарушение межзубных промежутков, диастемы, феномен Попова-Годона (смещение-выдвижение зубов в направлении отсутствующих антагонистов), веерообразное расхождение [27, 105].

Оценивали состояние несъемных и съемных ортопедических конструкций. Изучали их на предмет наличия факторов (общих и местных), способствующих развитию патологического процесса в пародонте. Одним из важных, предрасполагающих к хроническому воспалению пародонта факторов, являются нависающие края ортопедических конструкций (коронки) и реставраций (далее «Нависающие края коронок и реставраций»), чрезмерные консоли и нагрузки на опорные зубы [4, 165, 221, 292, 341].

При наличии дентальных имплантатов оценивали состояние окружающих тканей и ортопедических конструкций на имплантатах. Выявляли наличие мукозита (обратимое воспаление мягких тканей вокруг установленного имплантата, не повреждающее кость челюсти) и периимплантита (прогрессирующая резорбция окружающей имплантат костной ткани, вызванная

воспалительным процессом в мягких тканях (слизистой оболочке), окружающих имплантат, сопровождающаяся образованием костных карманов и замещением резорбированных участков грануляционной тканью в зоне воспаления). Одной из частых причин развития мукозита или периимплантита является избыточный цемент, удаление которого является затруднительным при расположении края реставрации на много ниже уровня десневого края [19, 91, 259, 359]. На рисунке 2 представлена клиническая и рентгенологическая картина периимплантита вокруг имплантатов, установленных в области отсутствующих моляров нижней челюсти справа.

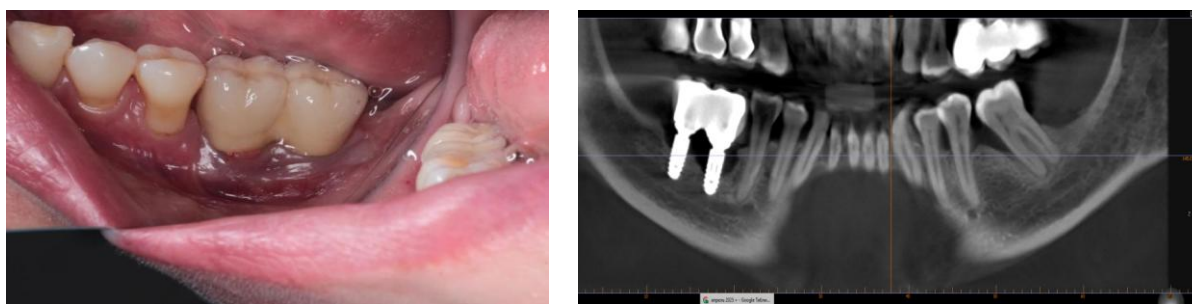


Рисунок 2 – Клиническая и рентгенологическая картина периимплантита 46, 47 (Пациентка Н., 49 лет)

Обследование тканей пародонта включало в себя осмотр и зондирование десны, определение цвета и четкости контура, изучение состояния межзубных сосочков. Градуированным пародонтальным зондом измеряли глубину пародонтальных карманов, выявляли наличие и характер экссудата, поддесневой зубной камень, определяли клиническую потерю прикрепления, рецессию десны. С помощью фуркационного зонда определяли наличие фуркационных дефектов альвеолярной кости (дефект костной ткани межкорневой перегородки в области фуркации многокорневых зубов). Отмечали наличие неприятного запаха полости рта. Для объективизации клинико-функциональных изменений применяли пародонтальные и гигиенические индексы. Определяли упрощенный индекс гигиены полости рта OHI-S (Green–Vermillion, 1964 – в норме значения индекса

ОHI-S не должны превышать 1,61), пародонтальный индекс ПИ (индекса A. Russel) [107].

Для оценки изменения состояния мягких тканей пародонта в процессе лечения использовали индекс РМА (I. Schour, M. Massler, 1947, в модификации Parma, 1960) – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс распространенности воспалительного процесса [108]. Значения индекса при ограниченной распространенности патологического процесса достигают 25%; при выраженной распространенности и интенсивности показатели приближаются к 50%, а при дальнейшем распространении патологического процесса и увеличении его тяжести – к 51 % и более. При отсутствии воспаления десны зубу присваивают 0 баллов, воспаление межзубного сосочка (Р) – 1 балл, воспаление маргинальной десны (М) – 2 балла, воспаление альвеолярной десны (А) – 3 балла. Индекс РМА вычисляется путем сложения оценок состояния десны у каждого зуба (в %) по формуле:
$$PMA = \sum \text{баллов} / (3 \times \text{число зубов}) \times 100\%.$$

Степень воспаления в десне высоко коррелирует с уровнем ее кровоточивости при зондировании. Для оценки характера и степени воспаления, кроме индекса РМА, определяли индекс кровоточивости Мюллемана – SBI (впервые предложил в 1971 г. Мюллеман (Muhlemann), 1975 г. модифицировал Коуэлл (Cowell). В области «зубов Рамфьерда» (16,21,24,36,41,44) с щечной и язычной (небной) поверхностей кончик пародонтального зонда, без давления, ведут от медиальной к дистальной поверхности зуба. Критерии оценки: 0 – после исследования кровоточивость отсутствует; 1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 секунд; 2 – кровоточивость возникает или сразу после проведения исследования, или в течение 30 секунд; 3 – кровоточивость отмечается при приеме пищи или чистке зубов. Среднее значение индекса рассчитывали, как частное от деления суммы показателей интенсивности кровоточивости для каждого зуба на количество обследованных зубов.

Для определения патологической подвижности использовали метод оценки по шкале Миллера (Miller S. C. 1938) в модификации Флезара (Flezar et al., 1980). Оценка подвижности зубов по шкале Миллера в модификации Флезара: 0 –

устойчивый зуб, имеется только физиологическая подвижность; 1 – смещение зуба относительно вертикальной оси несколько больше, но не превышает 1 мм; 2 – зуб смещается на 1-2 мм в щечно-язычном направлении, функция не нарушена; 3 – подвижность резко выражена, при этом зуб движется не только в щечно-язычном направлении, но и по вертикали, функция его нарушена.

Для оценки состояния и структуры костной ткани альвеолярных отростков челюстей применяли рентгенологические методы исследования: ортопантомографию, внутриротовую контактную рентгенографию и конусно-лучевую компьютерную томографию. Исследования проводили на рентгеновском цифровом панорамном аппарате РаХ с функцией компьютерного томографа и цефалостата, вариант исполнения РаХ-i3D (область сканирования 15x15). Рентгеновское покрытие (размеры пучка) – 95x380 мм на расстоянии источник-приемник, равном 550 мм). При характеристике патологических изменений выявляли рентгенологические симптомы заболеваний пародонта: расширение периодонтальной щели, резорбцию костных стенок альвеолы, деструкцию замыкающих пластинок межальвеолярных гребней, образование костных карманов.

2.3.2. Общие для всех групп лечебные мероприятия при подготовке пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации

Для всех форм пародонтита принципы начального лечения одинаковы, отличаясь только по продолжительности в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Это этиологическая, антимикробная противовоспалительная нехирургическая терапия, включающая профессиональные и самостоятельные гигиенические мероприятия, элементы закрытого кюретажа, медикаментозную обработку пародонтальных карманов, устранение ретенционных пунктов для фиксации зубной бляшки и всех остальных факторов, которые могли способствовать развитию воспалительного процесса в пародонте. Целью начального лечения является достижение чистой гладкой

поверхности корней и максимальное снижение бактериальной нагрузки в полости рта в целом [21].

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 стекловолокон «GlasSpan» («GlasSpan», США), «Fiber Splint» («Polydentia», Швейцария). Пример использования шинирования с помощью стекловолокон представлен на рисунках 3 и 4.



Рисунок 3 – Клиническая картина до дентальной имплантации в области зубов 26, 27, 36 (Пациент К., 48 лет)



Рисунок 4 – Клиническая картина пациента через три года после установки дентальных имплантатов в области зубов 26, 27, 36 на этапе подготовки к дентальной имплантации в области верхней челюсти справа (Пациент К., 51 год)

Зубные ряды фиксировали с помощью съемных и несъемных ортопедических конструкций, изготавливали шинирующие бюгельные протезы. Временные ортопедические конструкции изготавливали с разгружающей функцией и с целью восстановления нормальных окклюзионных взаимоотношений. Проводили санацию эндопародонтальных поражений. Зубы с обширными очагами деструкции удаляли. Проводили нехирургическую терапию периимплантита, дополняя механическую обработку химической дезактивацией поверхности имплантата с помощью различных противомикробных агентов. По показаниям проводилось ортодонтическое лечение [52, 56]. Пример результата ортодонтического лечения на этапе подготовки к дентальной имплантации представлен на рисунках 5 и 6.



Рисунок 5 – Ортодонтическое лечение на этапе подготовки к дентальной имплантации у пациента с хроническим генерализованным пародонтитом (Пациент Ю., 41 год)



Рисунок 6 – Перед установкой дентальных имплантатов верхней челюсти справа и удалением зубов 25, 26, 27. Через 6 месяцев после синус-лифтинга (Пациент Ю., 41 год)

Устраняли факторы, которые могли способствовать развитию воспалительного процесса в пародонте. Одним из важных предрасполагающих к хроническому воспалению факторов являются нависающие края ортопедических конструкций (коронки) и реставраций (далее «Нависающие края коронок и реставраций»), чрезмерные консоли и нагрузки на опорные зубы. Грамотно созданный уступ с учетом «биологической ширины», корректная реставрация с герметичным прилеганием обеспечивают надежную герметичность устанавливаемой ортопедической конструкции, что, в свою очередь, исключает попадание патогенной микрофлоры между короной и культей зуба и предупреждает воспалительные изменения в пародонте [4, 292]. Во время проведения ортопедического и ортодонтического лечения с целью сохранения стойкого противовоспалительного эффекта применяли озонотерапию [241], инъекции тромбоцитарной аутоплазмы, осуществляли регулярный контроль гигиенического состояния полости рта [40].

При выявлении мелкого преддверия полости рта после стихания воспалительных явлений с целью устранения механической травмы и предупреждения деструктивных процессов в пародонте проводили вестибулопластику по разработанной методике (Патент на изобретение РФ № 2531446 «Способ вестибулопластики полости рта») [75], а также пластику щечно-альвеолярных тяжей и уздечек (представлена на рисунке 7).



Рисунок 7 – Пластика тяжей и углубление преддверия полости рта (Пациент М., 54 года)

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 использовали остеопластические материалы «Коллапан» (ФСР 2011/10304 ООО «Интермедапатит», Россия), «Лиопласт» (ФСР 2010/08120 ООО «Лиоселл», Россия), «Maxgraft», «Cerabone» (Botiss biomaterials, Германия), «Straumann Emdogain» (Straumann, Швейцария) [110]. Процедура хирургического лечения пародонтита с применением остеопластического материала «Лиопласт» представлена на рисунке 8.

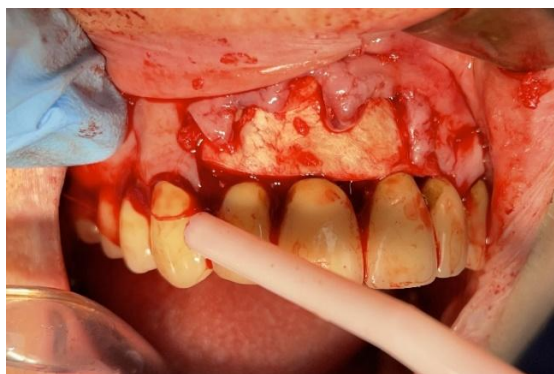


Рисунок 8 – Хирургическое лечение пародонтита с применением остеопластического материала «Лиопласт» (Пациент С., 54 года)

После проведения всего комплекса противовоспалительного лечения при купировании воспалительных очагов, устранении глубоких пародонтальных карманов, достижении стабильно хорошей гигиены ($\text{Ind. Green-Vermillion} \leq 1$), при сохранении достаточного объема костной ткани пациенты переходили к дентальной имплантации. Хронический пародонтит часто осложняется обширной деструкцией тканей пародонта и альвеолярных отростков/части челюстей, поэтому при значительной атрофии и отсутствии возможности провести дентальную имплантацию ввиду утраты необходимых анатомических структур предварительно проводили увеличение объема костной ткани челюстей. Увеличение объема альвеолярной части нижней челюсти по авторской методике (Патент на изобретение РФ № 2648857 «Способ увеличения объема альвеолярного отростка») представлено на рисунке 9.

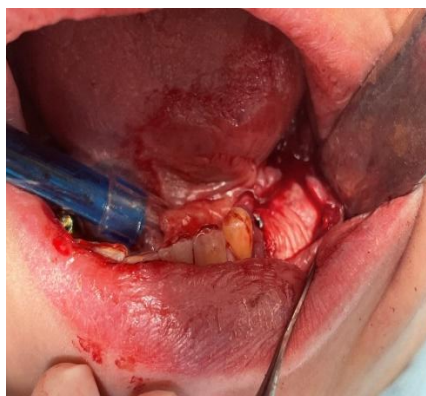


Рисунок 9 – Увеличение объема альвеолярной части челюсти (Пациент Н., 61 год)

Выполняли горизонтальную и вертикальную аугментацию альвеолярных отростков/части челюстей, синус-лифтинг с помощью применения аутокости и вышеуказанных остеопластических материалов [90, 129, 144, 347]. Пример аугментации альвеолярной части нижней челюсти по авторской методике приведен на рисунке 10.

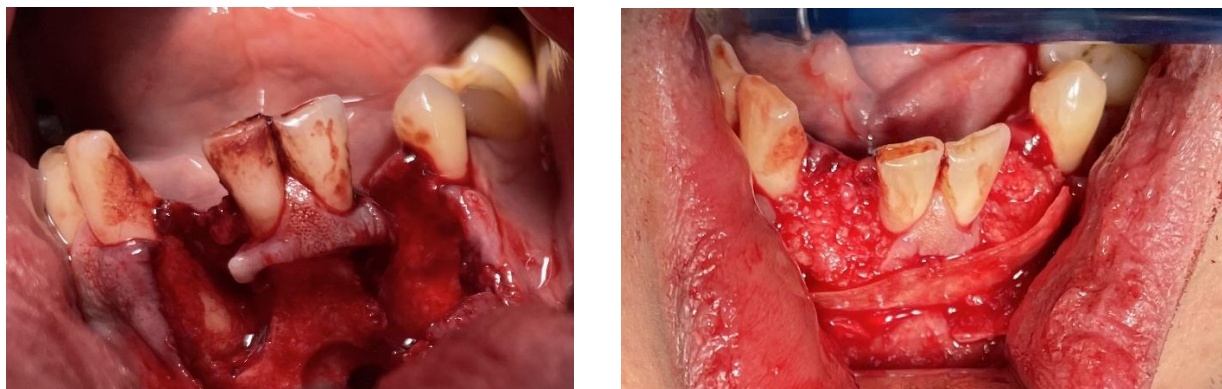


Рисунок 10 – Аугментация альвеолярной части нижней челюсти по авторской методике (Пациент И., 44 года)

Также использовали авторские методики синус-лифтинга (Патент на изобретение РФ № 2608702 «Способ поднятия слизистой оболочки дна верхнечелюстного синуса») и пластики альвеолярного отростка (Патент на изобретение РФ № 2648338 «Способ пластики альвеолярного отростка»).

2.3.3. Микробиологические методы исследования

Сбор, транспортировка и посев биоматериала для микробиологического исследования проводились согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». В исследовании использовался биоматериал, взятый от больных пародонтитом. Стоматологическим зондом осуществлялось взятие содержимого пародонтального кармана. Затем зонд помещался в пробирку с 2 мл тиогликолевой среды и в течение 2 часов транспортировался в бактериологическую лабораторию.

Посев биоматериала осуществлялся на 7 типов питательных сред: агар Мюллер-Хинтона с добавлением 5% дефибринированной бараньей крови (HiMedia, Индия), универсальную хромогенную среду (HiMedia, Индия), Veillonella-агар (HiMedia, Индия), агар для выделения облигатных анаэробов (HiMedia, Индия), Clostridium-агар (HiMedia, Индия), агар для выделения лактобактерий (HiMedia, Индия), Brucella-агар с добавлением 7% дефибринированной бараньей крови (HiMedia, Индия). Рассев осуществлялся методом Дригальского. Дополнительно на чашки со средой помещались диски с тремя типами антибактериальных препаратов: ампициллин (10 мкг), ципрофлоксацин (5 мкг), эритромицин (15 мкг). Посев для культивирования и выделения анаэробных микроорганизмов проводился при помощи анаэробной станции Bactron 300-2 (Sheldon Manufacturing Inc., США). Посев для культивирования и выделения аэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводился в условиях обычной атмосферы.

Сбор, транспортировка и посев биоматериала осуществлялся в соответствии с авторской методикой (Патент на изобретение РФ № 2794355 «Способ первичного посева отделяемого из пародонтальных карманов») [76].

Культивирование. 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 Bactron 300-2 (Sheldon Manufacturing Inc., США), при температуре 36°C в течение 120 часов.

Идентификация. 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.

Коэффициент постоянства. Для полученных при идентификации микроорганизмов рассчитывался коэффициент постоянства C , 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 транзиторной микробиоте.

Коэффициент рассчитывается по формуле:

$$C = \frac{p \cdot 100}{P},$$

где p – число наблюдений с выделением отдельного вида микроорганизма, P – общее число наблюдений.

Определение антибиотикорезистентности. Определение чувствительности к антимикробным препаратам выполнены в соответствии с рекомендациями МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)». Чистая 18-24 часовая культура выделенных микроорганизмов суспендировалась в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует нагрузке $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл. Затем бактериальная суспензия стерильным ватным тампоном

равномерно наносилась на поверхность агара. Для стрептококков групп А, В, С и G, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококков группы Viridans, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium* spp. использовался агар Мюллер-Хинтона с добавлением 5% дефибринированной бараньей крови (HiMedia, Индия). Для остальных микроорганизмов использовался агар Мюллер-Хинтона (HiMedia, Индия). Затем производилось нанесение дисков с антибиотиками (Bio-Rad, США) на поверхность инокулированного исследуемой культурой и подсушенного агара. Культивирование стрептококков групп А, В, С и G, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококков группы Viridans, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium* spp. проводилось в условиях повышенного содержания CO₂ (4-6%) при температуре 36°C в течение 16-20 часов. Для остальных микроорганизмов культивирование проводилось в обычной атмосфере при температуре 36°C в течении 16-20 часов. Учет и анализ результатов проводят по диаметру зоны задержки роста вокруг диска с антибактериальным препаратом, с точностью до миллиметра.

Секвенирование содержимого пародонтальных карманов. 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'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-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.

Индекс Шеннона принимает значения от 0 до бесконечности: 0 указывает на отсутствие разнообразия (все микроорганизмы одного вида). Бесконечность: учитывает, что с увеличением количества видов (и их равномерности) индекс будет расти. Интерпретация: более высокие значения указывают на большее разнообразие в экосистеме, где 1 – умеренное разнообразие; 2 – разнообразие выше среднего; 3 – высокое биоразнообразие.

Индекс Симпсона – варьируется от 0 до 1 (или иногда представлен в виде дробного отображения, где $1 = 100\%$ вероятности того, что два выбранных организма принадлежат одному и тому же виду): 0 указывает на полное разнообразие (все виды различны); 1 – на полное единство (все образцы принадлежат одному виду). Интерпретация: значения ближе к 0 отражают высокое разнообразие, а значения ближе к 1 указывают на доминирование одного вида.

Richness – количество уникальных видов в выборке (количество разных микробов). Диапазон значений: от 1 (если есть только один вид) до n (где n — общее количество видов в вашей выборке). Интерпретация: более высокие

значения указывают на большее количество видов в экосистеме, что обычно является признаком более высоких уровней биоразнообразия.

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.

ПЦР-исследование содержимого пародонтальных карманов. 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 mM трис-HCl, pH=7,5; 1 mM 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 каждого патогена подбирали специфические праймеры: прямой, соответствующий началу амплифицируемого участка ДНК, и обратный, соответствующий концу амплифицируемого участка ДНК. Так для идентификации *Porphyromonas endodontalis* был использован прямой праймер 5'-СТАТАТТСТТСТТТСТССТГСАТГГАГГАГГ-3', обратный праймер 5'-GCATACCTTCGGTCTCCTCTAGCATAT-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [192]. Для *Tannerella forsythia* был использован прямой праймер 5'-GCGTATGTAACCTGCCCCGCA-3', обратный праймер TGCTTCAGTGT CAGTTATACCT-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [173]. Для *Treponema denticola* использован прямой праймер 5'-ТААТАССГААТГТГСТСАТТТАСАТ-3', обратный праймер 5'-ТСАААГААГСАТТСССТСТТСТТСТТА-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [173]. Для *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* был использован прямой праймер 5'-СТАГГТАТТГСГАААСААТТТГ-3', обратный праймер 5'-ССТГАААТТААГСТГГТААТС-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [330]. Для *Fusobacterium nucleatum* использован прямой праймер 5'-CGCAGAAGGTGAAAGTCCTGTAT-3', обратный праймер 5'-TGGTCCTCACTGATTCACACAGA-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [145]. Для *Porphyromonas gingivalis* использован прямой праймер 5'-AGGCAGCTTGCCATACTGCG-3', обратный праймер 5'-ACTGTTAGCAACTACCGATGT-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [173]. Для *Prevotella intermedia* использован прямой праймер 5'-CGAACCGTCAAGCATAGGC-3', обратный праймер 5'-AACAGCCGCTTTTAGAACACAA-3' (ЗАО «Евроген», Россия) [175].

Для проведения ПЦР к реакционной смеси с конечным объемом 25 мкл добавляли 5 мкл ДНК-матрицы. Реакционная смесь состояла из 2,5 мкл 10×ПЦР-буфера, 1 мкл Mg^{2+} , 2 мкл dNTP (дезоксинуклеотидтрифосфат), по 0,5 мкл прямого и обратного праймеров, а также и 2,5 ед. Taq-полимеразы. Амплификацию ДНК проводили с помощью T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Программа амплификации: 94°C – 4 мин (1 цикл); 94°C – 30 сек, 55°C – 30 сек, 72°C – 30 сек (30 циклов); 72°C – 10 мин (1 цикл).

Детекцию полученных продуктов амплификации проводили методом электрофореза в 1,5% агарозном геле с использованием бромистого этидия в качестве красителя в ТАЕ-буфере (ЗАО «Евроген», Россия) в электрофоретической камере, подключенной к источнику питания Эльф-4 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Продукты амплификации оценивали под УФ-освещением с использованием трансиллюминатора КвантМ-312Б (ООО «Компания Хеликон», Россия).

2.3.4. Методы построения моделей машинного обучения

Программное обеспечение. Для анализа данных и построения моделей машинного обучения использовалась программа *Visual Studio Code*, версия 1.97, язык программирования – *Python*, версия 3.10.

Обработка данных. 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.

Сокращение датасета. 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.

Количество пациентов по группам изначально было следующим образом: в 1 группе – 171 пациент, во 2 – 95, в 3 – 59. Данные сведения характеризуют дисбаланс классов. Для устранения дисбаланса классов и с целью более точного подсчета метрик использовался метод *downsampling*. Избыточные строки, относящиеся к 1 и 2 группам, удалялись случайным образом с фиксированным параметром *random_state=42*, чтобы обеспечить воспроизводимость результатов. Это позволило сделать классы сбалансированными и улучшить качество предсказаний модели. Итоговый датасет составил 177 строк с информацией о пациентах и их микробиоте, по 59 из каждой группы.

Выборка из 177 пациентов достаточна для того, чтобы создать модель классификации по представительности данных, достаточному обоснованию вариантов характеристик и корректной генерализации модели. Представительность данных – анализ включает достаточное количество наблюдений, чтобы выявить закономерности между клиническими признаками и диагнозом. Достаточное обоснование вариантов характеристик – исследуемая выборка охватывает и здоровых пациентов, и пациентов с заболеванием, что позволяет поддерживать баланс данных. Корректная генерализация модели – количество наблюдений позволяет избежать переобучения, обеспечивая устойчивость предсказаний на новых данных.

Разделение данных. 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

периимплантата 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.

Построение модели. 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. 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 остановки. Процесс начинается с корневого узла и продолжается до выполнения условий остановки.

Рекурсивное разбиение данных прекращается, если выполняется хотя бы одно из следующих условий:

1. Достигнута максимальная глубина дерева. Если глубина текущего узла достигла максимального значения (количества признаков), дальнейшее разбиение запрещается, и узел становится листовым (терминальным). Это предотвращает чрезмерное разрастание дерева и переобучение.

2. Число объектов в узле меньше минимального порога для разбиения. Если в узле содержится меньше, чем минимальное количество объектов для разбиения, дальнейшее разделение не выполняется, и узел становится листовым (терминальным). Это гарантирует, что разбиение имеет смысл и не приводит к слишком мелким узлам.

3. Все объекты в узле принадлежат одному классу. Если все объекты в узле имеют одинаковую метку класса, то дальнейшее разбиение не требуется. Такой узел становится чистым листовым узлом.

4. Все объекты в узле имеют одинаковые значения признаков. Если в узле нет вариативности признаков (например, все объекты имеют одинаковые значения по всем признакам), невозможно выполнить разбиение.

5. Информационный выигрыш при разбиении слишком мал. Если уменьшение меры неоднородности (энтропии) после разбиения меньше порога минимального уменьшения неоднородности, разбиение не выполняется. Это позволяет отсеять незначительные разбиения, которые мало улучшают предсказательную способность модели.

При описании дерева решений использовались следующие термины и определения:

Корневой узел — начальная точка дерева, содержащая весь обучающий набор данных. ***Внутренний узел*** — узел, который выполняет разбиение данных на основе определенного признака и порога. ***Листовой узел*** — конечный узел дерева, который присваивает классовую метку (результат классификации). ***Разбиение*** — процесс деления набора данных на две или более части на основе порога определенного признака. ***Глубина дерева*** — максимальное количество уровней от корневого до самого глубокого листового узла. ***Порог разбиения*** — значение признака, при котором данные делятся на две группы. Порог разбиения равен 0,5. Это значит, что при значении $\leq 0,5$ признак отсутствует, при значении $> 0,5$ признак присутствует.

Процесс построения дерева состоял из следующих элементов:

1. Создание корневого узла. Весь обучающий набор данных помещается в корневой узел.

2. Проверка условий остановки. Если все объекты в узле принадлежат одному классу, то узел становится листовым. Если количество объектов меньше минимального количества образцов для разбиения, то узел становится листовым. Если достигнута максимальная глубина, то узел становится листовым.

3. Выбор признака и порога для разбиения. Выбирается случайное подмножество признаков. Для каждого признака рассматриваются различные значения в качестве порога. Для каждого порога вычисляется уменьшение индекса Джини. Выбирается пара (признак, порог) с наибольшим уменьшением индекса Джини.

Разбиение данных. Данные разделяются на две группы: одна содержит объекты, у которых значение признака меньше или равно порогу, другая – объекты, у которых значение признака больше порога. Для каждой группы процесс повторяется рекурсивно.

Создание нового узла. Внутренний узел сохраняет выбранный признак, порог разбиения, ссылки на левый и правый дочерние узлы

Рекурсивное повторение. Описанный процесс продолжается, пока не будут выполнены условия остановки.

Поиск лучшего разбиения. Разбиение — это процесс деления набора данных на две подгруппы на основе определенного признака и его порогового значения. Оно помогает уменьшить неоднородность данных, что делает классификацию более точной.

Выбор подмножества признаков. Рассматриваются все признаки.

Перебор возможных порогов. Для каждого признака рассматриваются его уникальные значения в данных. Каждое значение проверяется как возможный порог разбиения.

Вычисление уменьшения индекса Джини. Для каждой пары (признак, порог) вычисляется уменьшение индекса Джини. Запоминается комбинация с наибольшим уменьшением индекса Джини.

Выбор наилучшего признака и порога. Комбинация, дающая максимальное уменьшение индекса Джини, используется для разбиения узла.

Индекс Джини. Мера неоднородности (impurity) набора данных. Он показывает вероятность того, что случайно выбранный объект из набора будет ошибочно классифицирован, если ему присваивать метку на основе распределения классов в узле. Чем ниже индекс Джини, тем более однороден набор.

Индекс Джини определяется по формуле:

$$Gini = 1 - \sum_{i=1}^k p_i^2,$$

где

k — количество классов,

p_i — доля объектов класса i в наборе.

Разделение данных по порогу. Данные делятся на две части: левая (значение признака $\leq$ порога) и правая (значение $>$ порога).

Вычисление индекса Джини после разбиения ($Gini$ дочерних узлов). Рассчитывается индекс Джини для каждой подгруппы после разбиения.

Итоговое значение индекса Джини — это средневзвешенное значение индексов Джини подгрупп, которое рассчитывается по формуле:

$$Gini_{children} = \frac{N_{left}}{N_{total}} Gini_{left} + \frac{N_{right}}{N_{total}} Gini_{right},$$

где

$Gini_{left}$ и $Gini_{right}$ — индекс Джини левого и правого дочерних узлов,

N_{left} и N_{right} — количество объектов в левом и правом узлах,

N_{total} — общее количество объектов в родительском узле.

Вычисление уменьшения критерия Джини (Reduction in Gini Impurity) проводится по формуле:

$$\Delta Gini = Gini_{parent} - Gini_{children},$$

где

$Gini_{parent}$ — индекс Джини родительского узла,

$Gini_{children}$ — средневзвешенный индекс Джини после разбиения.

Чем больше разница, тем лучше разбиение. Интерпретация индекса Джини (неоднородности). Если в наборе только один класс $\rightarrow Gini = 0$ (полная чистота, нет неоднородности). Если классы распределены равномерно $\rightarrow Gini$ максимален (наибольшая неоднородность). Индекс Джини используется в дереве решений следующим образом. Вычисляется индекс Джини исходного набора (до

разбиения). Вычисляется индекс Джини каждой подгруппы (после разбиения). Если разбиение уменьшает индекс Джини, оно считается хорошим.

Распределение вероятностей диагноза. Вероятности наличия и отсутствия диагноза определяются структурой дерева решений и частотностью случаев в обучающей выборке. На каждом уровне дерева решений пациенты разделяются в зависимости от значений диагностических признаков. В терминальных вершинах дерева задается процентное соотношение пациентов с диагнозом и без него. Например, если по определенному пути (набору условий) в 100% случаев встречаются пациенты с диагнозом, вероятность его наличия при выполнении этих условий составляет 100%. Если по другому пути 62,5% пациентов не имеют диагноза, вероятность его отсутствия в данном сценарии составляет 62,5%. Таким образом, модель дерева решений не только помогает классифицировать пациентов, но и устанавливает вероятность постановки диагноза на основе статистического распределения данных в исследуемой группе.

Оценка качества модели проводилась с использованием следующих метрик:

Accuracy (общая корректность). Показывает, сколько предсказаний модель сделала правильно, рассчитывается по формуле:

$$\text{Общая корректность} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN},$$

где

TP (True Positive, истинно положительные) – случаи, когда модель правильно предсказала наличие перимплантата.

TN (True Negative, истинно отрицательные) – случаи, когда модель правильно предсказала отсутствие перимплантата.

FP (False Positive, ложно положительные) – случаи, когда модель ошибочно предсказала перимплантит у здорового пациента.

FN (False Negative, ложно отрицательные) – случаи, когда модель не выявила перимплантит у пациента, который действительно им болен.

Precision (точность положительных предсказаний). Определяет, насколько можно доверять предсказаниям модели о наличии заболевания и рассчитывается по формуле:

$$\text{Точность положительных предсказаний} = \frac{TP}{TP+FP},$$

где

TP (True Positive, истинно положительные) – случаи, когда модель правильно предсказала наличие периимпантита.

FP (False Positive, ложно положительные) – случаи, когда модель ошибочно предсказала периимпантит у здорового пациента.

Recall (чувствительность, полнота). Отражает, сколько реальных случаев заболевания модель смогла правильно определить и рассчитывается по формуле:

$$\text{Чувствительность} = \frac{TP}{TP+FN},$$

где

TP (True Positive, истинно положительные) – случаи, когда модель правильно предсказала наличие периимпантита.

FN (False Negative, ложно отрицательные) – случаи, когда модель не выявила периимпантит у пациента, который действительно им болен.

Specificity (специфичность). Показывает, насколько хорошо модель исключает здоровых пациентов и рассчитывается по формуле:

$$\text{Специфичность} = \frac{TN}{TN+FP},$$

где

TN (True Negative, истинно отрицательные) – случаи, когда модель правильно предсказала отсутствие периимпантита.

FP (False Positive, ложно положительные) – случаи, когда модель ошибочно предсказала периимпантит у здорового пациента.

F1-score (Гармоническое среднее Precision и Recall). Позволяет оценить баланс между точностью и полнотой и рассчитывается по формуле:

$$\text{Гармоническое среднее} = 2 * \frac{\text{Recall} \times \text{Precision}}{\text{Recall} + \text{Precision}},$$

ROC–AUC и построение ROC–кривой. ROC–AUC (Area Under the Curve) рассчитывается как площадь под ROC–кривой и рассчитывается по формуле:

$$AUC = \int_0^1 TPR(FPR) dFPR,$$

Чем выше метрика ROC–AUC, тем лучше модель различает классы.

TPR (True Positive Rate) – доля правильно классифицированных положительных примеров среди всех действительно положительных рассчитывается по формуле:

$$TPR = \frac{TP}{TP+FN},$$

FPR (False Positive Rate) – доля неправильно классифицированных отрицательных примеров среди всех действительно отрицательных рассчитывается по формуле:

$$FPR = \frac{FP}{FP+TN},$$

где

TP (True Positive, истинно положительные) – случаи, когда модель правильно предсказала наличие периимпланта;

TN (True Negative, истинно отрицательные) – случаи, когда модель правильно предсказала отсутствие периимпланта;

FP (False Positive, ложно положительные) – случаи, когда модель ошибочно предсказала периимпланти у здорового пациента;

FN (False Negative, ложно отрицательные) – случаи, когда модель не выявила периимпланти у пациента, который действительно им болен.

Статистические метрики достоверности данных при построении деревьев принятия решений.

Хи–квадрат (χ^2). Формула критерия хи–квадрат Пирсона:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i},$$

где

O_i — наблюдаемое (фактическое) значение частоты события,

E_i — ожидаемое (теоретическое) значение частоты события,

сумма (Σ) берется по всем категориям.

Критерий хи-квадрат показывает, есть ли статистическая связь между двумя категориальными переменными. Чем больше χ^2 , тем сильнее отличие наблюдаемых данных от ожидаемых при условии независимости.

P-value рассчитывается по формуле:

$$P = P(\chi^2 \geq \chi^2_{\text{наблюдаемое}} | H_0),$$

где:

P-value — это вероятность получить такие или ещё более экстремальные данные при условии, что нулевая гипотеза (H_0) верна.

Если **p-value** < **0,05**, связь между переменными считается **значимой**, гипотеза независимости отвергается. Если **p-value** $\geq$ **0,05**, то нет оснований отвергнуть гипотезу независимости.

Определение важности признаков. 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 неопределённости, тем полезнее признак. Если признак много раз использовался при построении Деревя 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%).

Важность определенного признака в *Decision Tree Classifier* основана на уменьшение неопределенности на каждом разбиении, где использовался данный признак и рассчитывается по формуле:

$$I_{(i)} = \sum_{t \in T_i} \frac{N_t}{N} \cdot \Delta \text{Impurity}(t),$$

где:

T_i — множество узлов, в которых признак i использовался для разбиения;

N_t — число объектов в узле t ;

N — общее число объектов в обучающем наборе;

$\Delta \text{Impurity}(t)$ — уменьшение неопределённости после разбиения в узле t .

Уменьшение неопределенности рассчитывается по формуле:

$$\Delta \text{Impurity}(t) = \text{Impurity}(t_{\text{parent}}) - (\omega_L \cdot \text{Impurity}(t_L) + \omega_R \cdot \text{Impurity}(t_R)),$$

где:

t_{parent} — родительский узел до разбиения;

t_L и t_R — левый и правый дочерние узлы после разбиения;

$\omega_L = \frac{N_L}{N_t}$ и $\omega_R = \frac{N_R}{N_t}$ — доли объектов, попавших в левый и правый узлы.

В зависимости от выбора критерия разбиения в формуле $\text{Impurity}(t)$ можно подставлять индекс Джини.

Шаги вычисления важности признака:

Для каждого узла, в котором выполнялось разбиение:

- Вычисляется неопределённость родительского узла.
- Вычисляется неопределённость дочерних узлов.
- Рассчитывается $\Delta \text{Impurity}(t)$.

Затем проводится расчет вклада каждого признака по всем узлам, в которых он участвовал.

После этого нормируется важность признаков, чтобы сумма важностей всех признаков была 1, расчет которой проводится по формуле:

$$I_{\text{norm}}(i) = \frac{I(i)}{\sum_j I(j)},$$

где:

$\sum_j I(j)$ — сумма ненормированных важностей всех признаков в модели. Эта сумма используется для нормализации, чтобы сделать итоговые значения удобными для сравнения (их сумма становится равной 1);

$I(i)$ — индекс, перебирающий все признаки в модели.

Формула показывает, что чем больше вклад признака в уменьшение неопределенности (разделение классов), тем выше его важность. В результате признаки с высокой важностью оказывают сильное влияние на предсказания модели, а признаки с низкой важностью можно рассматривать для исключения.

2.3.5. Рамановская спектроскопия

Все экспериментальные исследования проводились совместно с Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования "Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королёва" в межвузовской научно-исследовательской лаборатории «Тканевая инженерия» и на кафедре «Лазерные и биотехнические системы».

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.

Схема экспериментального стенда, реализующего метод Рамановской спектроскопии представлена на рисунке 11.

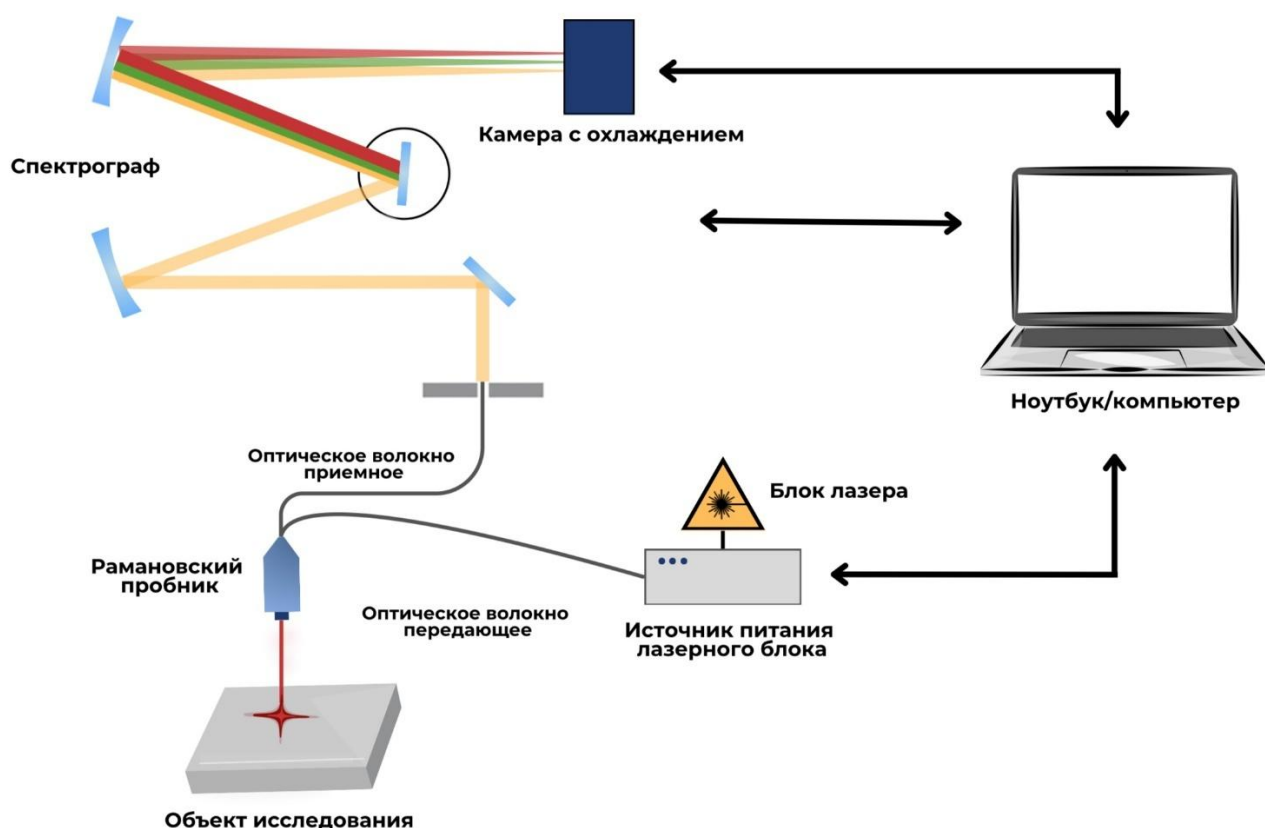


Рисунок 11 – Стенд Рамановской спектроскопии

При проведении исследования Рамановский зонд фокусирует лазерное излучение на изучаемом объекте на расстоянии $7,5 \pm 0,5$ мм от выходного окна с диаметром фокусного пятна 0,2 мм. После этого с помощью приемного оптоволокна собирается рассеянное назад излучение, которое затем направляется в спектрограф со встроенной камерой. Регистрация спектров проводилась в диапазоне от 400 до 2200 см^{-1} , который соответствует наибольшей глубине проникновения в ткани зуба и костные ткани с погрешностью в пределах 4%.

После этого лазерное излучение раскладывается спектрографом в спектр, регистрируемый с помощью цифровой камеры, управляемой через компьютер. Запись данных осуществляется с помощью специализированной программы. На рисунке 12 представлена трехзеркальная схема спектрографа.

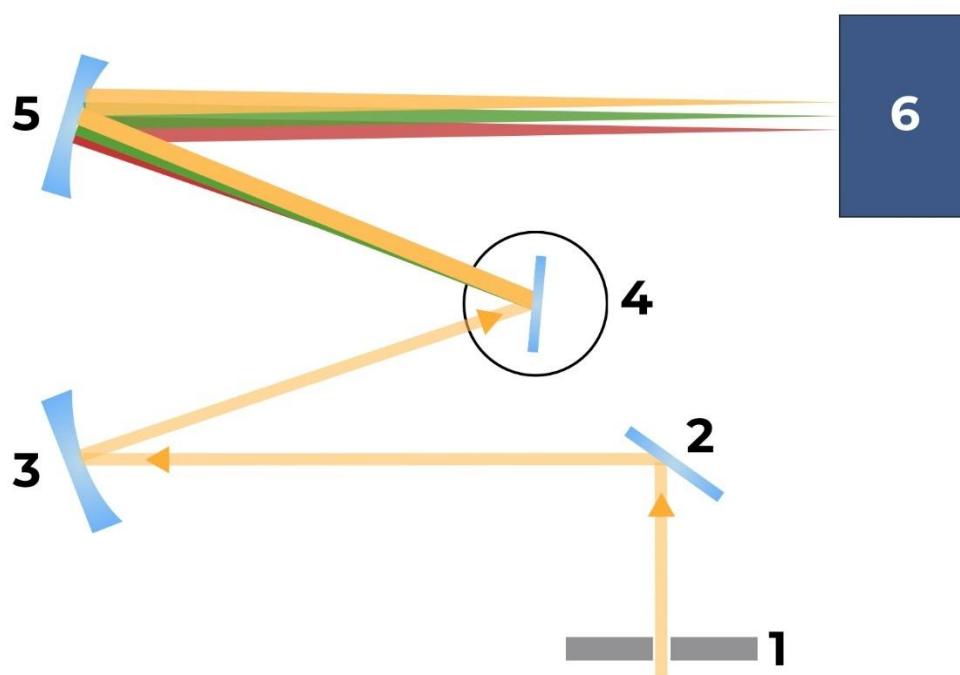


Рисунок 12 – Оптическая схема спектрографа, где 1 – щелевая диафрагма, 2 – поворотное зеркало, 3 и 5 – стационарные дифракционные зеркала, 4 – подвижная турель с 3-мя сменными дифракционными зеркалами, 6 – цифровая камера

Из схемы, представленной на рисунке 12 видно, что щелевая диафрагма вырезает узкий пучок света размером 10-2000 мкм.

Поворотное зеркало направляет лазерный луч после диафрагмы на стационарное зеркало, а затем на зеркало подвижной турели, вращение которой управляется с помощью шагового двигателя, что создает условия для сканирования по спектру. С помощью следующего стационарного дифракционного зеркала лазерный луч раскладывается в спектр и анализируется цифровой камерой с системой охлаждения до -65°C , что обеспечивает низкий уровень собственных шумов матрицы.

С помощью программного обеспечения ноутбука/компьютера 7 осуществляется также управление мощностью лазерного излучения.

Рамановский пробник осуществляет фильтрацию зондирующего излучения от паразитных засветок; фокусирует лазерное излучение на биообъекте и собирает рассеянное биообъектом излучение и преобразует его в параллельный пучок. На рисунке 13 представлена фотография Рамановского пробника.

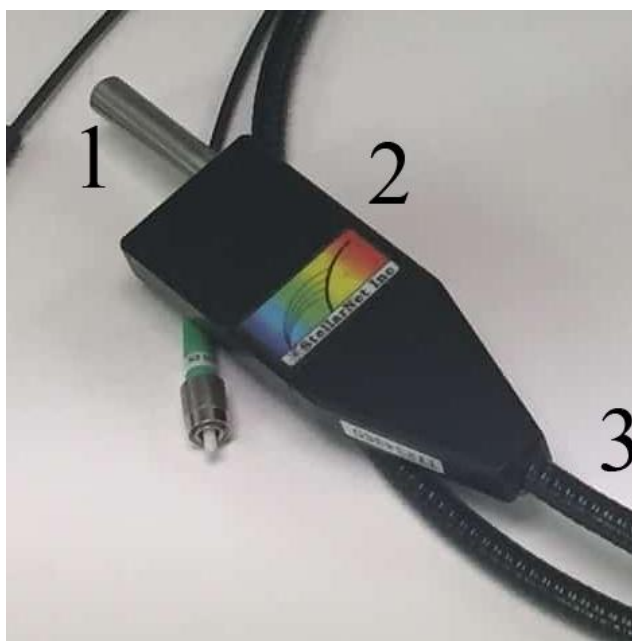


Рисунок 13 – Рамановский пробник: 1 – тубус, 2 – блок фильтров, 3 – оптоволоконный жгут

На рисунке 14 представлена оптическая схема пробника.

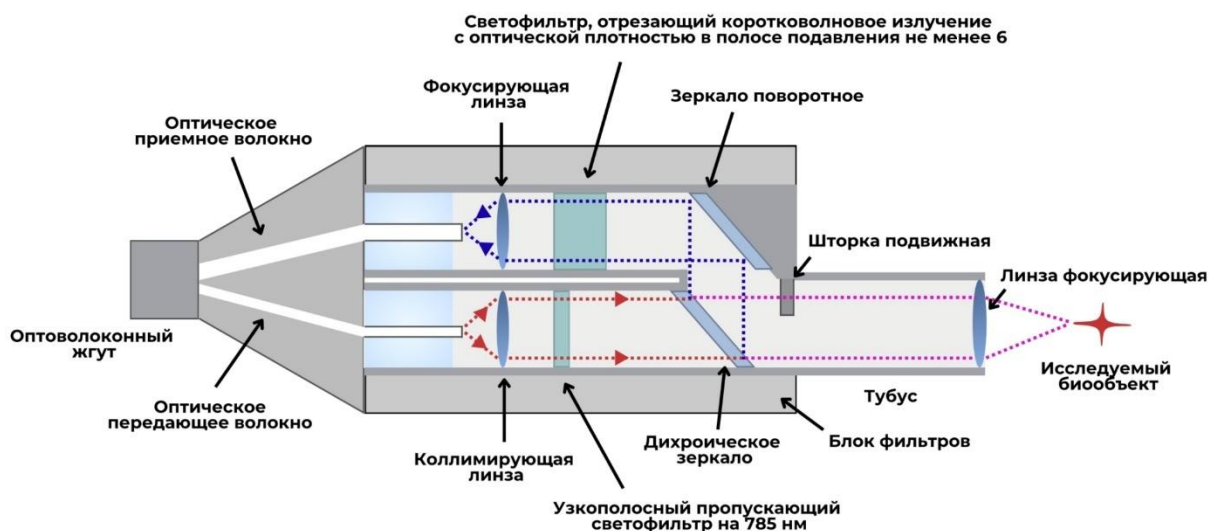


Рисунок 14 – Оптическая схема Рамановского пробника

Линза коллимирует часть рассеянного объектом излучения, что позволяет дихроичному зеркалу и отсекающему фильтру снизить длину волны не менее чем в 10^6 раз, с последующей фокусировкой на входном торце приемного оптического волокна, по которому оно транспортируется до входной щели спектрографа, фотография которого представлена на рисунке 15.



Рисунок 15 – Спектрограф Shamrock sr-303i со встроенной охлаждаемой камерой DV420A-OE

Спектральные составляющие лазерного излучения регистрируются с помощью встроенной охлаждаемой камеры с последующей оцифровкой и фиксацией данных на компьютере. Запись данных в файл, а также управлением камерой и спектрометром осуществляется через USB-интерфейс. С помощью блоков питания от электросети 220 В и 50 Гц осуществляется питание спектрографа и камеры. В данной диссертационной работе все регистрируемые спектры сохранялись в формате *.asc, т.к. данный формат интерпретируется программной средой обработки результатов WolframMathematica 10 в виде двухстолбцовой матрицы: первый столбец – длины волн, а второй – соответствующие значения интенсивности лазерного излучения.

На рисунке 16 представлено расположение объектов исследований под рамановским пробником в экспериментах *in vitro*.

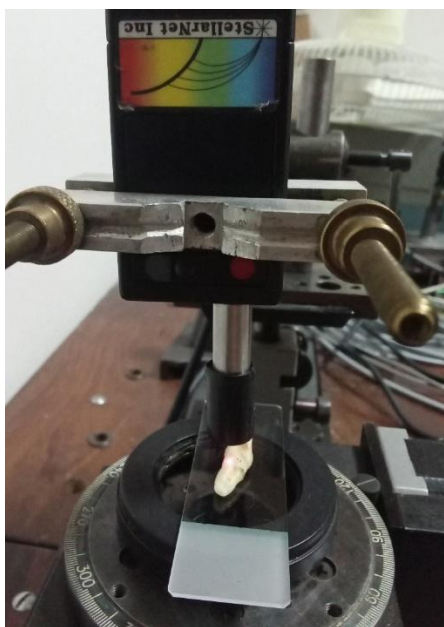


Рисунок 16 – Расположение объектов исследований под Рамановским пробником в экспериментах *in vitro*.

Основные параметры экспериментального стенда, реализующего Рамановский метод характеризуются следующими значениями: мощность лазерного излучения составляет 50-500 мВт; шаг регулировки мощности излучения 1 мВт; длина волны лазерного излучения $785 \pm 0,2$ нм; тип волокна – кварцевые

одномодовые волокна; спектральный диапазон пропускания канала облучения 785 ± 1 нм; спектральный диапазон пропускания канала регистрации 800-1100 нм; плотность мощности излучения в фокусе не более 1,5 Вт/см²; спектральный диапазон приемника излучения 200-1200 нм; погрешность измерения 0,05 нм; время экспозиции 40 мс - 10 с.

Во всех приведенных ниже исследованиях мощность излучения лазера составляла 400 мВт, время экспозиции 30 сек. Данные параметры стенда не вызывали изменений в биообъектах. Оптический зонд располагался на расстоянии 7 мм от исследуемых объектов.

С помощью программного обеспечения спектрографа проводится первичная обработка спектров лазерного излучения, выбирается ширина входной и выходной щелей, время экспозиции, границы исследуемого спектра и т.д.

В использованном в работе спектрографе применялись три режима регистрации и обработки данных: значение сигнала для определенной длины волны равняется сумме значений пикселей в вертикальном отрезке; второй режим позволяет для уменьшения относительного темнового тока отбрасывать точки с нулевым сигналом, используя только ту часть матрицы, где есть полезный сигнал; многоканальный режим, когда сигнал состоит из нескольких вертикально разнесенных каналов (волоконная связка).

Для графического отображения данных используется верхняя часть рабочего поля программы. Возможны режимы отображения изображения с матрицы в координатах X и Y, а также построение графиков с длиной волны в нм по оси X и цифровым значением сигнала по оси Y. Возможно изменение масштабов по осям, по умолчанию график нормируется в диапазоне от минимального до максимального зарегистрированного значения.

Обработка результатов исследований Рамановской спектроскопии

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. Переход к Рамановскому смещению производился по формуле:

$$k[см^{-1}] = \frac{10^7}{785 \cdot 10^{-9}} - \frac{10^7}{\lambda[нм]},$$

где: 785 нм – длина волны возбуждающего лазера, k – волновое число Рамановского рассеяния, λ – длина волны Рамановского рассеяния.

В полученных Рамановских спектрах отображена также флуоресцентная составляющая (в виде плавной спадающей кривой) от 800 нм до 1100 нм на фоне которой проявляются пики Рамановского рассеяния. Данную флуоресцентную составляющую полученного сигнала вычитали с помощью специализированного алгоритма, написанного в программе Mathematica 10. Данный алгоритм представлен на рисунке 17.

На рисунке 17а представлен исходный Рамановский спектр (от объекта также идет рэлеевское рассеяние на длине волны работы лазера 785 нм, которое на 6-7 порядков сильнее Рамановского рассеяния. Для подавления рэлеевского рассеяния используется специально подобранный фильтр, подавляющий излучение на длине волны лазера на 5-6 порядков). Далее на рисунке 17б представлена информативная часть графика для анализа, как правило в диапазоне 400–2200 $см^{-1}$, проводилось снижение шумов сглаживающим медианным фильтром по 7 точкам.

Следующим этапом было определение базовой аппроксимирующей линии (полином пятой степени) автофлуоресцентной составляющей. Результат данного этапа представлен на рисунке 17в.

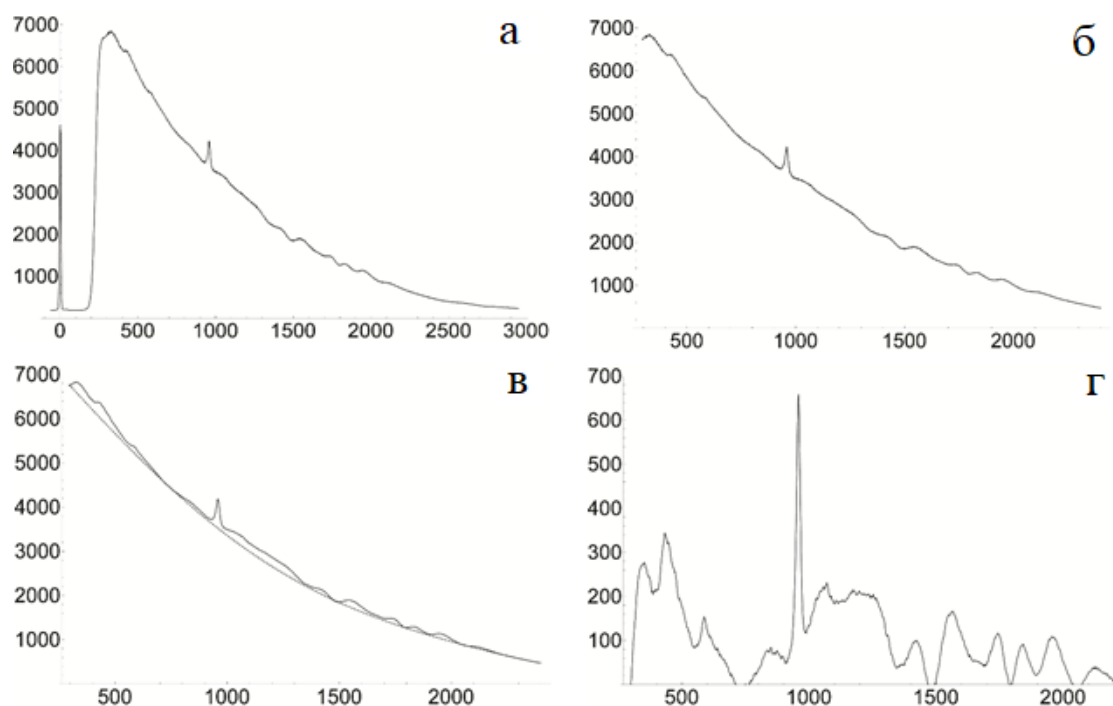


Рисунок 17 – Этапы обработки Рамановских спектров в программе Mathematica 10: а – полученный Рамановский спектр; б – выделение флуоресцентной линии, в – вычитание флуоресцентной линии, г – итоговый результат обработки спектра

На рисунке 17г представлен результат вычитания паразитной базовой линии, обусловленной флуоресценцией, а также очистки спектра от шумов. В итоге получался итоговый Рамановский спектр исследуемого биообъекта. Полученный спектр позволяет оценить качественный состав исследуемого биообъекта.

Далее более детальная обработка Рамановских спектров проводилась по оригинальной методике с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics. Отличительной особенностью данной методики является использование в статистическом анализе Рамановских спектров специального относительного коэффициента k для количественной оценки компонентного состава твердых тканей зубов и костной ткани, где в качестве знаменателя используется линия КР амида I $\sim 1664 \text{ см}^{-1}$:

$$k_i = \frac{I_i}{I_{1664}},$$

где: I_i – значения интенсивности на спектральных линиях анализируемых компонентов (от 500см^{-1} – 1800см^{-1}).

Выбор линии амида I в качестве знаменателя, обусловлен ее относительной стабильностью при измерении данных исследуемых образцов.

При дальнейшем детальном анализе спектров биообъектов использование данного коэффициента (отношение Рамановских линий) позволяет исключить скачки амплитуды Рамановских линий при измерении и позволяет работать с относительной концентрацией вещества в составе исследуемых биообъектов.

Такой детальный анализ проводился в программной среде IBM SPSS Statistics методом линейного дискриминантного анализа (LDA).

2.3.6. Методы статистической обработки

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

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% – доверительные интервалы для процентных долей – рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой

корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

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>).

Для исследования синергических связей между бактериями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Он подходит для категориальных данных и позволяет выявить синергизм и антагонизм между микроорганизмами. Принимает значения от -1 (максимальный антагонизм) до 1 (максимальный синергизм). 0 означает отсутствие корреляции. Значения от 0,1 до 0,3 включительно указывают на слабый характер связи; от 0,3 до 0,5 включительно – на умеренную связь; от 0,5 до 0,7 включительно – заметную связь; от 0,7 до 0,9 включительно – высокую связь; от 0,9 до 1 включительно – весьма высокую связь.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

3.1. Особенности клинических проявлений хронического пародонтита у пациентов при подготовке к дентальной имплантации

Структура соматической патологии по данным анкет включенных в исследование пациентов представлена на рисунке 18. Наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (234 пациента), на втором месте хронические сердечно-сосудистых заболевания (130 пациентов), на третьем месте по распространенности оказались заболевания опорно-двигательного аппарата (78 пациентов). 52 человека отметили наличие хронической патологии ЛОР-органов, 39 – отягощенный аллергологический анамнез, 26 пациентов – заболевания эндокринной системы, не связанные с сахарным диабетом. Сочетанную патологию отметили 189 пациентов. При уточнении общего соматического статуса принципиальных различий у пациентов в группах наблюдения не выявляли.

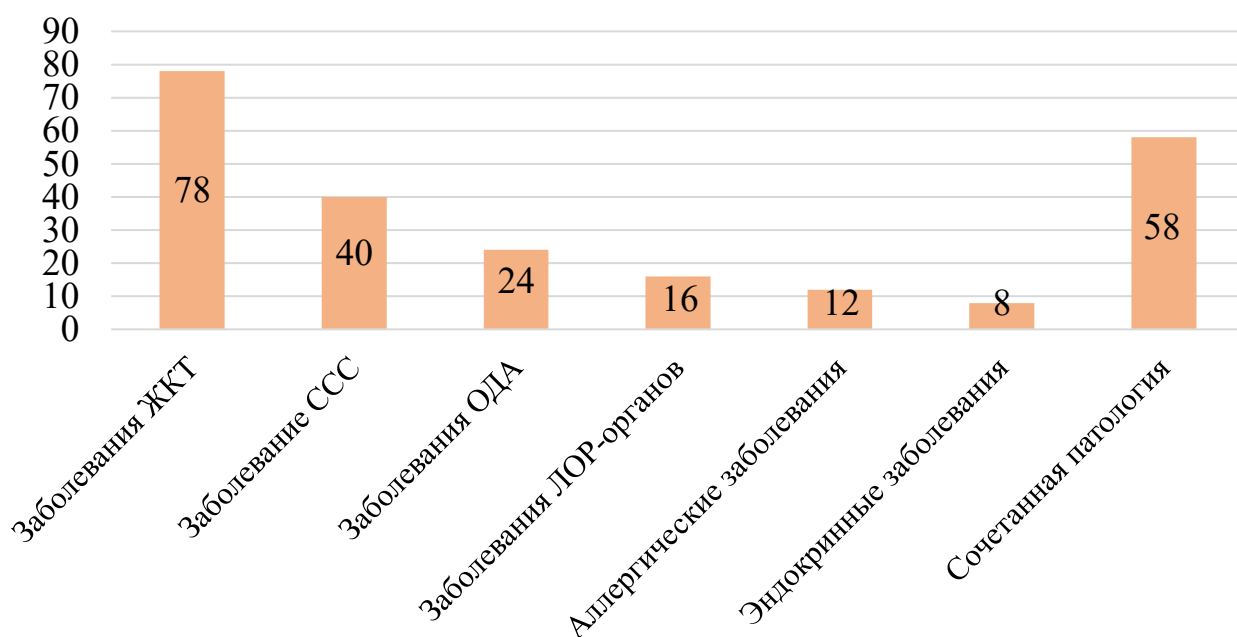


Рисунок 18 – Структура соматической патологии у пациентов с хроническим пародонтитом в % (ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССС – сердечно-сосудистая система, ОДА – опорно-двигательный аппарат)

На первичном осмотре пациенты предъявляли типичные для хронического пародонтита жалобы, которые характеризовались значительным разнообразием. Болевые ощущения в различных отделах полости рта беспокоили 89 человек, оголение шеек и корней зубов – 91, дискомфорт в области десен испытывали 55 пациентов. Отсутствие зубов было выявлено у 245 человек, 137 пациентов беспокоила подвижность зубов, 35 обследуемых самопроизвольно теряли зубы. Кровоточивость беспокоила 46 человек, гноетечение – 133, 55 пациентов жаловались на неприятный запах изо рта. 101 человек отметили быстрое формирование зубных отложений, 106 – предъявили жалобы на разрушение твердых тканей зубов, 26 пациентов обратили внимание на клиновидные дефекты. 76 человек не удовлетворены состоянием имеющихся ортопедических конструкций. Прогрессирующие деформации зубных рядов заметили 36 человек.

Клиническая картина пациентов с хроническим пародонтитом, обратившихся за установкой дентальных имплантатов, представлена на рисунках 19 и 20.



Рисунок 19 – Клиническая картина хронического пародонтита (Пациент А., 57 лет)



Рисунок 20 – Клиническая картина хронического пародонтита (Пациент И., 65 лет)

Клиническая картина пациента с хроническим генерализованным пародонтитом с травматической окклюзией, гиперчувствительностью дентина в области обнаженных и корней зубов 31, 41, 42; подвижностью зуба 25 – III степени, неудовлетворительным состоянием ортопедических конструкций; экссудатом из пародонтальных карманов 35, 36, 46 смешанного характера представлена на рисунке 21.



Рисунок 21 – Клиническая картина хронического пародонтита (Пациент Т., 54 года)

Клиническая и рентгенологическая картина пациента с хроническим генерализованным пародонтитом с признаками гиперемии, отека, цианоза десны, с экссудатом смешанного характера и неприятным запахом изо рта представлена на рисунке 22.

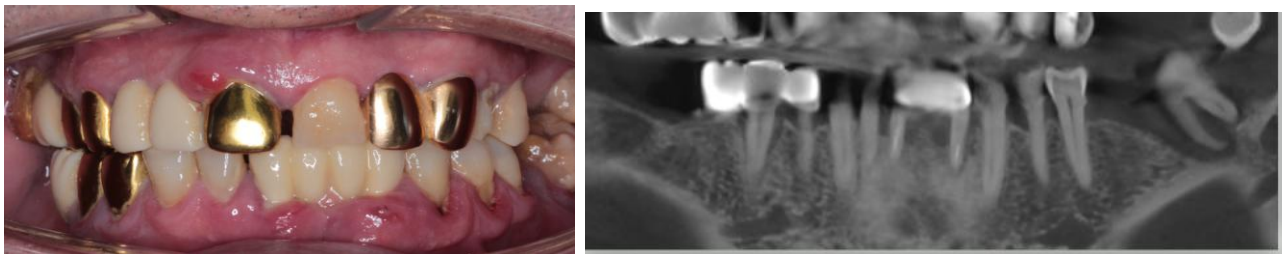


Рисунок 22 – Клиническая картина хронического пародонтита (Пациент Б., 68 лет)

Проблемы с ранее установленными имплантатами беспокоили 43 пациентов (рисунки 23 и 24).

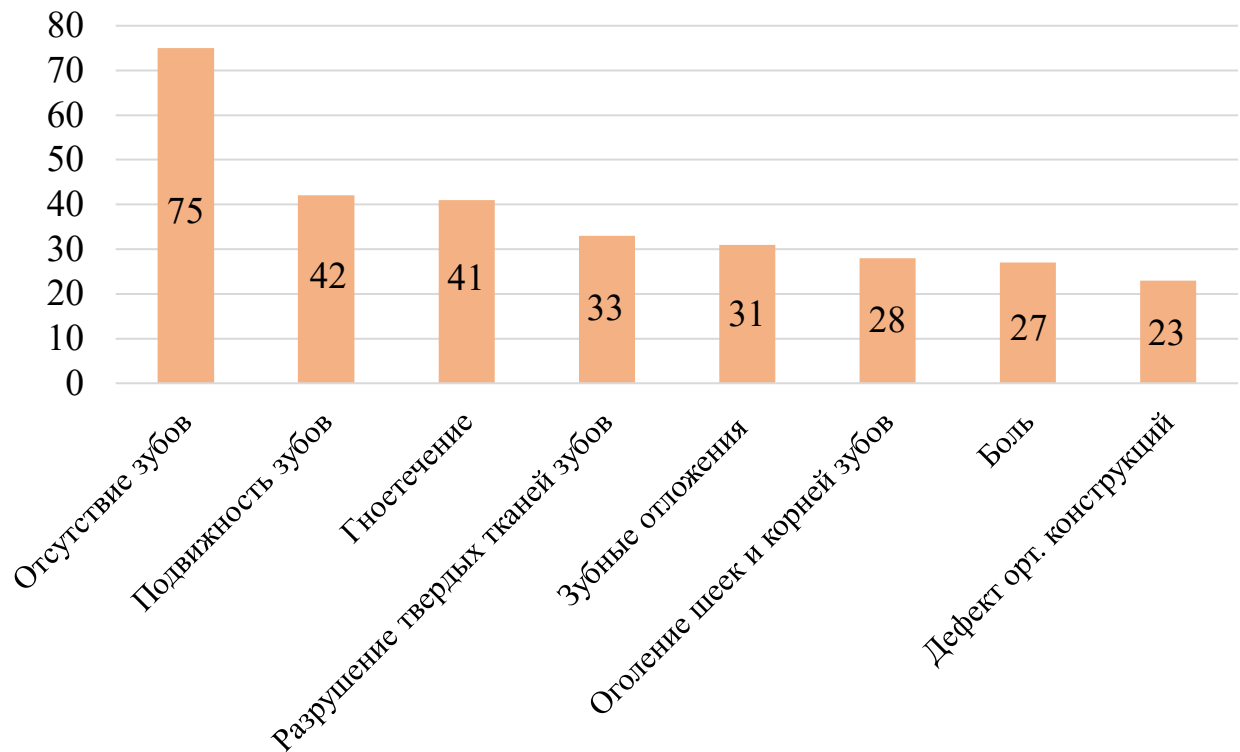


Рисунок 23 – Структура предъявляемых жалоб у пациентов с хроническим пародонтитом в %

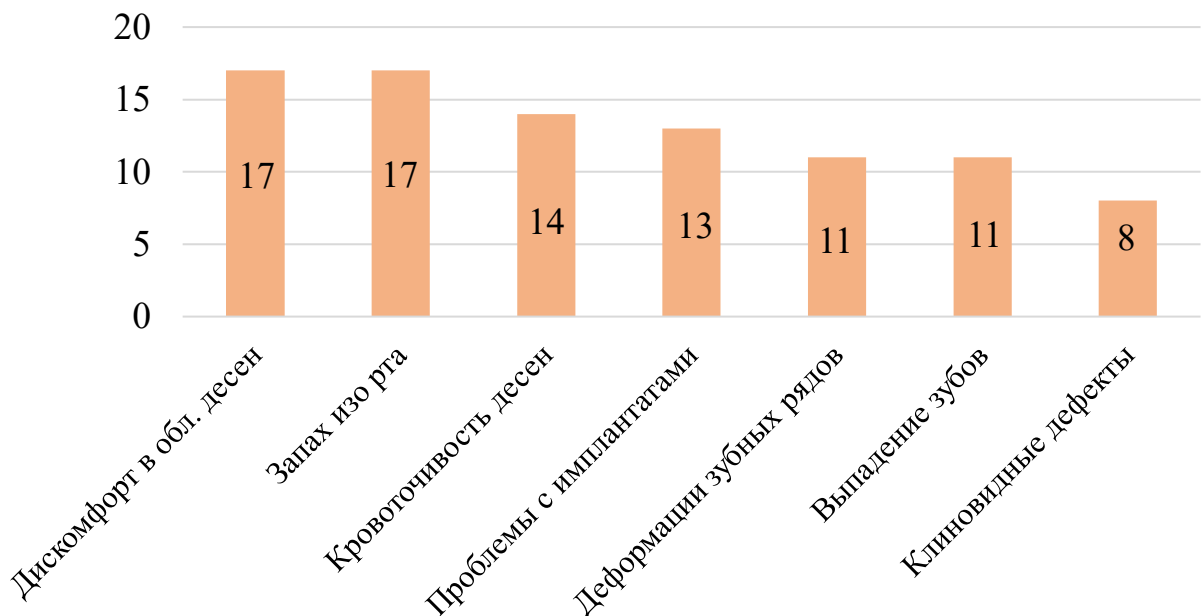


Рисунок 24 – Структура предъявляемых жалоб у пациентов с хроническим пародонтитом в %

При осмотре полости рта выявлены основные влияющие на состояние пародонта и характеризующие его признаки (приведены по частоте встречаемости). Наиболее распространенным признаком оказалось смещение и патологическая миграция зубов – выявлен у 264 пациентов. Гиперемия, отек и цианоз десны выявлены у 215 пациентов, экссудат из пародонтальных карманов на момент обращения выделялся у 191 пациента, неприятный запах изо рта отмечался у 160 пациентов, гиперестезия шеек и корней зубов выявлена у 133 пациентов. Несмотря на проведенные предварительно гигиенические мероприятия, 107 пациентов имели неудовлетворительную гигиену полости рта. У 53 пациентов выявлено неудовлетворительное состояние имеющихся коронок и реставраций, а именно «нависающие края коронок и реставраций», создающие ретенционные пункты для образования зубной бляшки и препятствующие осуществлению гигиены полости рта, у 27 пациентов в патологический процесс были вовлечены фуркации зубов, 12 пациентов имели эндопародонтальные поражения (рисунки 25, 26 и 27).

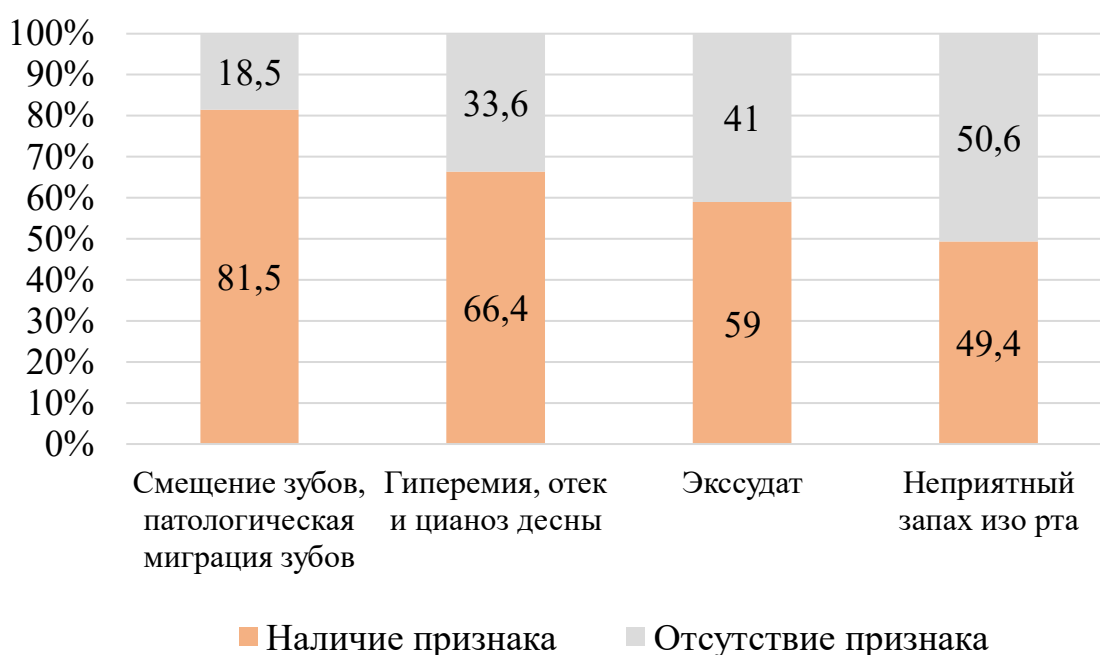


Рисунок 25 – Клинические признаки хронического пародонтита у пациентов до лечения в %

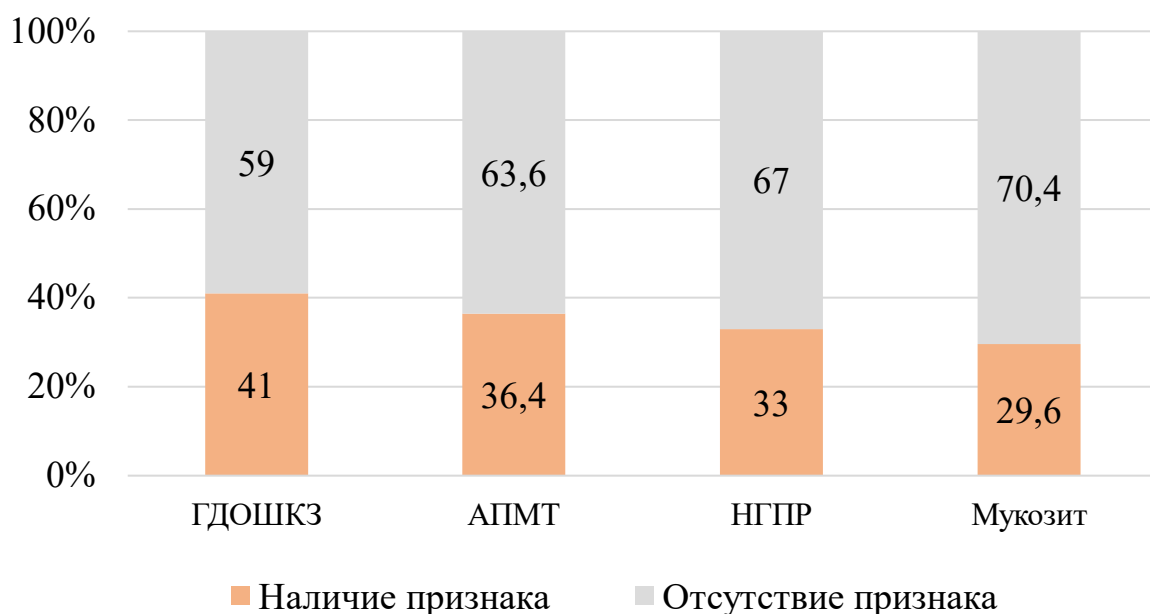


Рисунок 26 – Клинические признаки у пациентов до лечения в % (ГДОШКЗ – гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов, АПМТ – аномальное прикрепление мягких тканей, НГПР – неудовлетворительная гигиена полости рта)

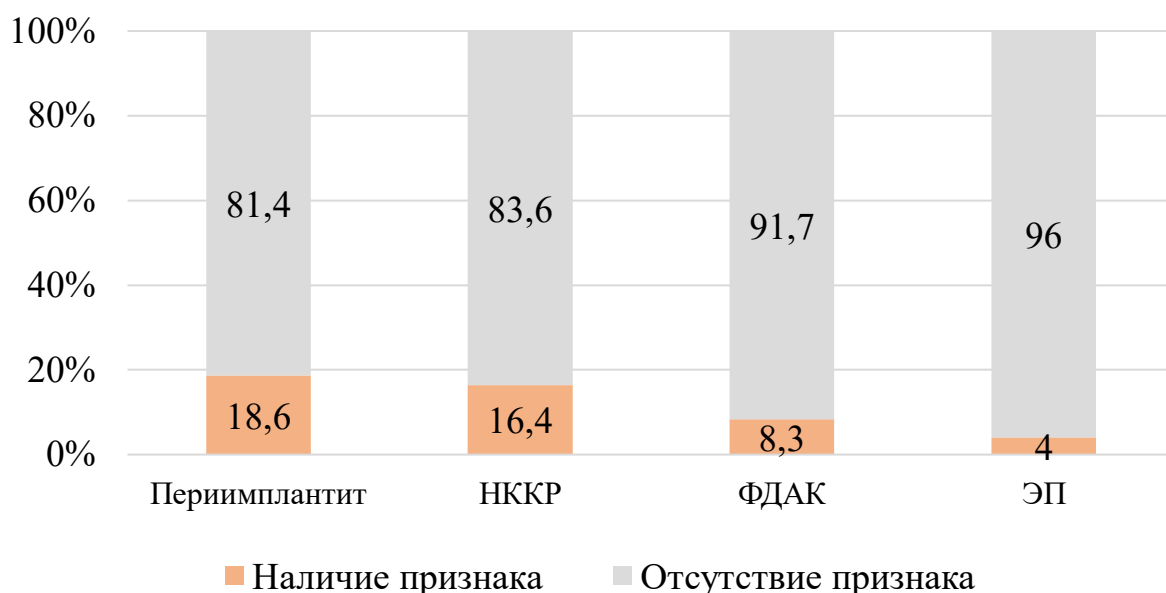


Рисунок 27 – Клинические признаки у пациентов до лечения в % (НККР – нависающие края коронок и реставраций, ФДАК – фуркационный дефект альвеолярной кости, ЭП –эндопародонтальные поражения)

Рентгенологическая картина нависающих краев коронок и реставраций у пациента с хроническим пародонтитом представлена на рисунке 28.

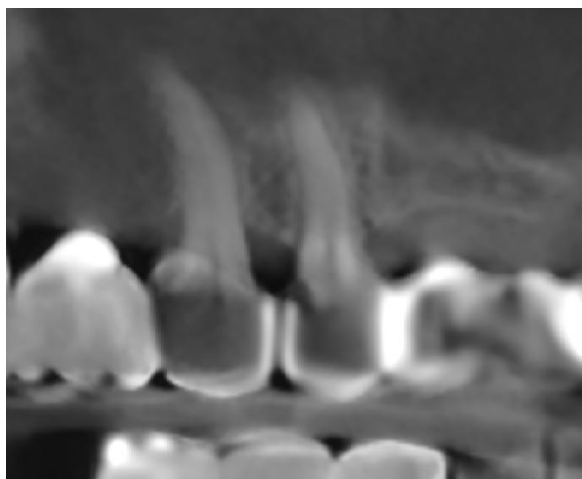


Рисунок 28 – Рентгенологическая картина хронического пародонтита с нависающими краями коронок и реставраций (Пациент 3., 44 года)

Рентгенологическая картина эндопародонтальных поражений представлена на рисунке 29.

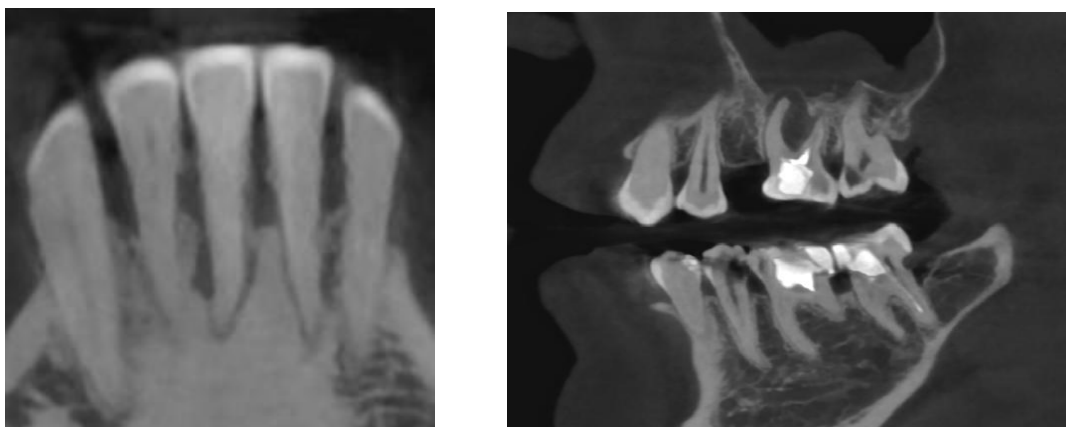


Рисунок 29 – Эндопародонтальные поражения

Ортопедические конструкции на дентальных имплантатах выявлены у 154 пациентов, 110 пациентам установлены один или два, 44 пациентам – три и более дентальных имплантата. Данные о наличии и количестве имплантатов представлены на рисунке 30. При этом 80 пациентов имели выраженные признаки

мукозита, а 59 – развившийся периимплантит, данные представлены ранее (рисунки 26 и 27).

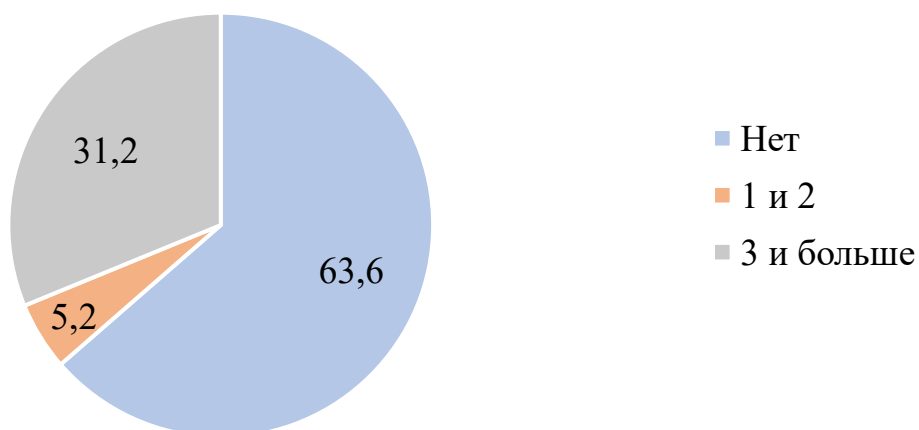


Рисунок 30 – Распределение пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от наличия и количества имплантатов в %

На рисунке 31 представлен фрагмент компьютерной томограммы пациента с периимплантитом и хроническим генерализованным пародонтитом.



Рисунок 31 – Хронический генерализованный пародонтит. Периимплантит в области 27, через 12 лет после имплантации (Пациент Т. 57 лет)

Далее представлены исходные значения измерения глубины пародонтальных карманов, индексов кровоточивости (ИК), подвижности зубов (ПЗ), пародонтального индекса Рассела (ПИ) и индекс РМА во всех группах (таблица 1).

Таблица 1 – Исходные средние значения клинических признаков у пациентов с хроническим пародонтитом до лечения.

Показатели	Me	Q₁ – Q₃	N
Глубина пародонтального кармана	5,7	4,9 – 6,2	325
Подвижность зубов	2,2	1,9 – 2,4	325
Индекс кровоточивости	1,9	1,7 – 2,0	325
Пародонтальный индекс	5,7	4,2-6,6	325
Индекс РМА	66,6	57,3 – 77,1	325

При рентгенологическом исследовании определяли исчезновение кортикальных замыкающих пластинок межальвеолярных перегородок, снижение их высоты более чем на 1/3-1/2 высоты корня зуба, в прилегающих к ним участках губчатой кости выявляли очаги остеопороза и деструкции, очаговые неравномерные уплотнения и разряжения костной ткани. У одного и того же пациента изменения варьировали по степени распространенности как в глубину альвеолярных отростков, так и по их поверхности.

3.2. Биологическое разнообразие микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации

У пациентов с хроническим пародонтитом при исследовании микробиоты пародонтальных карманов было выделено 198 видов микроорганизмов, относящихся к 63 родам: *Abiotrophia*, *Acinetobacter*, *Actinomyces*, *Aggregatibacter*, *Arthrobacter*, *Aspergillus*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Candida*, *Capnocytophaga*, *Citrobacter*, *Clavispora*, *Corynebacterium*, *Cupraividus*, *Cyberlindnera*, *Eikenella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Filifactor*, *Fusobacterium*, *Gemella*, *Gluconobacter*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Kingella*, *Klebsiella*, *Kokuria*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Lautropia*, *Leptotrichia*, *Ligilactobacillus*, *Limosilactobacillus*, *Megasphaera*, *Micrococcus*, *Morganella*,

Mortierella, Nannizia, Neisseria, Raoultella, Rothia, Staphylococcus, Stenotrophomonas, Streptococcus, Streptomyces, Tanerella, Treponema, Paeniglutamicibacter, Penicillium, Peptostreptococcus, Pichia, Photobacterium, Pluralibacter, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium, Pseudoleptotrichia, Pseudomonas, Veillonella, Yarrowia.

Среди представителей рода *Streptococcus* от пациентов были выделены следующие виды: *Streptococcus anginosus, Streptococcus australis, Streptococcus constellatus, Streptococcus cristatus, Streptococcus gordonii, Streptococcus infantis, Streptococcus intermedius, Streptococcus mitis, Streptococcus lutetiensis, Streptococcus massiliensis, Streptococcus mutans, Streptococcus oralis, Streptococcus parasanguinis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pseudopneumoniae, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguinis, Streptococcus sinensis, Streptococcus sobrinus, Streptococcus vestibularis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae.*

Среди представителей рода *Actinomyces* от пациентов были выделены *Actinomyces oris, Actinomyces odontolyticus, Actinomyces georgiae, Actinomyces israelii, Actinomyces meyeri, Actinomyces naeslundii, Actinomyces johnsonii, Actinomyces radicolens, Actinomyces graevenitzi.*

Среди представителей рода *Neisseria* от пациентов были выделены *Neisseria subflava, Neisseria macacae, Neisseria flavescens, Neisseria mucosa, Neisseria elongata, Neisseria perflava, Neisseria oralis, Neisseria cinerea, Neisseria lactamica, Neisseria bacilliformis, Neisseria weaveri, Neisseria meningitidis, Neisseria sicca, Neisseria polysaccharea.*

Среди представителей порядка *Lactobacillales* от пациентов были выделены *Lactobacillus paracasei, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus mucosae, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus curvatus, Lactobacillus sakei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus ultunensis, Lactobacillus kimchii, Lactobacillus paraplantarum, Lactobacillus zeae, Lactobacillus paralimentarius, Lactobacillus oris, Lactobacillus nagelii, Lactobacillus equi, Lactobacillus suebicus, Lactobacillus aviarius, Lactobacillus agilis, Lactobacillus vini, Ligilactobacillus ruminis, Limosilactobacillus vaginalis.*

Среди представителей рода *Veillonella* от пациентов были выделены *Veillonella atypica*, *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula*, *Veillonella denticariosi*, *Veillonella rogosa*, среди представителей рода *Rothia* – *Rothia aeria*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia mucilaginoso*, среди представителей рода *Prevotella* – *Prevotella baroniae*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Prevotella histicola*, *Prevotella jejuni*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella maculosa*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella oralis*, *Prevotella oris*.

Среди представителей рода *Staphylococcus* от пациентов были выделены *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus borealis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*.

Среди представителей рода *Campylobacter* от пациентов были выделены *Campylobacter concisus*, *Campylobacter curvus*, *Campylobacter helveticus*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, среди представителей рода *Fusobacterium* – *Fusobacterium canifelinum*, *Fusobacterium naviforme*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium periodonticum*, среди представителей рода *Capnocytophaga* – *Capnocytophaga ochracea* и *Capnocytophaga sputigena*, среди представителей рода *Eikenella* – *Eikenella corrodens*, среди представителей рода *Porphyromonas* – *Porphyromonas gingivalis* и *Porphyromonas endodontalis*. Методом ПЦР дополнительно были выделены *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Среди представителей порядка *Enterobacteriales* от пациентов были выделены *Citrobacter braaki*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter asburiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Raoultella ornithinolytica*.

Среди представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий от пациентов были выделены *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter lactucae*, *Acinetobacter pittii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Среди представителей грибов рода *Candida* от пациентов были выделены *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*.

При анализе коэффициента постоянства микробиоты у пациентов до проводимой терапии были выявлены особенности, представленные на рисунках 32, 33 и 34.

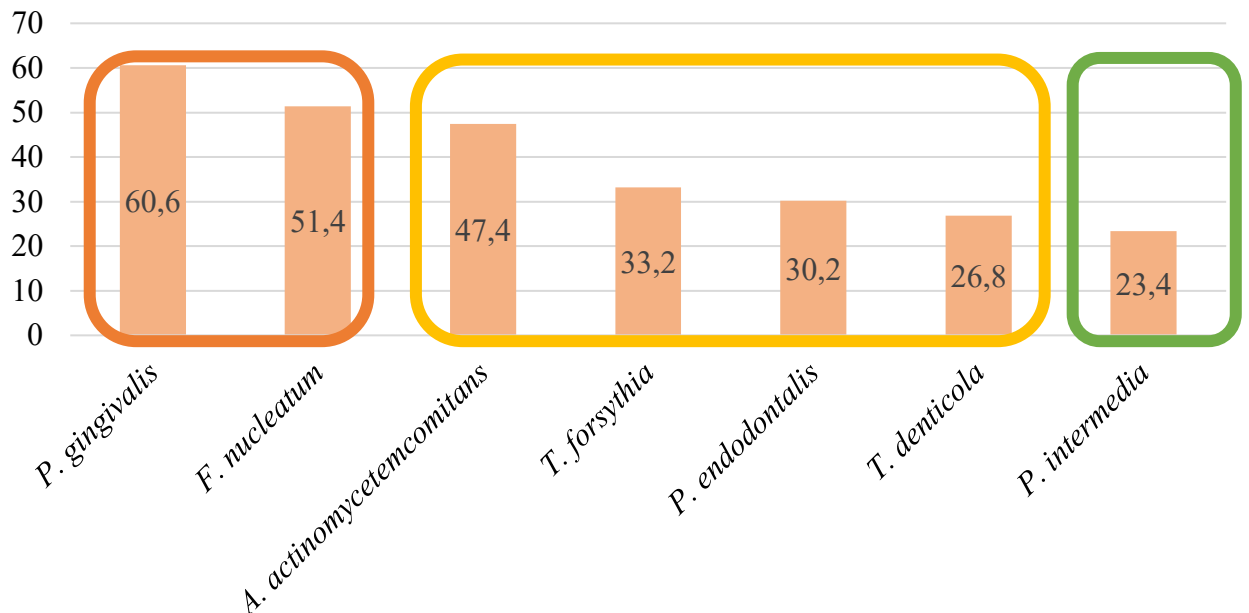


Рисунок 32 – Постоянная (красная рамка), добавочная (оранжевая рамка) и случайная (зеленая рамка) микробиота пародонтальных карманов у пациентов на первом визите, определенная методом ПЦР

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

T.forsythia) выделены в составе добавочной микробиоты. В постоянную микробиоту пародонтальных карманов вошел также один из представителей пародонтопатогенов второго порядка – *F.nucleatum*.

При анализе биологического разнообразия микробиота пародонтальных карманов, выделенная у пациентов, включенных в исследование, культурным методом, отличалась значительным разнообразием постоянной и добавочной микробиоты.

Среди доминирующих представителей оказались микроорганизмы из рода *Streptococcus*, из которых три вида вошли в состав постоянной микробиоты, 7 видов – в состав добавочной (рисунок 33).

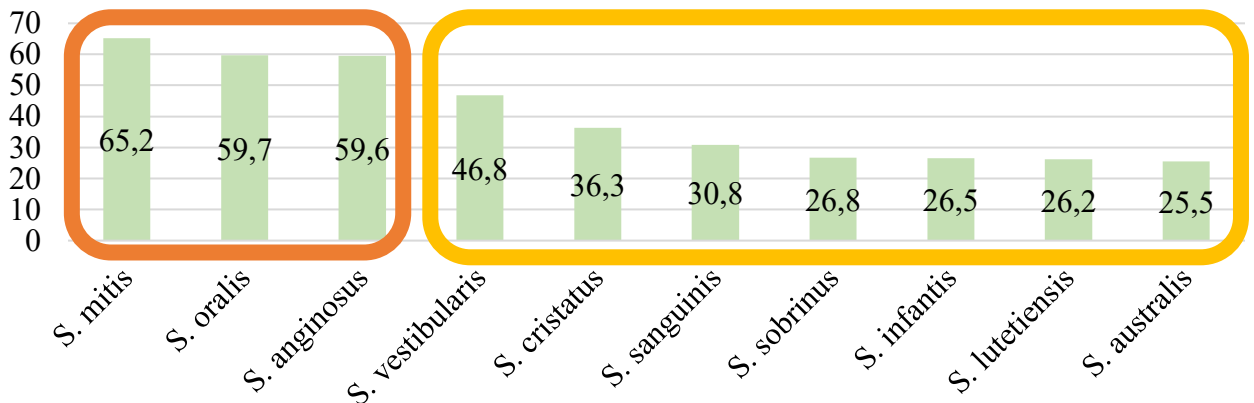


Рисунок 33 – Представители рода *Streptococcus* в постоянной (красная рамка) и добавочной (оранжевая рамка) микробиоте пародонтальных карманов у пациентов на первом визите.

Остальные представители рода *Streptococcus* были отнесены к случайной микробиоте: *S.salivarius* (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* (у 1,5 %), *S.intermedius* (у 1,2 %), *S.constellatus* (у 0,6 %), *S.massiliensis* (у 0,3 %), *S.pyogenes* (у 0,3 %), *S.agalactiae* (у 0,3 %).

Следует отметить, что отдельные представители рода *Streptococcus* по классификации комплексов пародонтопатогенных микроорганизмов относятся к «желтому» пародонтопатогенному комплексу: *S.mitis*, входящий в постоянную

микробиоту; *S.sanguinis*, относящийся к добавочной микробиоте; *S.gordonii* и *S.intermedius*, входящие в случайную микробиоту. Кроме того, *S.constellatus*, входящий в случайную микробиоту пародонтальных карманов, относится к «оранжевому» пародонтопатогенному комплексу.

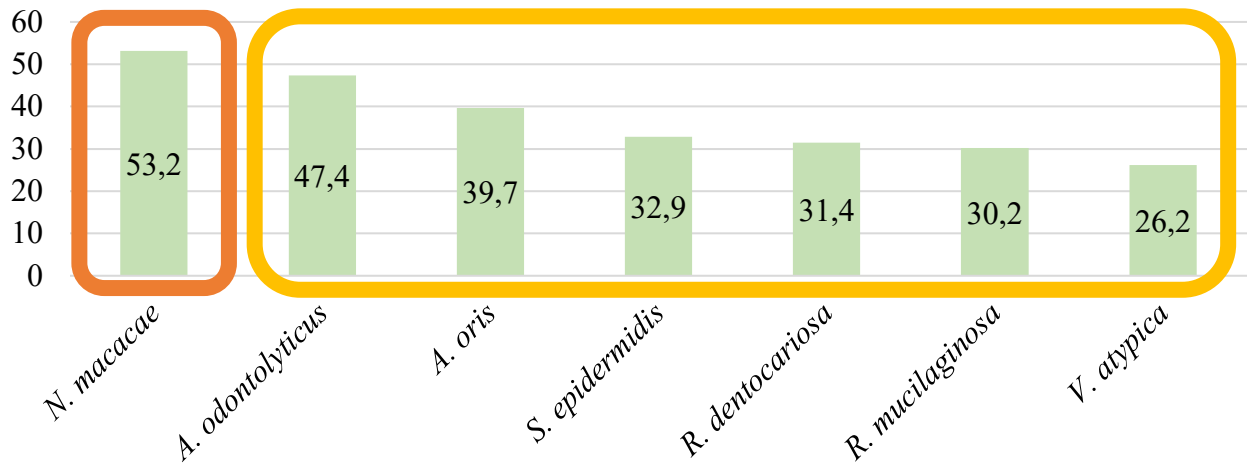


Рисунок 34 – Представители постоянной (красная рамка) и добавочной (оранжевая рамка) микробиоты пародонтальных карманов у пациентов на первом визите.

Остальные представители постоянной и добавочной микробиоты представлены на рисунке 34. Следует отметить, что только *N.macacae* вошла в состав постоянной микробиоты, остальные виды были отнесены к добавочной. При этом входящий в добавочную микробиоту *A.odontolyticus* также относится к «пурпурному» пародонтопатогенному комплексу.

Следует отметить, что доминирующими микроорганизмами в микробиоте пародонтальных карманов были выявлены 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 при диагностике и лечении пациентов с хроническим пародонтитом, которых готовят к дентальной имплантации.

Среди случайной микробиоты, кроме представителя пародонтопатогенов II порядка – *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*), «зеленому» комплексу (*C.conciscus*, *E.corrodens*, *C.ochracea*, *C.sputigena*), «пурпурному» комплексу (*V.parvula*, *A.naeshlundii*).

3.3. Особенности взаимосвязи выявленных клинических признаков с выделением отдельных представителей микробиоты пародонтальных карманов

Для анализа связей между выявлением отдельных симптомов хронического пародонтита и частотой выделения отдельных микроорганизмов, а также для выявления ассоциаций симптомов между собой был использован критерий хи-квадрат Пирсона. При анализе зависимости между уровнем клинических индексов (ПК, ПЗ, ИК, РМА) и выделением микроорганизмов или выявлением других симптомов использовали t-критерий Стьюдента или t-критерий Уэлча в случае нормального распределения или U-критерий Манна-Уитни в случае распределения отличного от нормального.

В таблице 2 (Приложение 1) приводятся данные о наличии экссудата и его связях с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что экссудат достоверно ассоциирован с наличием периимплантита, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР и отсутствием СЗПМЗ и ГОЦД, а также выделением *S.cristatus* ($p=0,048$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *S.sanguinis* ($p=0,040$), *S.infantis* ($p=0,003$), *L.salivarius* ($p=0,042$), *P.goodfellowii* ($p=0,028$), *F.nucleatum* ($p=0,033$) у пациентов с выделением экссудата выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 3 (Приложение 2) приводятся данные о наличии нависающих краев коронок и реставраций (НККР) и связи этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что нависающие края коронок и реставраций достоверно ассоциированы с наличием экссудата, НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, этот симптом связан с более частым выделением *S.capitis* ($p=0,034$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *N. macacae* ($p=0,006$) у пациентов с нависающими краями коронок и реставраций выделялся достоверно реже, чем у пациентов без указанного клинического симптома.

Данные о наличии гиперемии, отека и цианоза десны (ГОЦД) и связях данного признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов приводятся в таблице 4 (Приложение 3). Выявлено, что ГОЦД достоверно ассоциированы с наличием ФДАК, АПМТ, НГПР и отсутствием экссудата и ГДОШКЗ, а также отсутствием выделения *G.oxydans* ($p=0,046$), *L.antri* ($p=0,012$), *A. baumannii* ($p=0,037$), *P.cactophila* ($p=0,018$), *A.flavescens* ($p=0,045$), *P.intermedia* ($p=0,030$) в микробиоте пародонтального кармана.

В таблице 5 (Приложение 4) приводятся данные о наличии гиперчувствительности дентина обнаженных шеек и корней зубов (ГДОШКЗ) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что ГДОШКЗ достоверно ассоциирована с наличием экссудата, НЗР, НККР, периимплантита, с более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА, а также отсутствием ГОЦД, СЗПМЗ, мукозита, АПМТ и НГПР. Кроме того, указанный симптом связан с более частым выделением в микробиоте пародонтального кармана *C.dubliniensis* ($p=0,036$), *S.cristatus* ($p=0,001$), *G.oxydans* ($p=0,011$), *L.antri* ($p=0,028$) и отсутствием выделения *S.warneri* ($p=0,030$).

Данные о наличии смещения зубов и патологической миграции зубов (СЗПМЗ) и связях данного симптома с выявлением других признаков, а также выделением микроорганизмов приводятся в таблице 6 (Приложение 5). Выявлено,

что смещение зубов достоверно ассоциировано с наличием мукозита, отсутствием экссудата, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, а также более низкими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный симптом связан с выделением *N.subflava* ($p=0,031$) и *N.masacaе* ($p=0,024$) в микробиоте пародонтального кармана, а также отсутствием выделения *N.elongata* ($p=0,021$), *N.oralis* ($p=0,021$), *C.lustaniae* ($p=0,034$), *S.lavendulae* ($p=0,034$).

В таблице 7 (Приложение 6) приводятся данные о наличии неприятного запаха изо рта (НЗР) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что неприятный запах изо рта достоверно ассоциирован с наличием НККР, периимплантита, ФДАК, ГДОШКЗ, отсутствием АПМТ, НГПР и мукозита, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный симптом связан с более частым выделением *S.oralis* ($p<0,001$), *S.anginosus* ($p<0,001$), *S.cristatus* ($p=0,002$), *N.weaveri* ($p=0,004$), *C.dublinskiensis* ($p=0,024$), *V.atypica* ($p=0,043$), *G.oxydans* ($p=0,028$), *T.forsythia* ($p=0,006$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *P.endodontalis* ($p=0,004$) у пациентов с неприятным запахом изо рта выделялся достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 8 (Приложение 7) приводятся данные о наличии периимплантита и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что периимплантит достоверно ассоциирован с наличием экссудата, НЗР, ГДОШКЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Стоит отметить, что для периимплантита не выявлено связей отрицательной направленности с другими признаками. Кроме того, данный симптом связан с более частым выделением *L.paraplantarum* ($p=0,020$), *N.weaveri* ($p=0,020$), *F.villosus* ($p=0,033$), *A.actinomycetemcomitans* ($p=0,030$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *N.flavescens* ($p=0,004$), *V.dispar* ($p=0,015$), *T.forsythia* ($p=0,050$) у пациентов с периимплантитом выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 9 (Приложение 8) приводятся данные о наличии мукозита и его связях с выявлением других клинических симптомов, а также выделением

микроорганизмов. Выявлено, что мукозит достоверно ассоциирован с наличием СЗПМЗ и отсутствием ФДАК, ГДОШКЗ и НГПР, а также выделением *S.mitis* ($p=0,008$), *S.salivarius* ($p=0,012$), *A.johnsonii* ($p=0,026$), *S.gordonii* ($p=0,032$), *S.infantis* ($p=0,010$), *A.pitti* ($p=0,014$), *V.atypica* ($p=0,001$), *E.asburiae* ($p=0,024$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *H.pittmaniae* ($p=0,049$) у пациентов с выявлением мукозита выделялся достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 10 (Приложение 9) приводятся данные о наличии фуркационного дефекта альвеолярной кости (ФДАК) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что фуркационный дефект альвеолярной кости достоверно ассоциирован с наличием экссудата, НЗР, НККР, отсутствием мукозита и СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный симптом связан с более частым выделением *C.dubliniensis* ($p=0,030$), *A.odontolyticus* ($p=0,038$), *F.canifelinum* ($p=0,005$), *L.sakei* ($p=0,013$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *S.salivarius* ($p=0,011$), *S.infantis* ($p=0,019$), *N.oralis* ($p=0,015$) у пациентов с фуркационным дефектом альвеолярной кости выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 11 (Приложение 10) приводятся данные о наличии аномального прикрепления мягких тканей (АПМТ) и его связях с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что аномальное прикрепление мягких тканей достоверно ассоциировано с наличием экссудата, ГОЦД, НГПР и отсутствием НЗР и ГДОШКЗ, а также выделением *S.mitis* ($p=0,004$), *S.salivarius* ($p<0,001$), *S.cristatus* ($p=0,009$), *S.gordonii* ($p=0,001$), *S.infantis* ($p<0,001$), *S.lutetiensis* ($p=0,057$), *S.sobrinus* ($p=0,006$), *N.cinerea* ($p=0,014$), *E.yurii* ($p=0,017$), *K.oralis* ($p<0,001$), *L.curvatus* ($p=0,014$), *L.kimchi* ($p=0,036$), *P.baroniae* ($p=0,029$), *V.atypica* ($p<0,001$), *V.dispar* ($p=0,010$), *S.haemolyticus* ($p=0,016$), *L.nagelli* ($p=0,029$), *T.forsythia* ($p=0,004$), *A. actinomycescomitans* ($p=0,003$), *F.nucleatum* ($p<0,001$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *N.lactamica* ($p=0,032$) у пациентов с выявлением аномального прикрепления

мягких тканей выделялась достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 12 (Приложение 11) приводятся данные о наличии неудовлетворительной гигиены полости рта (НГПР) и ее связях с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что неудовлетворительная гигиена полости рта достоверно ассоциирована с наличием экссудата, ГОЦД, АПМТ и отсутствием НЗР, ГДОШКЗ и мукозита, а также выделением *S.mitis* ($p<0,001$), *S.salivarius* ($p=0,005$), *A.oris* ($p=0,041$), *S.gordonii* ($0,003$), *S.infantis* ($p=0,001$), *S.lutetiensis* ($p=0,017$), *S.sobrinus* ($p=0,039$), *N.oralis* ($p=0,032$), *E.yurii* ($p=0,017$), *K.oralis* ($p<0,001$), *P.baroniae* ($p=0,033$), *V.atypica* ($p<0,001$), *S.haemolyticus* ($p=0,034$), *L.nagelli* ($p=0,033$), *T.forsythia* ($p=0,007$), *A.actinomycetemcomitans* ($p<0,001$), *F.nucleatum* ($p<0,001$) в микробиоте пародонтального кармана. При этом *A.odontolyticus* ($p=0,028$) и *P.endodontalis* ($p=0,017$) у пациентов с выявлением неудовлетворительной гигиены полости рта выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

В таблице 13 (Приложение 12) приводятся данные о степени глубины пародонтального кармана (ПК) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов. Выявлено, что глубина пародонтального кармана достоверно ассоциирована с наличием НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, более высокие значения ПК связаны с выделением *R. dentocariosa* ($p=0,019$) и *T. denticola* ($p=0,035$) в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *A.aphrophilus* ($p=0,046$) и *P.endodontalis* ($p=0,004$).

Данные о подвижности зубов (ПЗ) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также выделением микроорганизмов приводятся в таблице 14 (Приложение 13). Выявлено, что подвижность зубов достоверно ассоциирована с наличием НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ИК и РМА. Кроме того, более высокие значения ПЗ связаны с выделением *R.dentocariosa* ($p=0,003$),

S.parasanguinis ($p=0,036$), *S.maltophilia* ($p=0,018$) в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *A.aphrophilus* ($p=0,009$), *L.fermentum* ($p=0,036$), *E.cloacae* ($p=0,041$).

В таблице 15 (Приложение 14) приводятся данные об индексе кровоточивости (ИК) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также с выделением микроорганизмов. Выявлено, что индекс кровоточивости достоверно ассоциирован с наличием НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ и РМА. Кроме того, более высокие значения ИК связаны с выделением *S.cristatus* ($p=0,012$), *K.oralis* ($p=0,018$), *L.gasseri* ($p=0,029$), *H.haemolyticus* ($p=0,037$) в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *N.lactamica* ($p=0,005$), *N.oralis* ($p=0,038$), *F.canifelinum* ($p=0,038$), *L.fermentum* ($p=0,039$), *L.lactis* ($p=0,032$), *H.pittmaniae* ($p=0,037$), *P.gingivalis* ($p=0,029$).

Данные о папиллярно-маргинально-альвеолярном индексе (РМА) и связях этого признака с выявлением других клинических симптомов, а также с выделением микроорганизмов приводятся в таблице 16 (Приложение 15). Выявлено, что индекс РМА достоверно ассоциирован с наличием экссудата, НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ и ИК. Кроме того, более высокие значения РМА связаны с выделением *L.plantarum* ($p=0,032$), *R.dentocariosa* ($p=0,002$), *S.cristatus* ($p=0,003$) в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *A.aphrophilus* ($p=0,018$), *F.canifelinum* ($p=0,026$), *P.endodontalis* ($p=0,004$).

Следует отметить, что при анализе данных об эндодонтальных поражениях (ЭП) не были выявлены связи положительной или отрицательной направленности этого клинического признака с другими симптомами. Однако было выявлено, что в случае наличия эндодонтальных поражений, достоверно чаще в микробиоте пародонтального кармана выделялись *A.lwoffii* ($p=0,015$) и *P.melaninogenica* ($p=0,040$) (критерий хи-квадрат Пирсона).

3.4. Динамика клинических проявлений хронического пародонтита после проведения антимикробной терапии

Конечной задачей лечебных мероприятий является достижение клинических и биологических целей терапии. При хроническом пародонтите это купирование симптомов, эрадикация патогена, нормализация микробиоты полости рта, восстановление структурных изменений пародонта и нарушенных функций, профилактика осложнений, достижение стойкой ремиссии заболевания. Так как полость рта является открытой системой с высокой бактериальной нагрузкой, достичь полного устранения патогена не представляется возможным, поэтому целью лечения, с точки зрения влияния на микроэкологическую нишу поддесневых пространств, является максимальное снижение микробной нагрузки за счет агрессивной микробиоты и сохранение нормобиоты. Неустраненная 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, а также повышает риск генерализации инфекционного процесса. В связи с этим на начальном этапе проводили базовое антибактериальное и противовоспалительное лечение и повторно обследовали пациентов через 1 месяц.

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 (пациенты 3 группы также отметили значительное уменьшение болевых ощущений). Все пациенты заметили уменьшение кровоточивости при чистке зубов и приеме пищи, многие отмечали снижение подвижности зубов. При осмотре полости рта наблюдалось значительное уменьшение выраженности отека десневого края, сокращение отделяемого из пародонтальных карманов и зон периимплантита, особенно у пациентов 1 и 2 группы, уменьшение зоны гиперемии и цианоза десны.

Сравнение показателей индексной оценки состояния пародонта до и после лечения показало следующие результаты. Степень выраженности воспалительной

реакции определяли с помощью индекса РМА. Во всех трех группах до лечения наблюдали выраженные признаки воспалительного процесса в пародонте, значения индекса были сопоставимы и однородны: у пациентов 1 группы медиана значений РМА составила 67% (57,0-76,1%) (интерквартильный размах), 2 группы – 61,5 (57,1-80,4%) и 3 группы 69,7 (60,0-77,1%). Таким образом значения индекса были сопоставимы, однородны во всех трех группах ($p = 0,312$) и свидетельствовали о распространенном интенсивном тяжелом патологическом процессе.

Через месяц после проведенного антибактериального противовоспалительного лечения в 1 группе значения индекса достоверно уменьшились в 2,86 раз (медианное значение 23,8% (18,4-28,2%)), во 2 группе - в 6,83 раз – до 9,0% (5,4-12,3%), что свидетельствует об уменьшении тяжести и распространенности воспалительного процесса до легкой степени, в 3 группе значения индекса достоверно уменьшились в 1,88 раз, составили 37,1% (26,4-44,4%), что соответствует средней степени тяжести и распространенности воспалительного процесса. При этом при сравнении индекса РМА после лечения между группами также выявлены достоверные различия. Значения в 1 и 2 группе достоверно отличались в 2,64 раза ($p < 0,001$), в 1 и 3 группе в 1,56 раз ($p < 0,001$), 2 и 3 группе в 4,12 раз ($p < 0,001$). Таким образом, наименьшие значения индекса после лечения получены во 2 группе, при этом следует отметить, что во всех трех группах выявлено достоверное снижение индекса РМА в сравнении с показателями до лечения. Изменения значений индекса РМА представлены в таблице 17. Используемый метод: критерий Уилкоксона. Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 17 – 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		–

Значения индекса кровоточивости до лечения составили: в 1 группе – 1,8 (интерквартильный размах 1,6-2,0), во 2 – 1,8 (1,6-1,9), в 3 группе 1,9 (1,8-2,0). При этом до лечения в группах выявлена неоднородность ($p=0,006$), между 1 и 3 группой ($p=0,021$), 2 и 3 группой ($p=0,009$). Несмотря на то, что получены достоверные различия в группах до лечения, полученные данные относятся к одной степени и не имеют клинического значения. После лечения получены данные о достоверном снижении индекса 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. Изменения значений индекса кровоточивости представлены в таблице 18. Используемый метод: критерий Уилкоксона. Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 18 – Изменения значений индекса кровоточивости у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных видов терапии

Группа	Этапы наблюдения				p
	ИК до лечения		ИК после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	1,8 (n=109)	1,6 – 2,0	0,6 (n=109)	0,4 – 0,8	< 0,001*
Группа 2	1,8 (n=105)	1,6 – 1,9	0,3 (n=105)	0,2 – 0,4	< 0,001*
Группа 3	1,9 (n=111)	1,8 – 2,0	1,5 (n=111)	1,2 – 1,7	< 0,001*
p	0,006* P _{Группа 1 – Группа 3} = 0,021 P _{Группа 2 – Группа 3} = 0,009		< 0,001* P _{Группа 1 – Группа 2} < 0,001 P _{Группа 1 – Группа 3} < 0,001 P _{Группа 2 – Группа 3} < 0,001		–

Значения подвижности зубов до лечения в группах составили от 2,1 до 2,3. При том, что была выявлена достоверная разница подвижности зубов между 1 и 2 группой ($p = 0,027$) и 2 и 3 группой, полученные данные относятся к одной степени, различаются на 0,1 балла и не имеют значения, так как группы сопоставимы по клиническим признакам. 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 наблюдалось во 2 группе, при этом получено достоверное снижение значений во всех группах ($p < 0,001$). Изменения значений подвижности зубов представлены в таблице 19. Используемый метод: критерий Уилкоксона. Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 19 – Изменения значений подвижности зубов у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне различных видов терапии

Группа	Этапы наблюдения				p
	ПЗ до		ПЗ после		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	2,2 (n=109)	1,9 – 2,5	1,5 (n=109)	1,2 – 1,8	< 0,001*
Группа 2	2,1 (n=105)	1,9 – 2,2	1,1 (n=105)	0,9 – 1,5	< 0,001*
Группа 3	2,3 (n=111)	2,0 – 2,5	1,8 (n=111)	1,6 – 2,0	< 0,001*
p	< 0,001* P _{Группа 1 – Группа 2} = 0,027 P _{Группа 2 – Группа 3} < 0,001		< 0,001* P _{Группа 1 – Группа 2} < 0,001 P _{Группа 1 – Группа 3} < 0,001 P _{Группа 2 – Группа 3} < 0,001		–

При измерении глубины пародонтального кармана до лечения выявили тождественность и однородность значений во всех группах (5,8; 5,7; 5,8 мм, $p = 0,096$). После лечения наблюдали достоверное уменьшение глубины пародонтального кармана во всех трех группах, в 1 группе значения составили 3,9 (3,1-4,5) мм, во 2 – 3,6 (3,0-4,2) мм, в 3-й группе – 4,7 (3,8-5,2) мм. Значения глубины пародонтального кармана после лечения в 1 и 2 группах были статистически сопоставимы между собой, но достоверно отличались от значений в 3 группе ($p < 0,001$). Изменения значений глубины пародонтального кармана представлены в таблице 20. Используемый метод: критерий Уилкоксона. Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 20 – 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 наблюдали во всех трех группах. При этом по результатам микробиологического исследования в группах после проведенной терапии выявлены значительные различия по частоте выделения отдельных видов как представителей пародонтопатогенов, так и других микроорганизмов.

3.5. Динамика изменения состава и биологического разнообразия микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом после проведения антимикробной терапии

При анализе изменения коэффициента постоянства для представителей пародонтопатогенов в группах после терапии были выявлены следующие закономерности. *P.gingivalis* из постоянной микробиоты во всех группах перешла в состав добавочной. *P.endodontalis* в первой группе пациентов осталась на уровне до терапии, во второй и третьей группе из добавочной перешла в случайную. *T.forsythia* в первой и второй группе из добавочной микробиоты – в случайную, в третьей группе сохранилась в добавочной. *A.actinomycetemcomitans* в первой группе перешел в состав случайной микробиоты из добавочной, во второй и

третьей группе остался в составе добавочной. *F.nucleatum* до антибактериальной терапии входила в состав постоянной микробиоты, после терапии в первой группе перешла в случайную микробиоту, а во второй и третьей группах – в добавочную. *T.denticola* из добавочной микробиоты перешла в случайную, а в третьей осталась в добавочной. *P.intermedia* осталась в составе случайное микробиоты и была выделена и до и после проведенной терапии у менее чем 25% обследованных.

Частота выделения представителей пародонтопатогенной микробиоты в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии представлена на рисунке 35.

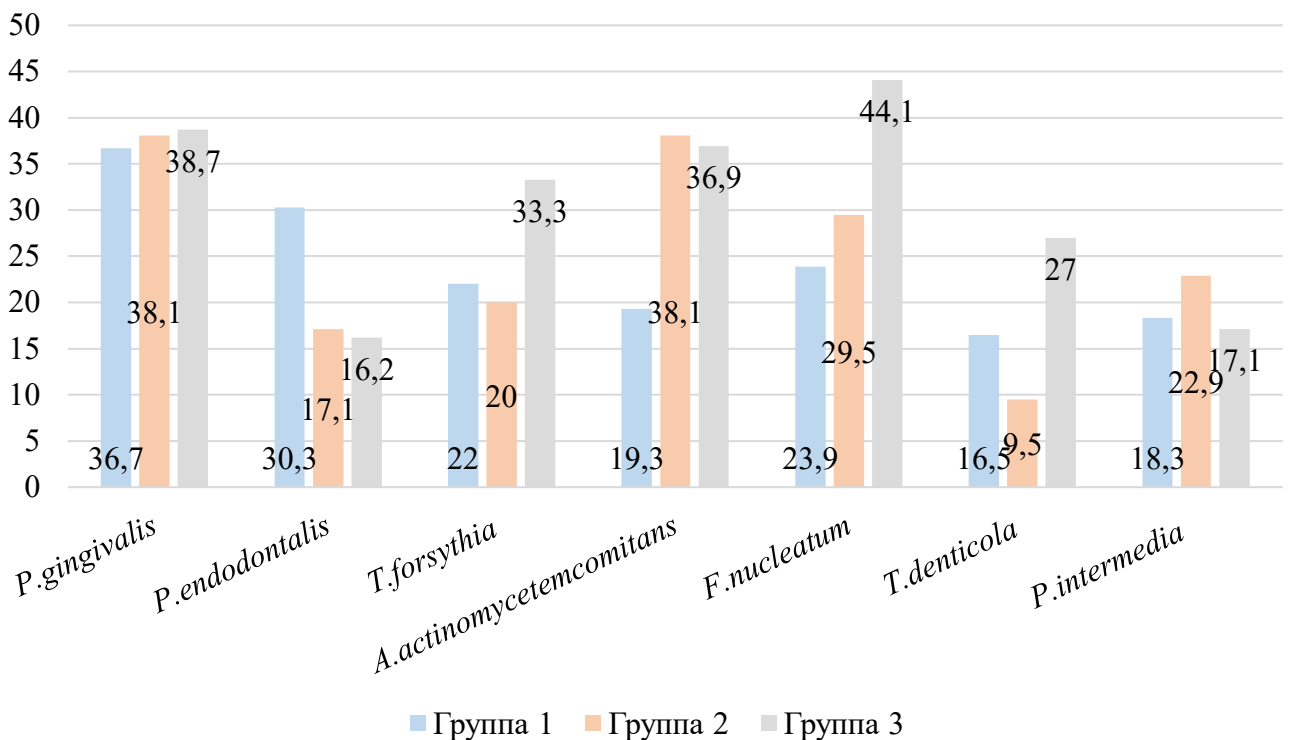


Рисунок 35 – Представители пародонтопатогенной микробиоты в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии

При этом следует отметить, что различные варианты антимикробной терапии по-разному влияют на частоту выделения пародонтопатогенов, но при этом отмечена тенденция к снижению практически для всех видов.

Изменения коэффициента постоянства для отдельных видов стрептококков, которые входили в состав постоянной и добавочной микробиоты оказалось более выраженным. *S.anginosus*, *S.oralis* и *S.mitis* остались в составе постоянной микробиоты, однако следует отметить значительное увеличение частоты выделения данных микроорганизмов до 71,2-80,2% в третьей группе, что является закономерным с точки зрения отсутствия эффективности метронидазола в отношении стрептококков. Данный факт подтверждается увеличением частоты выделения и других представителей рода *Streptococcus*, некоторые из которых перешли из добавочной в постоянную. В то же время в первой и второй группах большинство видов стрептококков перешли в случайную микробиоту. Особенно это актуально для отдельных видов стрептококков, входящих в «желтый» пародонтопатогенный комплекс – *S.gordonii*. Частота выделения представителей рода *Streptococcus* в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии представлена на рисунке 36.

Для остальных представителей постоянной и добавочной микробиоты, выявленной на первом визите, были отмечены различные изменения. В третьей группе пациентов *N.subflava*, во второй – *N.flavescens* перешли из случайной в добавочную микробиоту и были выделены более чем у 25% пациентов. В тоже время *N.macacae* во третьей группе перешла из постоянной в добавочную. Важно отметить, что в группе пациентов, получавших антимикробную терапию комбинированным препаратом, содержащим метронидазол и хлоргексидин, два представителя облигатных анаэробов значительно увеличились по частоте выделения: *A.oris* и *V.atypica*, что поднимает вопрос об эффективности местной терапии метронидазолом в отношении отдельных видов анаэробной микробиоты. Частота выделения представителей отдельных видов постоянной и добавочной микробиоты в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии представлена на рисунке 37.

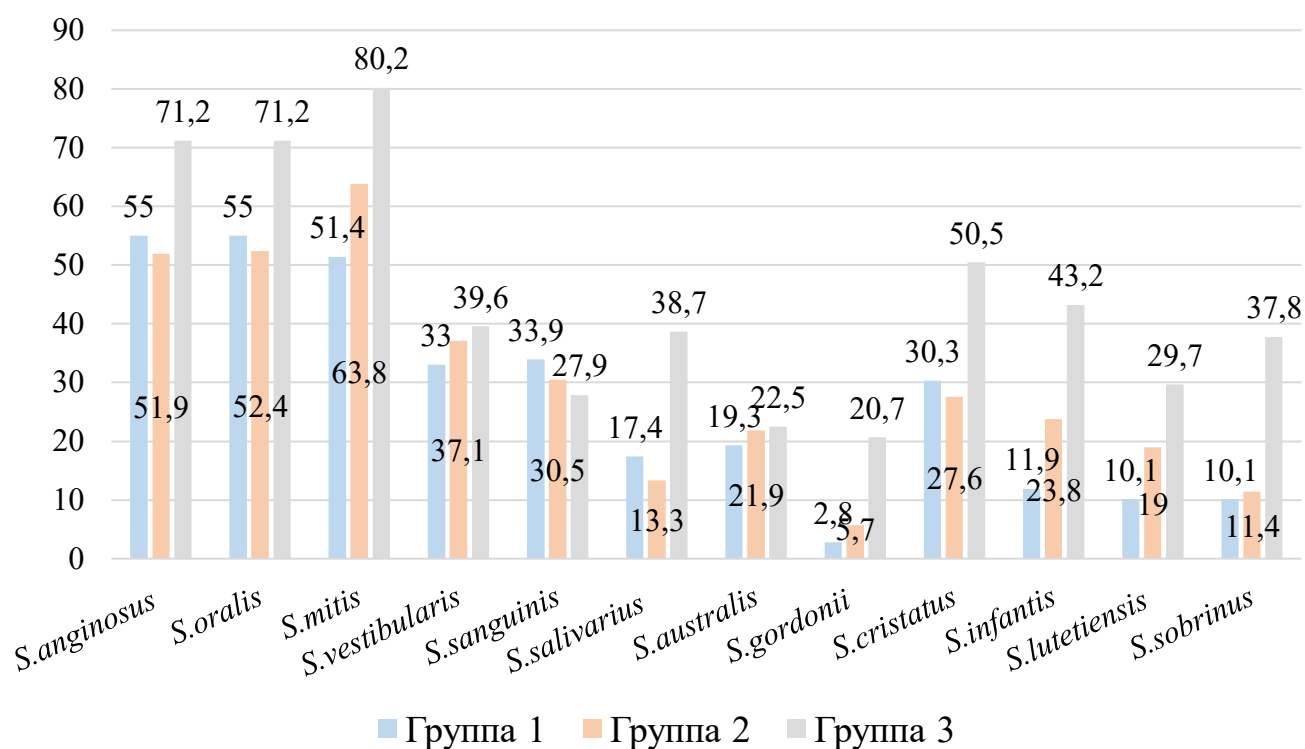


Рисунок 36 – Представители постоянной и добавочной микробиоты из рода *Streptococcus* в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии

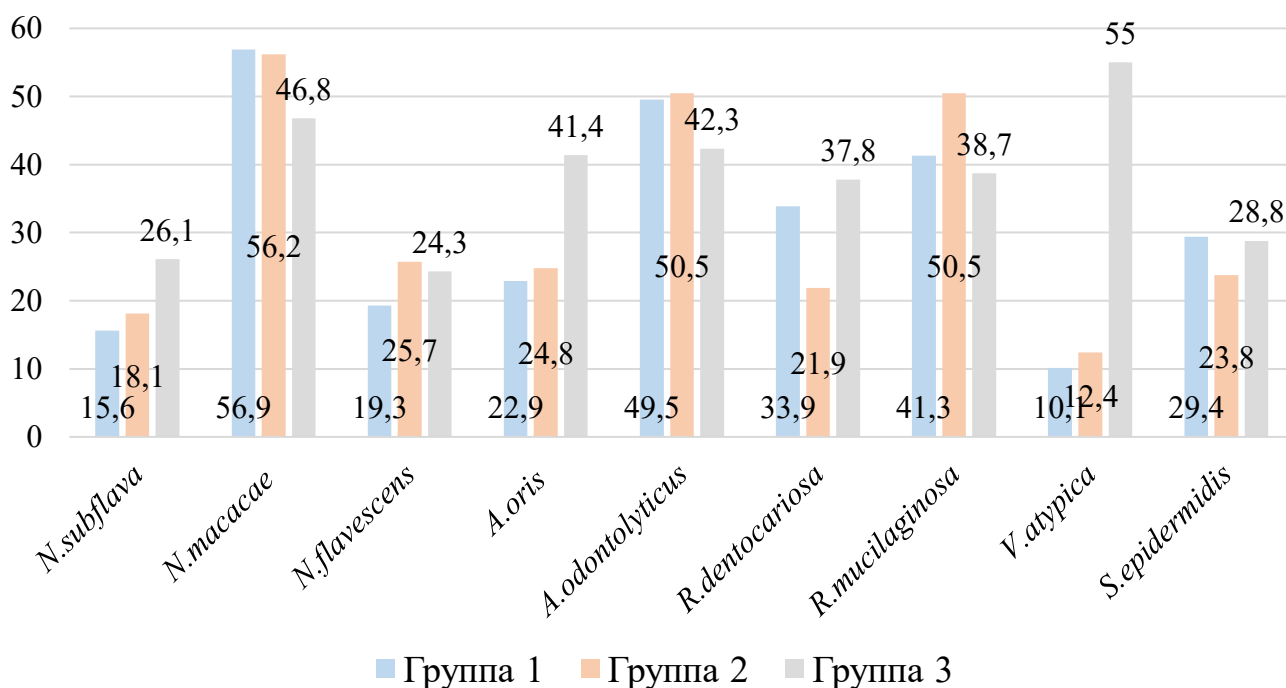


Рисунок 37 – Представители постоянной и добавочной микробиоты в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии

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 21.

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 21 – 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

Аналогичные результаты были получены для других микроорганизмов. В частности, некоторые виды лактобактерий, вейлонелл, актиномицет достоверно

чаще выделялись у пациентов в третьей группе после местной терапии метронидазолом. Для остальных видов было выявлено достоверное более частое выделение в различных группах пациентов, данные о которых представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Частота выделения представителей отдельных родов микроорганизмов в группах пациентов после проведенной антимикробной терапии

Микроорганизм	Частота выделения, абс. (%)			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Род <i>Lactobacillus</i>				
<i>L.curvatus</i>	3 (2,8)	6 (5,7)	15 (13,5)	0,007
<i>L.kimchi</i>	1 (0,9)	0 (0,0)	12 (10,8)	< 0,001
<i>L.antri</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0,020
<i>L.nagelli</i>	3 (2,8)	6 (5,7)	15 (13,5)	0,002
Род <i>Veillonella</i>				
<i>V.dispar</i>	4 (3,7)	3 (2,9)	25 (22,5)	< 0,001
<i>V.denticariosi</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0,020
<i>V.atypica</i>	11 (10,1)	13 (12,4)	61 (55,5)	< 0,001
Род <i>Neisseria</i>				
<i>N.cinerea</i>	2 (1,8)	13 (12,4)	16 (14,4)	< 0,001
<i>N.lactamica</i>	24 (22,0)	26 (24,8)	10 (9,0)	0,006
Род <i>Actinomyces</i>				
<i>A.johnsonii</i>	5 (4,6)	16 (15,2)	18 (16,2)	0,014
<i>A.oris</i>	25 (22,9)	26 (24,8)	46 (41,4)	0,004

Микроорганизм	Частота выделения, абс. (%)			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Другие микроорганизмы				
<i>R.dentocariosa</i>	37 (33,9)	23 (21,9)	42 (37,8)	0,032
<i>C.curvus</i>	1 (0,9)	0 (0,0)	5 (4,5)	0,033
<i>E.yurii</i>	6 (5,5)	8 (7,6)	20 (18,0)	0,005
<i>K.oralis</i>	6 (5,5)	10 (9,5)	25 (22,5)	< 0,001
<i>P.baroniae</i>	37 (33,9)	23 (21,9)	42 (37,8)	< 0,001
<i>P.cactophila</i>	1 (0,9)	5 (4,8)	0 (0,0)	0,023
<i>C. durum</i>	37 (33,9)	23 (21,9)	42 (37,8)	< 0,001
<i>E.cloacae</i>	0 (0,0)	3 (2,9)	0 (0,0)	0,042
<i>A.flavescens</i>	0 (0,0)	7 (6,7)	0 (0,0)	< 0,001
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (13,5)	< 0,001

Для оценки влияния терапии на частоту выделения пародонтопатогенов I и II порядков были проанализированы данные для семи видов микроорганизмов, которые детектировались в биологическом материале методом ПЦР. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Частота выделения пародонтопатогенных микроорганизмов после проведенной антимикробной терапии

Микроорганизм	Частота выделения, абс. (%)			p
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
<i>P.endodontalis</i>	33 (30,3)	18 (17,1)	18 (16,2)	0,018*
<i>T.forsythia</i>	24 (22,0)	21 (20,0)	37 (33,3)	0,05
<i>T.denticola</i>	18 (16,5)	10 (9,5)	30 (27,0)	0,003*
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	21 (19,3)	40 (38,1)	41 (36,9)	0,004*
<i>F.nucleatum</i>	26 (23,9)	31 (29,5)	49 (44,1)	0,004*
<i>P.gingivalis</i>	40 (36,7)	40 (38,1)	43 (38,7)	0,951
<i>P.intermedia</i>	20 (18,3)	24 (22,9)	19 (17,1)	0,535

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 первой группе пациентов, *T.denticola* – в третьей группе. *A.actinomycetemcomitans* и *F.nucleatum* достоверно реже в первой группе пациентов.

Дополнительно для каждого отдельного пародонтопатогена было проанализировано изменение частоты выделения в группах до и после проведенной терапии. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Динамика изменения частоты выделения пародонтопатогенных микроорганизмов после проведенной антимикробной терапии

Группа	До терапии		После терапии		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Porphyromonas endodontalis					
1	47	43,1	33	30,3	< 0,001*
2	30	28,6	18	17,1	< 0,001*
3	21	18,9	18	16,2	0,083
Tanerella forsythia					
1	32	29,4	24	22,0	0,005*
2	35	33,3	21	20,0	< 0,001*
3	41	36,9	37	33,3	0,046*
Treponema denticola					
1	29	26,6	18	16,5	< 0,001*
2	22	21,0	10	9,5	< 0,001*
3	36	32,4	30	27,0	0,014*

Группа	До терапии		После терапии		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Aggregatibacter actinomycetemcomitans					
1	42	38,5	21	19,3	< 0,001*
2	54	51,4	40	38,1	< 0,001*
3	58	52,3	41	36,9	< 0,001*
Fusobacterium nucleatum					
1	45	41,3	26	23,9	< 0,001*
2	55	52,4	31	29,5	< 0,001*
3	67	60,4	49	44,1	< 0,001*
Porphyromonas gingivalis					
1	70	64,2	40	36,7	< 0,001*
2	72	68,6	40	38,1	< 0,001*
3	55	49,5	43	38,7	< 0,001*
Prevotella intermedia					
1	25	22,9	20	18,3	0,025*
2	29	27,6	24	22,9	0,025*
3	22	19,8	19	17,1	0,083

Следует отметить, что практически для всех видов пародонтопатогенов было отмечено достоверное снижение частоты выделения во всех группах пациентов вне зависимости от типа терапии. Данный факт можно рассматривать как важный элемент различных эффективных вариантов противомикробной терапии в отношении пародонтопатогенов I и II порядков. Однако, как было описано выше, другие представители микробиоты, участвующие в патологических процессах по-разному отвечают на проводимую антимикробную терапию. И при этом остается открытым вопрос о влиянии проводимой терапии на микробиоту в целом, что нельзя не учитывать у пациентов, которым планируется проведение имплантации.

В связи с этим в исследовании был проведен анализ корреляционных связей между микроорганизмами в группах пациентов после антимикробной терапии. Корреляционные связи могут косвенно указывать на наличие синергизма или антагонизма между микроорганизмами. При помощи коэффициента Спирмена подсчитано количество синергических и антагонистических связей между высевами одних и тех же пациентов до и после проведения антибактериальной терапии в каждой группе. Суммарная выборка составила 325 пациентов, разбитые на 3 группы в соответствии с применяемой антимикробной терапией. До начала терапии у всех пациентов было 93,4% отсутствия корреляций между микроорганизмами, 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 произошло увеличение числа слабых синергических связей: 10,7 в 1 группе; 12,2 во 2 группе; 9,4 в 3 группе. Количество умеренного синергизма возросло до 1,4–1,8% во всех группах. Заметного синергизма было больше всего во 2 группе – 0,5% относительно 0,2% в 1 и 3 группах. Высокий и весьма высокий синергизм был выше в 1 и 3 группе по сравнению со 2 группой: 0,4% относительно 0,3% и 0,2% относительно 0,1% соответственно. Значения высокого и весьма высокого синергизма колеблются в пределах 0,33–0,36 и 0,14–0,25.

Следует отметить, что апостериорно выявлены достоверные различия по количеству связей во всех трех группах исследования. Минимальное количество пар микроорганизмов без связей было выявлено в группе пациентов, получающих комбинированную терапию кларитромицином и метронидазолом (таблица 25).

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. При этом максимальное количество синергидных связей выявлено в группе пациентов, которые получили только метронидазол местно, а минимальное количество – в первой группе пациентов.

Таблица 25 – Количество пар микроорганизмов в зависимости от уровня и направления связи после проведенной антимикробной терапии

Уровни и направление связей	Группы			p
	1 группа	2 группа	3 группа	
0	3668 (83,9)	4805 (81,6)	10916 (85,8)	$< 0,001^*$ $p_{1 \text{ группа} - 2 \text{ группа}} = 0,012$ $p_{1 \text{ группа} - 3 \text{ группа}} = 0,012$ $p_{2 \text{ группа} - 3 \text{ группа}} < 0,001$
1	396 (9,1)	605 (10,3)	1055 (8,3)	
2	69 (1,6)	102 (1,7)	190 (1,5)	
3	9 (0,2)	37 (0,6)	30 (0,2)	
4	16 (0,4)	32 (0,5)	48 (0,4)	
5	8 (0,2)	13 (0,2)	37 (0,3)	
-1	204 (4,7)	292 (5,0)	444 (3,5)	

Для оценки влияния способа терапии на микробиоту десневых карманов у пациентов с хроническим пародонтитом дополнительно было проведено исследование микробиоты методом высокопроизводительного секвенирования. При построении дендрограммы методом Уорда было получено три кластера пациентов, соответствующих методу терапии: красный кластер – пациенты после комбинированной терапии кларитромицином и метронидазолом; зеленый кластер – пациенты после комбинированной терапии метронидазолом с хлоргексидином; синий кластер – пациенты после комбинированной терапии амоксициллином и метронидазолом.

При анализе альфа-разнообразия микробиоты в кластерах пациентов были получены следующие особенности. В красном кластере (пробы 1А, 3А, 4А, 6В, 10В, 12А, 16В, 17А, 36А, 37А) среднее значение индекса Шеннона, равное 3,246, указывает на богатое биоразнообразие в пробах по сравнению с синим (пробы 2А, 7А, 13А, 15А, 18А, 19А, 20А, 21А, 23А, 24А) и зеленым кластером (пробы 25А, 26А, 27А, 28А, 31А, 32А, 33А, 34А, 38А, 39А), в которых индекс Шеннона представлен средними значениями 2,89 и 2,85 соответственно.

Средний индекс Симпсона во всех кластерах отличается незначительно, колеблется от 0,88 в зеленом кластере и 0,89 в синем кластере до 0,93, что указывает на доминирование определенных видов в каждом кластере.

В красном кластере в разных пробах доминируют представители разных родов микроорганизмов, в том числе *Neisseria*, *Haemophilus*, *Phocaeicola*, *Prevotella*, *Alloprevotella* и *Veillonella*; в синем кластере доминирует *Fusobacterium nucleatum* со средним преобладанием 14,03% относительно общего количества микроорганизмов; в зеленом кластере также доминирующим видом оказалась *Fusobacterium nucleatum* со средним преобладанием 13,75%.

Средний индекс Richness в красном кластере составляет 64,3 уникальных организма и выше, чем в зеленом кластере – 57,0 и синем кластере – 56,3.

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинированная терапия кларитромицином и метронидазолом, примененная у пациентов красного кластера менее агрессивно воздействует на биологическое разнообразие пародонтального кармана, чем комбинированная терапия амоксициллином и метронидазолом, а также монотерапия метронидазолом. Однако, следует отметить, что в итоге все 3 типа терапии привели к формированию доминирования нескольких видов микроорганизмов относительно всех других видов, представленных в исследуемых образцах.

У образованных кластеров были подсчитаны индексы альфа-разнообразия - меры локального биоразнообразия внутри одной экосистемы, в данном случае в пределах полости рта. Индекс Шеннона указывает на разнообразие видов - чем индекс выше, тем выше биоразнообразие и тем стабильнее микробиота. Индекс разнообразия Симпсона указывает на доминирование конкретных представителей микробиоты: значения, стремящиеся к нулю, указывают на преобладание отдельных видов организмов относительно всего микробиома полости рта. Индекс Richness указывает на количество уникальных видов.

Данные кластеризации представлены на рисунке 38.

Дендрограмма методом Уорда

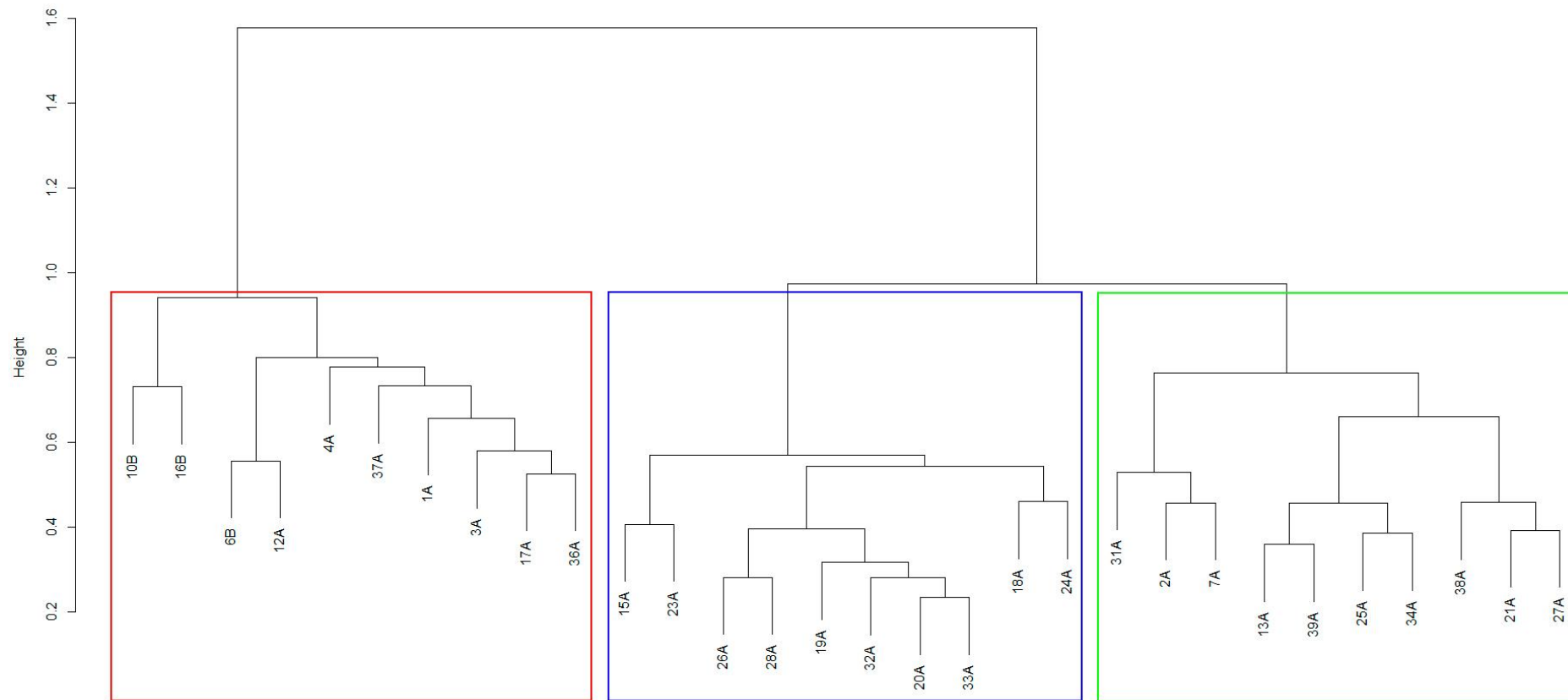


Рисунок 38 – Дендрограмма распределения пациентов по кластерам с учетом состава микробиоты в зависимости от типа терапии

Нормальность распределения в группах была проверена при помощи критерия Колмогорова-Смирнова – все 3 группы соответствуют нормальному распределению.

В группе 2 среднее значение индекса Шеннона, равное 3,246, указывает на богатое биоразнообразие в пробе, особенно по сравнению с 1 и 3 группой, в которых индекс Шеннона представлен средними значениями 2,889 и 2,850 соответственно. Исходя из критерия Краскела-Уоллиса, между группами есть статистическая значимость. Апостериорный критерий Данна, позволяющий попарно сравнивать группы между собой, показал значимые статистические различия между 2 и 1 ($p=0,017$), 2 и 3 группой ($p=0,008$), различий между 1 и 3 группой не было ($p=0,305$).

Средний индекс разнообразия Симпсона во всех группах также колеблется от 0,88 в 3 группе и 0,89 в 1 группе кластера, до 0,93 во 2 группе, что указывает на доминирование определенных видов в каждом кластере. Критерий Краскела-Уоллиса показал статистическую значимость различий между значениями групп. Апостериорный критерий Данна, как и в случае с индексом Шеннона, показал значимые статистические различия между 2 и 1 ($p=0,013$), 2 и 3 группой ($p=0,003$), различий между 1 и 3 группой не было ($p=0,223$).

Средний индекс Richness во 2 группе составляет 64,3 уникальных организма и выше, чем в 3 группе – 57 и 1 группе – 56,3. Однако критерий Краскела-Уоллиса не показал статистически значимой разницы между группами ($p=0,454$).

Далее были построены диаграммы Крона, отражающие среднее соотношение микроорганизмов в каждой группе (рисунки 39, 40 и 41).



Рисунок 39 – Диаграмма Крона микробиоты пародонтальных карманов пациентов после комбинированной терапии кларитромицином и метронидазолом



Рисунок 40 – Диаграмма Крона микробиоты пародонтальных карманов пациентов после комбинированной терапии метронидазолом с хлоргексидином

В первой группе доминирующим видом оказалась *F.nucleatum* со средним преобладанием 23% относительно общего количества микроорганизмов. Во второй группе доминирующими оказались роды *Neisseria*, *Haemophilus*, *Phocaeicola*, *Prevotella*, *Alloprevotella* и *Veillonella*, что говорит об относительно стабильном состоянии микробиоты, несмотря на проведенную антимикробную терапию. В третьей группе также доминирующим оказалась *F.nucleatum* со средним

преобладанием 28%. В первой и третьей группах *F.nucleatum* была определена в ассоциации с *P.gingivalis*, составляющей 14% и 8% соответственно, что актуализирует анализ результатов эффективности антимикробной терапии не только с точки зрения элиминации пародонтопатогенов, но и ее влияния на микроэкологию поддесневых пространств в целом. Во второй группе на *F.nucleatum* приходилось всего 8%, а *P.gingivalis* всего 2%, также, как и на еще одного пародонтопатогена – *T.denticola*.

Такое значительное разнообразие микробиоты, выделенной различными методами из поддесневых пространств у пациентов с хроническим пародонтитом, готовящихся к дентальной имплантации, и ее неоднозначное изменение на фоне проводимой антимикробной терапии различными методами, актуализировало разработку прогностических моделей для оценки риска развития периимплантита у пациентов, включенных в исследование. Особенно это становится актуальным в контексте выявленных положительных и отрицательных связей выделения отдельных видов микроорганизмов, как пародонтопатогенных, так и представителей нормобиоты, с отдельными симптомами, характерными для течения хронического пародонтита.

3.6. Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациентка Д., 71 год. Обратилась в ООО «Академия стоматологии» с жалобами на кровоточивость десен, запах изо рта, подвижность зубов по направлению стоматолога другой клиники для подготовки к дентальной имплантации.

Считает себя больной в течение 25 лет. Отмечает наличие обострения процесса каждые 3-4 месяца. Последний раз обращалась к стоматологу 4 года назад, воспаление купировала самостоятельно с помощью различных средств местного действия.

При внешнем осмотре: визуально лицо симметрично, регионарные лимфоузлы не пальпируются, цвет кожных покровов без особенностей.



Рисунок 42 – Клиническая и рентгенологическая картина хронического генерализованного пародонтита (Пациентка Д, 71 год)

При осмотре полости рта: открывание полости рта не нарушено. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, неприятный запах изо рта. Выраженные зубные

отложения. Индексы Green-Wermillion – налета 2,2, камня – 2,6. Ортопедические конструкции на зубах и имплантатах несостоятельны. На компьютерной томограмме определяется резорбция костной ткани межальвеолярных перегородок более 1/2 длины корня в боковых и более 2/3 длины корня во фронтальных отделах, костные карманы. Костная деструкция вокруг имплантата 46 (рисунок 39).

Пациентка направлена на профессиональную гигиену полости рта (рисунок 43).



Рисунок 43 – Клиническая картина хронического генерализованного пародонтита после проведенной профессиональной гигиены (Пациентка Д., 71 год)

На следующем посещении пациентка отмечала улучшение состояния. При объективном осмотре в полости рта сохраняется гиперемия и отек десны, отделяемое из пародонтальных карманов смешанного характера, мягкие зубные отложения. Подвижность резцов 32 и 42 – II степени, 31 и 41 – III степени. При зондировании ИК 2,4, индекс РМА 67, 1%, глубина пародонтальных карманов от 4,5 мм в области боковых зубов до 6,0 мм в области резцов.

Диагноз «Хронический генерализованный пародонтит. Частичное отсутствие зубов. Травматическая окклюзия. Периимплантит 46. Мукозит 21, 22».

В результате микробиологического исследования были выделены следующие микроорганизмы: *S.anginosus*, *S.oralis*, *A.odontolyticus*, *N.macacae*, *S.pseudopneumoniae*, *L.sakei*, *R.mucilaginosus*, *S.australis*, *S.gordonii*, *T.denticola*, *P.gingivalis*, *P.intermedia* (жирным шрифтом отмечены микроорганизмы,

вошедшие в прогностические модели). При определении чувствительности к антимикробным препаратам не было выявлено штаммов, резистентных к амоксициллину с клавулановой кислотой, кларитромицину и метронидазолу. Результаты первичного посева представлены на рисунке 44.



Рисунок 44 – Результат первичного посева на универсальную хромогенную среду и кровяной агар отделяемого пародонтального кармана пациентки Д. Диски с антибиотиками использовались для получения более широкого видового разнообразия

Пациентка рандомизирована в первую группу терапии и назначена противомикробная терапия амоксициллином 500 мг + метронидазолом 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

На повторном обследовании через 1 месяц после лечения пациентка отмечала уменьшение кровоточивости и подвижности зубов, отсутствие болевых ощущений. При объективном осмотре отмечается сохранение гиперемии и отека только в области фронтальных зубов нижней челюсти, отсутствие экссудата из пародонтальных карманов. Проведенное лечение привело к уменьшению индекса кровоточивости SBI по Muhlmann до уровня 0,8, среднее значение глубины пародонтальных карманов соответствовало 4,3 мм, подвижность зубов уменьшилась до 1,8 по шкале Миллера (Miller S. C. 1938) в модификации Флезара (Fleazar et al., 1980). Значение состояния мягких тканей пародонта при измерении

папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА уменьшилось до 11,4%, что свидетельствовало об ограниченной распространенности патологического процесса и улучшении состояния тканей пародонта.

В результате микробиологического исследования были выделены следующие микроорганизмы: ***S.oralis***, *N.elongata*, *R.aeria*, *A.defectiva*, *S.gordonii*, *P.intermedia* (жирным шрифтом отмечены микроорганизмы, вошедшие в прогностические модели). При определении чувствительности к антимикробным препаратам не было выявлено штаммов, резистентных к амоксициллину с клавулановой кислотой, кларитромицину и метронидазолу.

Состояние после проведенного лечения свидетельствует о стихании воспалительных явлений в пародонте, пациентке проведено шинирование нижних фронтальных зубов, коррекция нависающих краев реставраций и ортопедических конструкций, проведен курс инъекций тромбоцитарной аутоплазмы, кюретаж (рисунки 45 и 46).



Рисунок 45 – Пациентка Д. после шинирования нижних фронтальных зубов и кюретажа.



Рисунок 46 – Пациентка Д. перед проведением хирургического лечения пародонтита и дентальной имплантацией

После купирования воспалительных явлений пациентка направлена на дальнейшее хирургическое лечение пародонтита и проведение дентальной имплантации.

Клинический пример 2

Пациентка Б., 47 лет, направлена стоматологом-хирургом для подготовки к дентальной имплантации.

Считает себя больной в течение 6 лет. Отмечает наличие обострений в виде увеличения подвижности зубов и гноетечения в области зубов нижней челюсти два раза в год.

При внешнем осмотре: визуально лицо симметрично, регионарные лимфоузлы не пальпируются, цвет кожных покровов без особенностей.

При объективном осмотре в полости рта слизистая оболочка бледно-розового цвета, отмечается гнойное отделяемое из пародонтальных карманов. Выявлена гиперчувствительность обнаженных шеек и корней зубов нижней челюсти. Подвижность резцов нижней челюсти III степени, премоляров I-II степени, зуба 26 – II степени. При зондировании глубина пародонтальных карманов от 3,5 мм в области боковых зубов до 6 мм в области резцов, ИК 1,8, индекс РМА 42%. На компьютерной томограмме определяется резорбция костной ткани межальвеолярных перегородок от 1/3 до 2/3 длины корня во фронтальных отделах, костные карманы. Данные компьютерной представлены на рисунке 47.

Диагноз «Хронический генерализованный пародонтит. Частичное отсутствие зубов. Травматическая окклюзия».



Рисунок 47 – Компьютерная томограмма челюстей пациентки Б.

В результате микробиологического исследования были выделены следующие микроорганизмы: *S.anginosus*, *S.oralis*, *S.mitis*, *S.vestibularis*, *S.sanguinis*, *S.pseudopneumoniae*, *R.dentocariosa*, *N.oralis*, *B.simplex*, *T.denticola*, *F.nucleatum* (жирным шрифтом отмечены микроорганизмы, вошедшие в прогностические модели). При определении чувствительности к антимикробным препаратам не было выявлено штаммов, резистентных к амоксициллину с клавулановой кислотой, кларитромицину и метронидазолу. Результаты первичного посева представлены на рисунке 48.

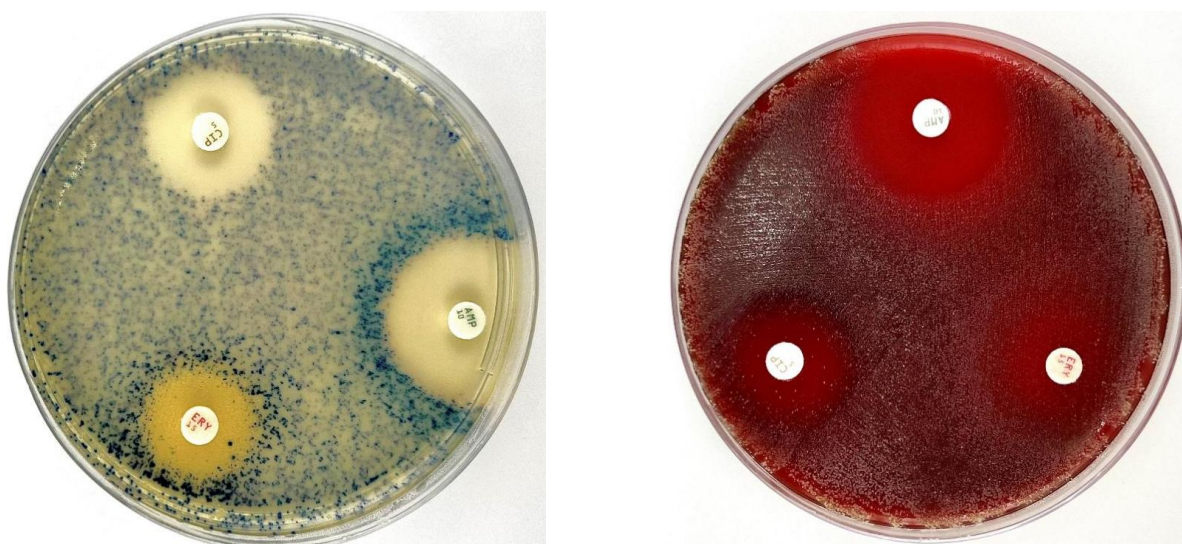


Рисунок 48 – Результат первичного посева на универсальную хромогенную среду и кровяной агар отделяемого пародонтального кармана пациентки Б. Диски с антибиотиками использовались для получения более широкого видового разнообразия

Пациентка рандомизирована во вторую группу и назначена противомикробная терапия кларитромицином 500 мг (250мг) 2 раза в сутки 7 дней и местная терапия стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках два раза в день на 10 дней.

Через 1 месяц после проведенного лечения пациентка отмечала улучшение состояния, отсутствие кровоточивости и гноетечения.

При объективном осмотре отмечается отсутствие экссудата из пародонтальных карманов. Проведенное лечение привело к уменьшению индекса кровоточивости SBI по Muhlmann до уровня 0,2, среднее значение глубины пародонтальных карманов соответствовало 2,6 мм, подвижность зубов уменьшилась до 0,8 по шкале Миллера в модификации Флезара. Значение состояния мягких тканей пародонта при измерении папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса распространенности воспалительного процесса РМА уменьшилось до 8,2%, что свидетельствовало об ограниченной распространенности патологического процесса и улучшении состояния тканей пародонта.

По данным микробиологического обследования были выделены *S.oralis*, *S.vestibularis*, *H.parahaemolyticus*, *S.pseudopneumoniae*, *N.oralis*, *N.perflava*, *L.salivarius*, *G.haemolysans*, *T.denticola* (жирным шрифтом отмечены микроорганизмы, вошедшие в прогностические модели). При определении чувствительности к антимикробным препаратам не было выявлено штаммов, резистентных к амоксициллину с клавулановой кислотой, кларитромицину и метронидазолу.

Состояние пациентки после проведенного лечения свидетельствует о купировании воспалительных явлений в пародонте. Во время удаления зубов при подготовке к дентальной имплантации лунки заполнялись остеопластическим материалом Коллапан. Далее пациентка отправлена на дентальную имплантацию. Клиническая и рентгенологическая картина после имплантации представлена на рисунках 49 и 50.

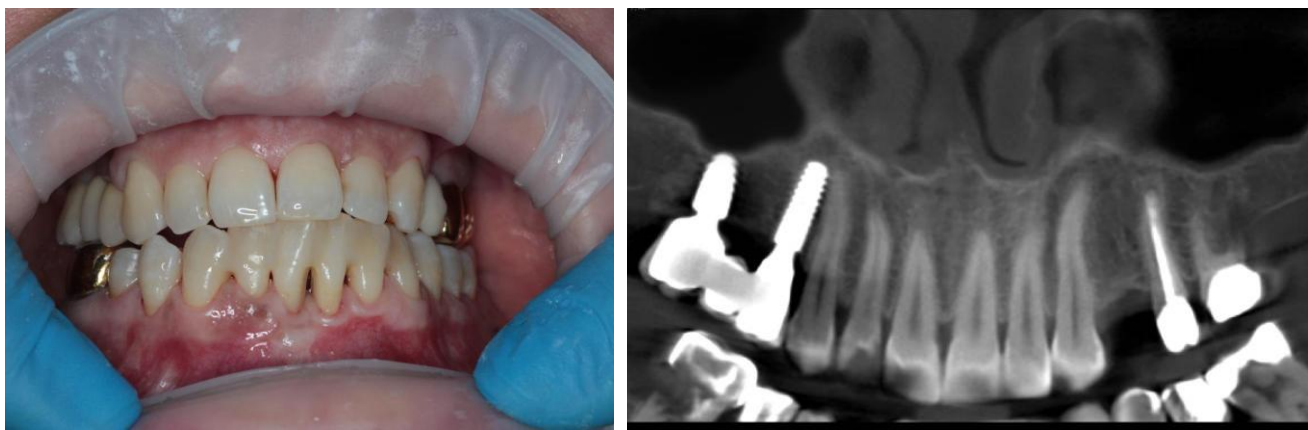


Рисунок 49 – Пациентка Б. после имплантации верхней челюсти справа



Рисунок 50 – Пациентка Б. на этапе протезирования после установки дентальных имплантатов в остальных боковых сегментах челюстей

Клинический пример 3

Пациентка Г., 52 года, направлена стоматологом-хирургом для подготовки к дентальной имплантации.

Считает себя больной в течение 4 лет. Беспокоит кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, подвижность зубов.

При внешнем осмотре: визуально лицо симметрично, регионарные лимфоузлы не пальпируются, цвет кожных покровов без особенностей.

При объективном осмотре: в полости рта слизистая оболочка гиперемирована, отечна в области фронтальных зубов верхней челюсти. Отмечается сукровичное отделяемое из пародонтальных карманов, неприятный запах. Подвижность резцов нижней челюсти II степени. При зондировании глубина пародонтальных карманов от 3,0 мм в области боковых зубов, до 7,0 мм в области

резцов (среднее значение 5,8), ИК 2.1, индекс РМА 48%. На компьютерной томограмме определяется резорбция костной ткани межальвеолярных перегородок до 1/2 длины корня. Клиническая и рентгенологическая картина представлена на рисунке 51.



Рисунок 51 – Клиническая и рентгенологическая картина хронического генерализованного пародонтита до терапии (Пациентка Г, 52 года)

Диагноз «Хронический генерализованный пародонтит. Частичное отсутствие зубов. Травматическая окклюзия. Хронический периодонтит 14».

Пациентке проведена профессиональная гигиена полости рта, микробиологическое исследование.

Пациентка рандомизирована во вторую группу, назначена противомикробная терапия кларитромицином 500 мг (250мг) 2 раза в сутки 7 дней и местная терапия стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках два раза в день на 10 дней.

После проведенного лечения пациентка заметила значительное улучшение состояния. При объективном осмотре отмечается изменение цвета слизистой оболочки: практически во всех отделах она стала бледно-розового цвета, отсутствие экссудата из пародонтальных карманов. Индекс кровоточивости SBI по Muhlmann соответствует 0,5, среднее значение глубины пародонтальных карманов – 3,4 мм, подвижность зубов уменьшилась до 0,2 по шкале Миллера в модификации Флезара, индекса РМА до 3,1. Клиническая картина представлена на рисунке 52.



Рисунок 52 – Клиническая картина хронического генерализованного пародонтита до терапии (Пациентка Г, 52 года)

Пациентка направлена на дентальную имплантацию в боковых отделах челюстей с последующей заменой ортопедических конструкций 11, 21. Дальнейшая тактика хирургических мероприятий по поводу пародонтита в области 11 определяется после снятия ортопедических конструкций.

Клинический пример 4

Пациентка Ч., 67 лет, направлена стоматологом-хирургом для подготовки к дентальной имплантации. Предъявляет жалобы на запах изо рта, кровотечение, периодическое воспаление и отек десен. Считает себя больной в течение 17 лет.

При внешнем осмотре: визуально лицо симметрично, регионарные лимфоузлы не пальпируются, цвет кожных покровов без особенностей.

При объективном осмотре: отмечаются отек и гиперемия десны, наличие экссудата из пародонтальных карманов. Среднее значение глубины пародонтальных карманов соответствовало 6,2 мм, индекс кровоточивости SBI по Muhlmann до уровня 2,2, подвижность зубов 1.8 по шкале Миллера в модификации Флезара. Состояние мягких тканей пародонта при измерении папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса распространенности воспалительного процесса РМА соответствовало значению 70,4%. На компьютерной томограмме определяется резорбция костной ткани межальвеолярных перегородок

смешанного характера от 1/3 до 2/3 длины корня, костные карманы. Клиническая картина представлена на рисунке 53.



Рисунок 53 – Клиническая картина хронического генерализованного пародонтита (Пациентка Ч, 67 лет)

В результате микробиологического исследования были выделены следующие микроорганизмы: *S.anginosus*, *S.oralis*, *S.mitis*, *S.vestibularis*, *S.sanguinis*, *A.oris*, *N.subflava*, *R.dentocariosa*, *S.infantis*, *C.conciscus*, *G.haemolysans*, *K.oralis*, *V.atypica*, *V.dispar*, *T.forsythia*, *A.actinomycetemcomitans* (жирным шрифтом отмечены микроорганизмы, вошедшие в прогностические модели). Следует отметить, что *S.infantis* по результатам нашего исследования является микроорганизмом, ассоциированным с мукозитом. При определении чувствительности к антимикробным препаратам, не было выявлено штаммов, резистентных к амоксициллину с клавулановой кислотой, кларитромицину и метронидазолу. Результаты первичного посева представлены на рисунке 54.

Диагноз «Хронический генерализованный пародонтит. Частичное отсутствие зубов. Мукозит 13. Периимплантит 36».

Пациентка рандомизирована в третью группу и назначена противомикробная местная терапия стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках два раза в день на 10 дней.

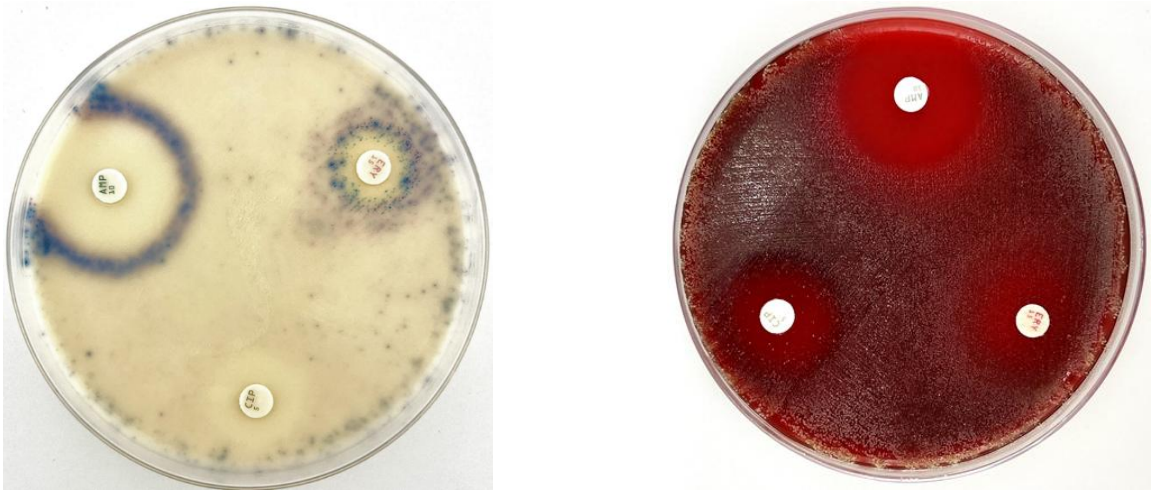


Рисунок 54 – Результат первичного посева на универсальную хромогенную среду и кровяной агар отделяемого пародонтального кармана пациентки Ч. Диски с антибиотиками использовались для получения более широкого видового разнообразия

Через 1 месяц после проведенного лечения пациентка отмечала улучшение состояния, рисунок 55.



Рисунок 55 – Клиническая картина хронического генерализованного пародонтита после проведенной местной противомикробной терапии Пациентки Ч.

При объективном осмотре: отмечается отсутствие экссудата из пародонтальных карманов. Сохраняется гиперемия и незначительный отек в области 13 и 35, 36. Проведенное лечение привело к уменьшению индекса

кровоточивости SBI по Muhlmann до уровня 0,4, среднее значение глубины пародонтальных карманов соответствовало 3,7 мм, подвижность зубов уменьшилась до 0,9 по шкале Миллера в модификации Флезара. Значение состояния мягких тканей пародонта при измерении папиллярно-маргинально-альвеолярный индекса распространенности воспалительного процесса РМА уменьшилось до 40,2 %, что свидетельствовало об уменьшении распространенности патологического процесса и улучшении состояния тканей пародонта.

В результате микробиологического исследования были выделены следующие микроорганизмы: *S.anginosus*, *S.oralis*, *S.mitis*, *S.vestibularis*, *S.sanguinis*, *N.subflava*, *S.infantis*, *G.haemolysans*, *A.actinomycetemcomitans* (жирным шрифтом отмечены микроорганизмы, вошедшие в прогностические модели). При определении чувствительности к антимикробным препаратам не было выявлено штаммов, резистентных к амоксицилину с клавулановой кислотой, кларитромицину и метронидазолу.

Состояние пациентки свидетельствует о сохранении воспалительных явлений в пародонте, пациентка отправлена на дополнительное лечение.

На этапе проведения антибактериального воспалительного лечения были выявлены осложнения диспепсического характера у девяти человек 1 группы, принимавших амоксициллин и метронидазол, и у двух пациентов 2 группы, получающих кларитромицин и местную терапию стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат в индивидуальных капках.

Три пациента отмечали реакцию на местную терапию стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин диглюконат, в индивидуальных капках в виде увеличения болезненности и зуда десен, шесть пациентов сообщили, что не могут полноценно использовать капли по различным причинам, и были исключены из исследования. Все возникшие в процессе терапии нежелательные реакции купировались по окончании лечения.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

4.1. Прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов в зависимости от клинической картины

В ходе данной работы была проведена комплексная оценка взаимосвязи клинических признаков, бактериального состава полости рта и риска развития периимплантита с использованием методов машинного обучения. Основными результатами работы стали:

Формирование сбалансированной выборки. Изначальный набор данных содержал информацию о 325 пациентах, у 59 из которых в анамнезе был периимплантит, у 266 – отсутствовал. Пациенты были разделены на 3 группы: группа А – отсутствие имплантатов и, соответственно, периимплантита (171 пациент), группа В – наличие имплантатов и отсутствие периимплантита (95 пациентов), группа С – наличие имплантатов и периимплантита (59 пациентов). Данное распределение количества пациентов по группам свидетельствует о дисбалансе классов, что отрицательно влияет на корректность обучения модели и, соответственно, ее оценку риска развития периимплантита.

Исходный дисбаланс классов был устранен методом *downsampling*: в группах А и В случайным образом были удалены избыточные строки, что позволило обеспечить корректное обучение модели и адекватное вычисление метрик. Таким образом, набор данных составил 177 пациентов, по 59 в каждой группе.

Определение значимых предикторов периимплантита. Клиническими признаками, оказывающими наибольшее влияние при прогнозировании периимплантита у пациентов из групп В и С, оказались: гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; аномалии прикрепления мягких тканей; гиперемия, отек, цианоз десны.

Наиболее важными с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов групп В и С оказались: *V.atypica*, *R.dentocariosa*, *S.sanguinis*, *S.anginosus*, *T.forsythia*.

Наиболее важными с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита комбинациями симптомов и микроорганизмов у пациентов групп В и С оказались комбинации гиперестезии дентина обнаженных шеек и корней зубов со следующими бактериями: *S.oralis*, *S.anginosus*, *R.mucilaginosus*, *P.gingivalis*, *N.macacae*.

Эффективность модели дерева решений. При классификации по отдельным клиническим признакам модель показала **точность 79,17%** и **ROC–AUC 0,86**. При анализе комбинаций симптомов точность повысилась до **83,0%**, а **ROC–AUC составил 0,82**.

При использовании только микробного состава точность составила **79,17%**, но чувствительность модели (способность выявлять периимплантит) была высокой (**92,0%**).

Комбинированный анализ клинических симптомов и выделения отдельных видов микроорганизмов дал **наилучший результат – точность 92,0%** и **ROC–AUC 0,92**, что подтверждает значимость комплексного подхода.

Практическое значение результатов. Данное исследование подтверждает возможность использования методов машинного обучения, в частности модели *Decision Tree Classifier*, для диагностики периимплантита. Определенные предикторы могут быть включены в клинические протоколы диагностики и использоваться для профилактики заболевания.

Таким образом, построенная модель обладает высокой диагностической ценностью и может использоваться для дальнейших исследований в области цифровых технологий в стоматологии.

4.1.1. Прогнозирование риска в зависимости от отдельных симптомов

Статистические данные, а именно процент встречаемости каждого симптома при наличии периимплантита и его отсутствии, разница встречаемости, Хи-квадрат и p-value представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Анализ зависимости симптомов от наличия периимплантита (группы В и С)

№	Симптом	Периимплантит		Разница в %	Хи-квадрат	p-value
		Есть	Нет			
1	ГДОШКЗ	69,49	15,25	54,24	33,35	0,000000008
2	Экссудат	76,27	35,59	40,68	18,19	0,00002
3	НЗР	67,80	42,37	25,43	6,71	0,009569
4	НГПР	35,59	18,64	16,95	3,47	0,062374
5	АПМТ	40,68	25,42	15,26	2,45	0,117439
6	НККР	18,64	6,78	11,86	2,75	0,097284
7	ГОЦД	81,36	74,58	6,78	0,44	0,505208
8	ФДАК	1,69	1,69	0,00	0,00	1,000000
9	ЭП	1,69	3,39	–1,70	0,00	1,000000
10	СЗПМЗ	83,05	93,22	–10,17	2,03	0,154617
11	Мукозит	20,34	69,49	–49,15	26,85	0,0000002

Дерево Решений, обученное на основе клинических признаков (группы В и С).

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений), построена на основе 118 пациентов, 59 из которых имеют периимплантит, у других 59 периимплантит отсутствует. У всех пациентов были установлены имплантаты до включения в исследование. В качестве целевого признака для построения дерева решений был определен признак «наличие периимплантита», в качестве прогностических клинических признаков в модели были использованы

"Гиперемия, отек, цианоз десны" (ГОЦД), "Экссудат", "Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов" (ГДОШКЗ), "Мукозит", "Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)" (ФДАК), "Нависающие края коронок и реставраций" (НККР), "Смещение зубов, патологическая миграция зубов" (СЗПМЗ), "Эндопародонтальные поражения" (ЭП), "Аномалии прикрепления мягких тканей" (АПМТ), "Неудовлетворительная гигиена полости рта" (НГПР), "Неприятный запах изо рта" (Запах).

Метрики Древа Решений, основанном на клинических признаках пародонтита, представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Метрики Древа Решений, обученного на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,7917 (79,17%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,7884 (78,84%)	
ROC–AUC	0,86	
Достоверность, точность (Precision)	0,73	0,89
Чувствительность, полнота (Recall)	0,92	0,67
Специфичность (Specificity)	91,67%	66,67%
Согласованность (F1–score)	0,81	0,76

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному решению. Данные важности признаков модели, основанной на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 28.

Таблица 28 – Важность признаков согласно модели, основанной на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Симптом	Важность
1	Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов	0,4749
2	Экссудат	0,1252
3	Мукозит	0,1243
4	Аномалии прикрепления мягких тканей	0,0766
5	Гиперемия, отек, цианоз десны	0,0675
6	Неприятный запах изо рта	0,0411
7	Смещение зубов, патологическая миграция зубов	0,0302
8	Неудовлетворительная гигиена полости рта	0,0291
9	Нависающие края коронок и реставраций	0,0258
10	Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)	0,0054

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 56.

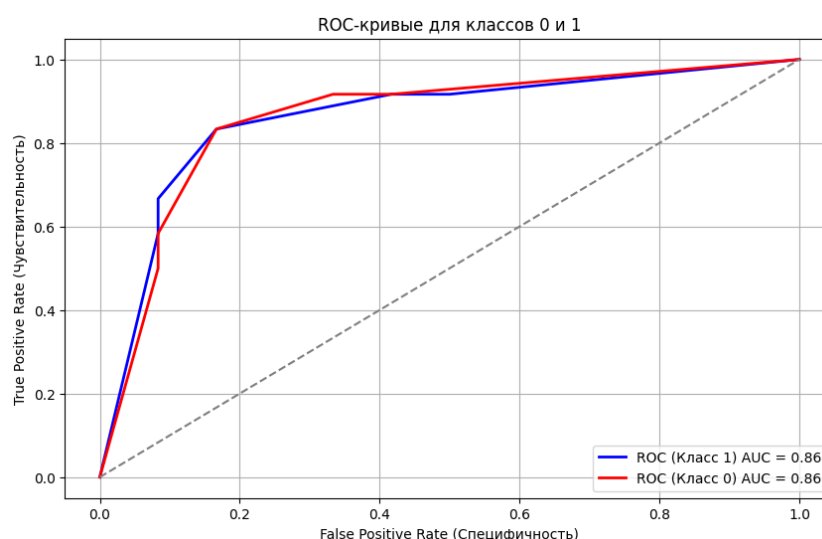


Рисунок 56 – ROC-AUC модели, основанной на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

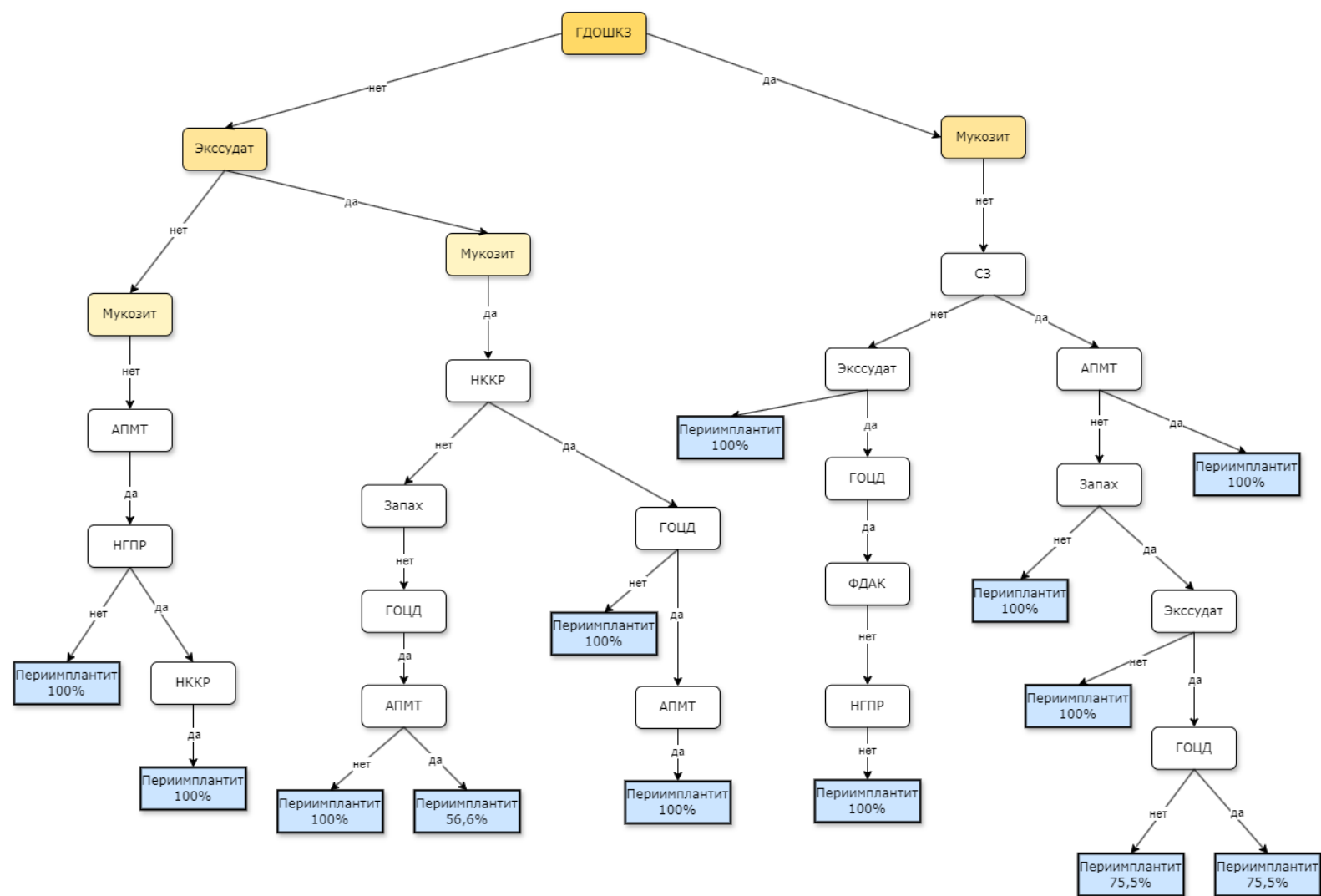


Рисунок 57 – Дерево Решений, основанное на клинических признаках пародонтита, для прогнозирования риска развития периимплантита

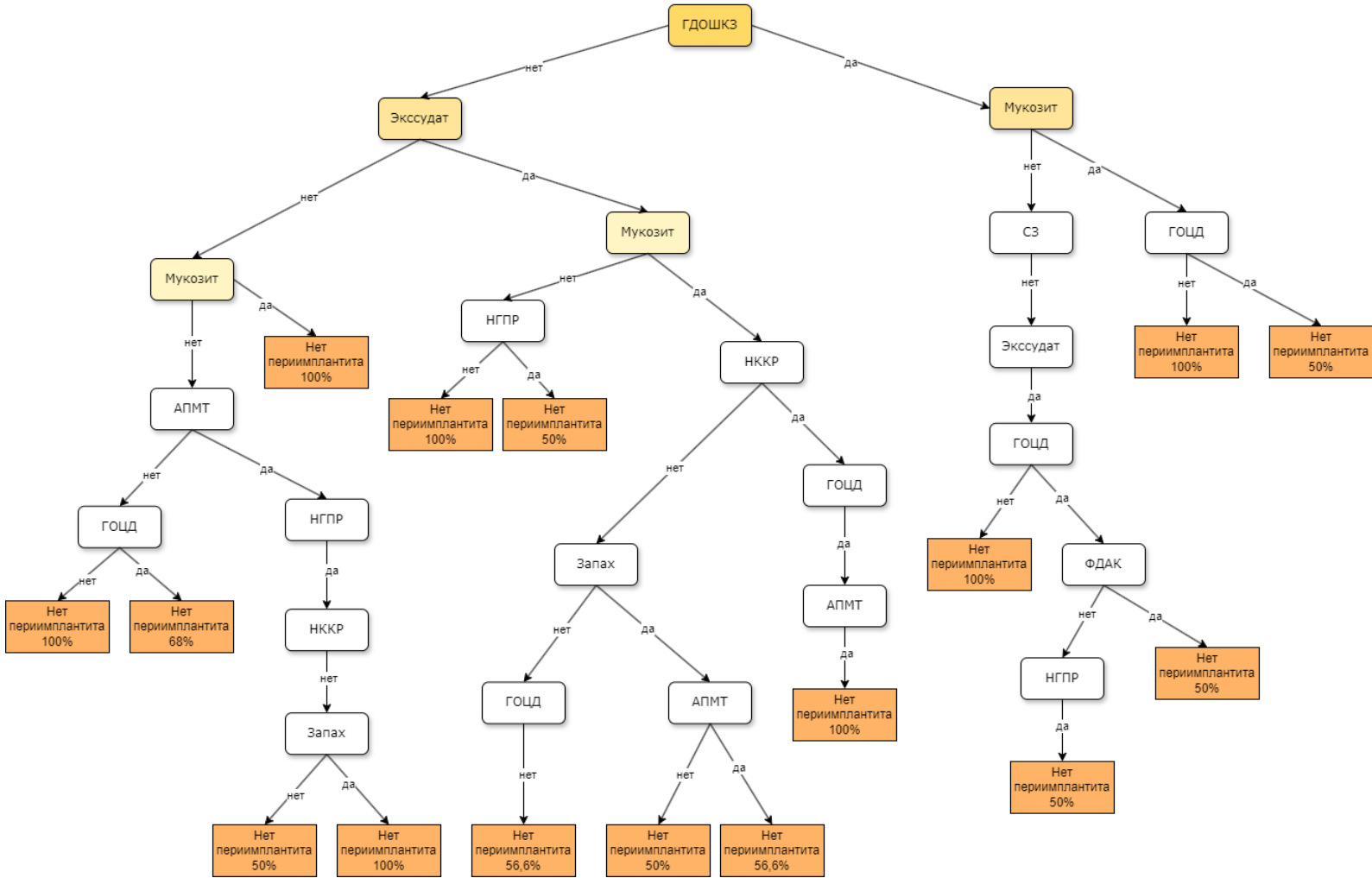


Рисунок 58 – Дерево Решений, основанное на клинических признаках пародонтита, для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены деревья решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита или отсутствию риска. Схемы деревьев представлены на рисунках 57 и 58. Проценты, представленные в исходах деревьев решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в дереве решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Древа Решений был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

Обоснование структуры дерева решений в прогнозировании риска развития периимплантита по клиническим признакам.

Ветвь 1: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов (ГДОШКЗ) $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 54,24%; Важность признака: 0,4749; P-value: 0,00000008.

Обоснование: Гиперестезия дентина является наиболее значимым предиктором, так как обладает высокой дифференцирующей способностью. Разделение на основе данного признака обеспечивает наибольшее уменьшение энтропии в корневом узле дерева, что подтверждает его низкий уровень случайности ($p\text{-value}$) = 0,00000008 и высокая значимость в модели (0,4749).

Ветвь 1.1: Экссудат $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 40,68%; Важность признака: 0,1252; P-value: 0,00002.

Обоснование: Признак наличия экссудата был выбран в данной ветви, так как снижает дисперсию классов и улучшает разделение пациентов с периимплантитом и без него.

Ветвь 1.1.1: Мукозит $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 49,15%; Важность признака: 0,1243; P-value: 0,0000001.

Обоснование: Мукозит не всегда приводит к периимплантиту, но всегда ему предшествует, являясь, соответственно, важным фактором риска развития

периимплантита. Его уровень случайности (p-value) составляет 0,00000001, что снижает неопределенность предсказаний.

Ветвь 1.1.1.1: Аномалии прикрепления мягких тканей $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 15,26%; Важность признака: 0,0766; P-value: 0,117.

Обоснование: Аномалии прикрепления мягких тканей являются травматическим фактором и способствуют развитию воспалительного процесса. Данный признак усиливает точность модели за счет снижения внутриклассовой дисперсии.

Ветвь 1.1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 6,78%; Важность признака: 0,0675; P-value: 0,5.

Обоснование: Этот признак указывает на наличие воспаления тканей десны. Его включение снижает энтропию подвыборки, тем самым улучшая качество классификации.

Ветвь 2: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: В данной ветви рассматриваются пациенты с гиперестезией, что требует дополнительного деления для уточнения классификации.

Ветвь 2.1: Мукозит $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Мукозит в данной ветви используется как значимый фактор, влияющий на риск развития периимплантита.

Итоговый анализ структуры дерева решений. Дерево решений построено на основе минимизации энтропии и уменьшении внутриклассовой дисперсии. Основные признаки, такие как гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; аномалии прикрепления мягких тканей; гиперемия, отек и цианоз десны оказывают наибольшее влияние на классификацию дерева. Их выбор подтверждается статистическими показателями и алгоритмом построения дерева решений, что позволяет минимизировать неопределенность предсказаний.

Заключение

Ключевые признаки – гиперестезия дентина, мукозит, экссудат, аномалии прикрепления мягких тканей и гиперемия десны – оказались наиболее значимыми для классификации.

Классификация основана на принципе **минимизации энтропии**, что обеспечивает точность прогнозирования.

Данное исследование подтверждает **эффективность дерева решений** в прогнозировании риска развития периимплантита и может служить основой для дальнейших исследований в области цифровых технологий в стоматологии.

4.1.2. Прогнозирование риска в зависимости от комбинаций симптомов

Анализ зависимости комбинаций симптомов от наличия периимплантита (группы В и С)

Статистические данные, а именно процент встречаемости комбинаций симптомов при наличии периимплантита и его отсутствии, разница встречаемости, Хи-квадрат и p-value представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Анализ зависимости комбинаций симптомов от наличия периимплантита (группы В и С)

№	Комбинация симптомов	Периимплантит		Разница в %	Хи-квадрат	p-value
		Есть	Нет			
1	ГДОШКЗ + СЗПМЗ	54,24	15,79	38,45	23,59	0,0000001
2	Экссудат + ГДОШКЗ + СЗПМЗ	44,07	9,47	34,6	22,87	0,0000002
3	Экссудат + ГДОШКЗ	49,15	15,79	33,36	18,25	0,0000019
4	Экссудат + НЗР	50,85	20,0	30,85	14,57	0,000135
5	Экссудат + НЗР + СЗПМЗ	44,07	13,68	30,39	16,2	0,0000057
6	Экссудат + СЗПМЗ	66,1	36,84	29,26	11,34	0,000759

№	Комбинация симптомов	Периимплантит		Разница в %	Хи-квадрат	p-value
		Есть	Нет			
7	НЗР + ГДОШКЗ	47,46	18,95	28,51	12,79	0,000348
8	НЗР + ГДОШКЗ + СЗПМЗ	40,68	12,63	28,05	14,46	0,000143
9	Экссудат + НЗР + ГДОШКЗ + СЗПМЗ	33,9	6,32	27,58	17,82	0,0000024
10	Экссудат + НЗР + ГДОШКЗ	37,29	10,53	26,76	14,25	0,00016
11	ГОЦД + ГДОШКЗ	40,68	14,74	25,94	11,82	0,000586
12	Экссудат + ГОЦД	50,85	25,26	25,59	9,37	0,002206
13	Экссудат + ГОЦД + ГДОШКЗ	32,2	7,37	24,83	14,28	0,000158
14	ГОЦД + ГДОШКЗ + СЗПМЗ	33,9	9,47	24,43	12,65	0,000375
15	Экссудат + ГОЦД + ГДОШКЗ + СЗПМЗ	27,12	3,16	23,96	17,17	0,0000034
16	Экссудат + ГОЦД + СЗПМЗ	40,68	18,95	21,73	7,6	0,005824
17	Экссудат + ГОЦД + Запах	28,81	10,53	18,28	7,2	0,007286
18	ГОЦД + НЗР + ГДОШКЗ	28,81	11,58	17,23	6,15	0,013105
20	Экссудат + ГОЦД + Запах + ГДОШКЗ	20,34	4,21	16,13	8,51	0,003531

Таким образом, на основании подробного анализа получены данные совокупности признаков хронического пародонтита, объединенные в симптомокомплексы, наиболее часто встречающиеся при периимплантите.

Из всех изученных признаков наиболее часто вместе с периимплантитом была выявлена гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов (ГДОШКЗ). В описанных симптомокомплексах она встречалась 32 раза. При пародонтите гиперестезия прежде всего связана с утратой опорных тканей пародонта, резорбцией костной ткани стенок альвеол, ведущих к обнажению шеек и корней зубов и, как следствие, затруднением самостоятельной гигиены полости рта в связи с выраженной болевой реакцией на раздражители.

Вторым сопутствующим признаком периимплантита является один из основных признаков воспаления – гиперемия, цианоз и отек десны сохранных зубов. Этот же признак характерен для окружающих тканей при периимплантите. Пара «гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов, гиперемия, цианоз и отек десны» встречается в изученных симптомокомплексах 14 раз.

В 22 симптомокомплексах пародонтита, наиболее часто встречающихся при периимплантите, присутствует признак «наличие экссудата из пародонтальных карманов». Пара «гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов, экссудат» встречается в изученных симптомокомплексах 14 раз. Пара признаков «Гиперемия, цианоз и отек десны вокруг сохранных зубов, экссудат пародонтальных карманов» сопутствует пародонтиту в 10 симптомокомплексах.

Также часто (22 раза) встречается признак «Смещение зубов». Смещение зубов, патологическая миграция зубов очень часто встречается при хроническом пародонтите (по данным нашего исследования – в 81,2% случаев). При потере опорных тканей развивается патологическая подвижность, происходит утрата зубов, возникает деформация зубных рядов и травматическая окклюзия. Часто встречающуюся пару признаков в симптомокомплексах «Смещение зубов» образует с «Гиперестезией дентина обнаженных шеек и корней зубов» – встречается 12 раз и также 12 раз встречается пара «Смещение зубов, гиперемия, цианоз и отек десны».

В 15 симптомокомплексах присутствует признак «Запах», в основном связанный с присутствием патогенной микрофлоры и продуктами ее жизнедеятельности. Пара «Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней

зубов, Запах» встречается 7 раз, также по 7 раз встречаются пары «Смещение зубов, Запах» и «Экссудат, Запах».

Признак «Аномальное прикрепление мягких тканей» встречается в группах признаков 12 раз. В большинстве случаев аномальное прикрепление оказывает травмирующее влияние, вызывает ишемию задействованных тканей, способствует постепенной утрате тканей пародонта, может приводить к смещению зубов. В сочетании с экссудатом пара «Экссудат, Аномальное прикрепление мягких тканей» встречается 6 раз, пара «Гиперемия, цианоз и отек десны, Аномальное прикрепление мягких тканей» 5 раз и также в 5 симптомокомплексах сопутствует периимплантиту пара «Смещение зубов, Аномальное прикрепление мягких тканей».

Мукозит же, являющийся непосредственным предшественником периимплантита, встречается только в 7 симптомокомплексах; 4 раза встречается пара «Гиперемия, цианоз и отек десны, Мукозит», «Смещение зубов, Мукозит», в 4 случаях встречается сочетание с неприятным запахом полости рта «Мукозит, Запах». В целом низкая распространенность мукозита в симптомокомплексах может быть связана с быстрым переходом заболевания в периимплантит у данной группы пациентов.

Метрики дерева решений по комбинациям симптомов (группы В и С)

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений) построена на основе 118 пациентов, 59 из которых имеют периимплантит, у других 59 периимплантит отсутствует. У всех пациентов были установлены имплантаты до включения в исследование. В качестве целевого признака для построения дерева решений был определен признак «наличие периимплантита», в качестве прогностических клинических признаков в модели были использованы комбинации (пары, триплеты и квартеты) клинических симптомов: "Гиперемия, отек, цианоз десны" (ГОЦД), "Экссудат", "Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов" (ГДОШКЗ), "Мукозит", "Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)" (ФДАК), "Нависающие края коронок и реставраций" (НККР), "Смещение зубов, патологическая миграция зубов" (СЗ),

"Эндопародонтальные поражения" (ЭП), "Аномалии прикрепления мягких тканей" (АПМТ), "Неудовлетворительная гигиена полости рта" (НГПР), "Неприятный запах изо рта" (Запах).

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному решению. Данные первых 10 по важности признаков модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 30.

Таблица 30 – Важность признаков согласно модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Признак	Важность
1	ГДОШКЗ+ СЗПМЗ	0,291733
2	Мукозит + Экссудат	0,123293
3	Мукозит + СЗПМЗ	0,117168
4	Мукозит + ЭП + АПМТ	0,059504
5	Мукозит + Экссудат + СЗПМЗ	0,056448
6	Запах + ФДАК + НККР	0,046656
7	ГОЦД + Запах + АПМТ	0,045892
8	Экссудат + ГДОШКЗ+ НККР	0,031104
9	ГОЦД + Запах + НККР	0,028468
10	Экссудат + ГОЦД + СЗПМЗ	0,025772

Метрики модели машинного обучения, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, даны в таблице 31.

Таблица 31 – метрики Древа Решений, обученного на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,83 (83,0%)	
Общий F1-score (F1-score overall)	0,83 (83,0%)	
ROC-AUC	0,83	
Достоверность (Precision)	0,83	0,83
Чувствительность, полнота (Recall)	0,83	0,83
Специфичность (Specificity)	83,0%	83,0%
Согласованность (F1-score)	0,83	0,83

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, представлен на рисунке 59.

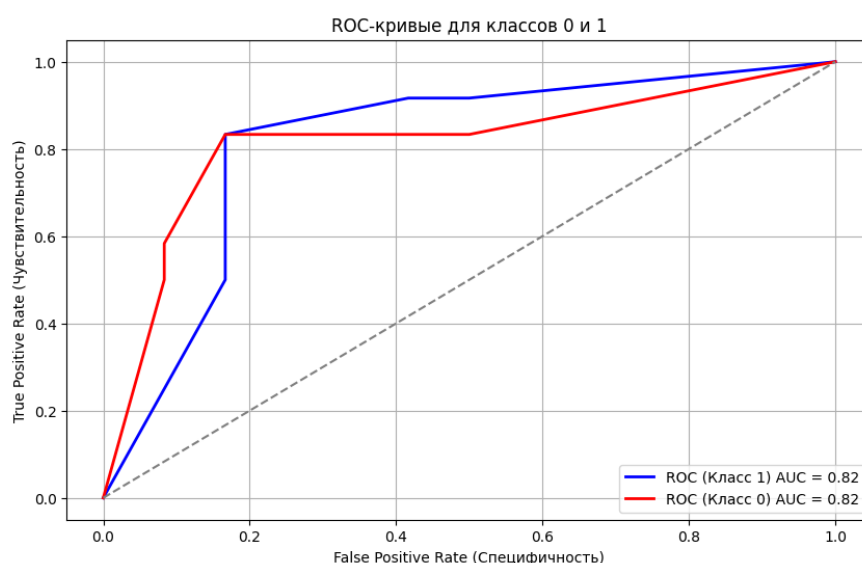


Рисунок 59 – ROC-AUC модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита и к отсутствию риска. Полученные деревья представлены на рисунках 60 и 61. Проценты, представленные в исходах деревьев решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в Дереве Решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Дерева Решений, был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

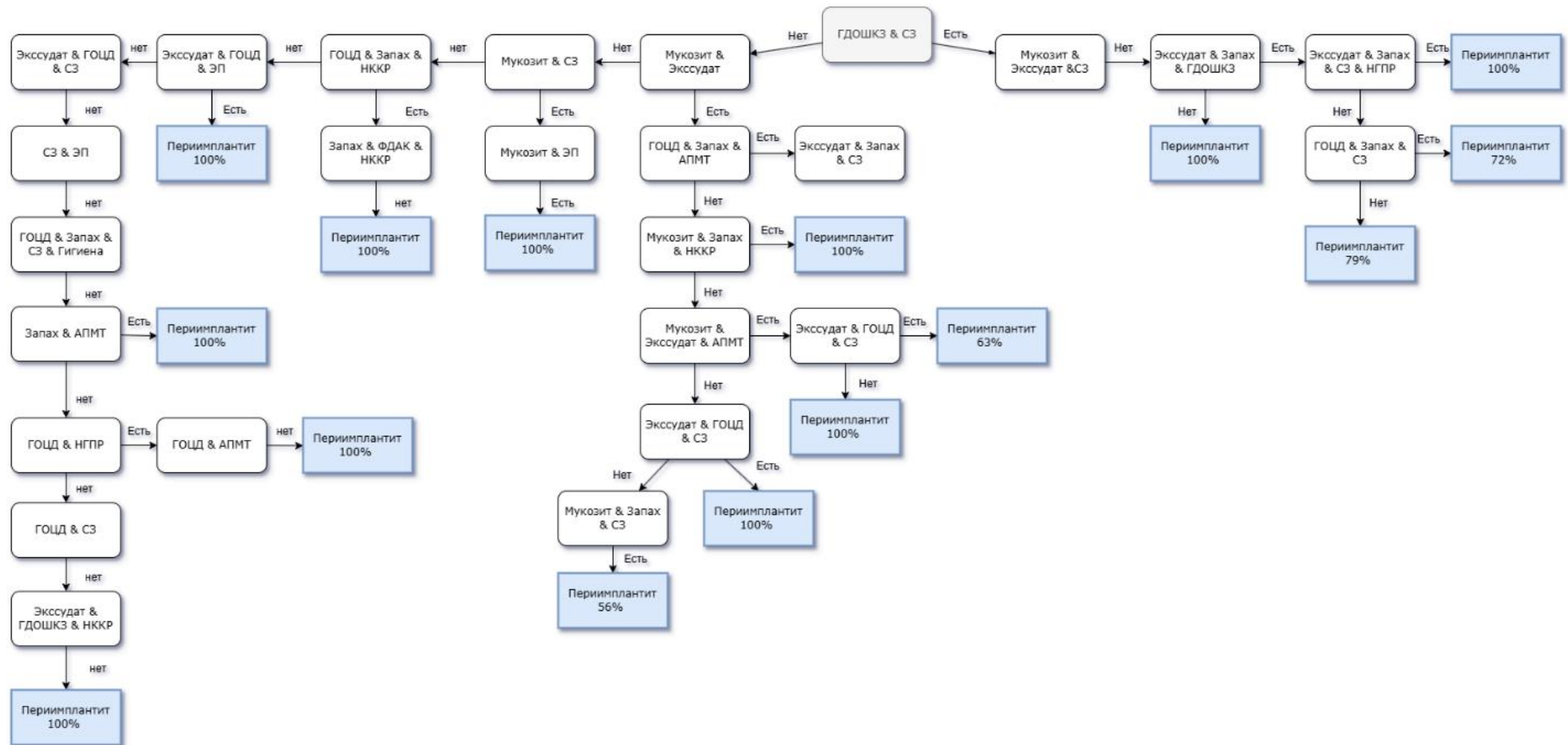


Рисунок 60 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

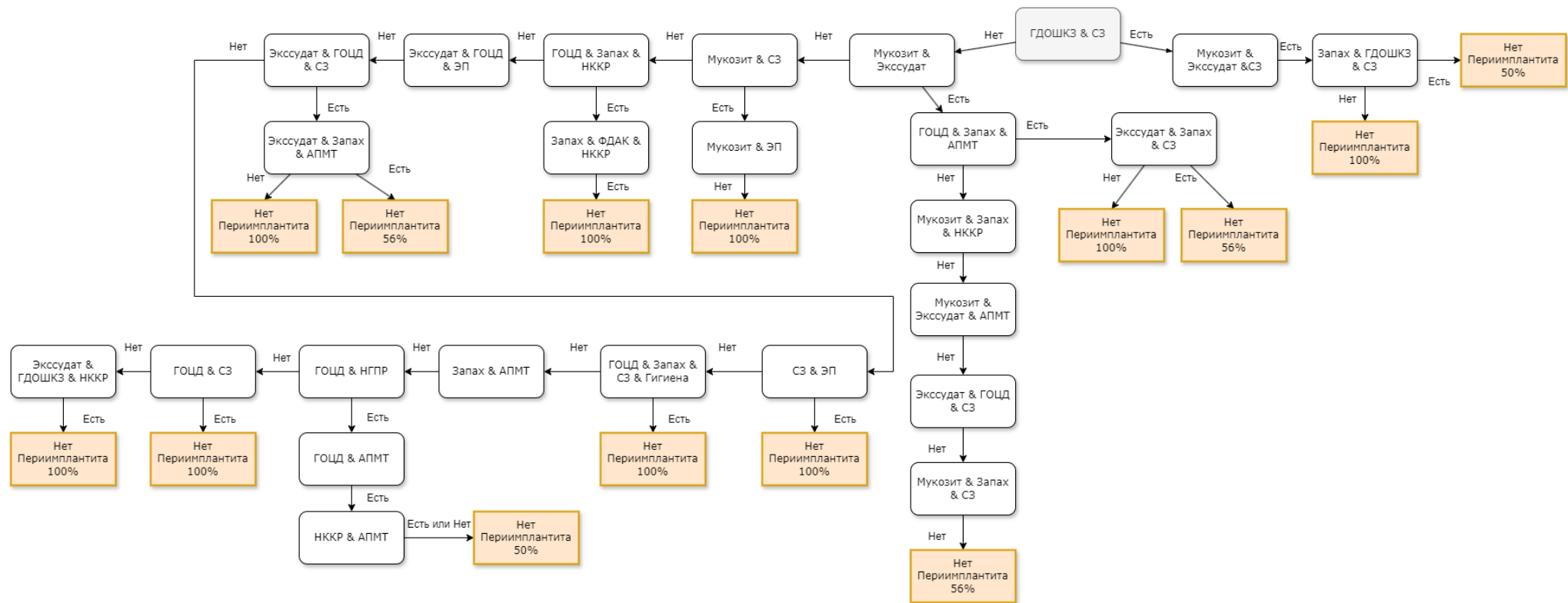


Рисунок 61 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры Дерева Решений, прогнозирование риска развития периимплантита по комбинациям признаков

Ветвь 1: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 38,45% Важность признака: 0,4123; P-value: 0,00002

Обоснование: Смещение зубов, патологическая миграция зубов — важные факторы для классификации. Они имеют высокое значение в модели, поскольку позволяют разделить пациентов на группы с периимплантитом и без него. Это разделение приводит к значительному снижению энтропии и улучшению точности классификации.

Ветвь 1.1: Мукозит + Экссудат $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,2212 P-value: 0,00005

Обоснование: Мукозит, сопровождающийся экссудатом, указывает на наличие воспалительного процесса. Эти признаки помогают дополнительно уточнить классификацию, поскольку их наличие влияет на вероятность риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: Мукозит + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 41,77%; Важность признака: 0,1678; P-value: 0,0001

Обоснование: Этот признак подтверждает наличие патологической миграции зубов, что является важным индикатором для дальнейшего разделения пациентов на группы. Наличие мукозита помогает точнее разделить данные в ветви, уменьшив внутриклассовую дисперсию.

Ветвь 1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + Неприятный запах изо рта + Нависающие края коронок и реставраций $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,1246; P-value: 0,00003

Обоснование: Признаки гиперемии и отека десен с неприятным запахом из рта и нависающими краями коронок являются важными для диагностической точности. Их наличие свидетельствует о воспалительном процессе.

Ветвь 1.1.1.1.1: Экссудат + Гиперемия, отек, цианоз десны + Смещение зубов, патологическая миграция зубов + Эндопародонтальные поражения $\leq 0,50$ (отсутствует).

Статистика: Важность признака: 0,0984; P-value: 0,0002

Обоснование: Эндопародонтальные поражения в сочетании с экссудатом и гиперемией помогают выделить пациентов с более высоким риском развития периимплантита.

Ветвь 2: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: В этой ветви рассматриваются пациенты с гиперестезией дентина. В данном случае это помогает еще более точно выделить группы пациентов с высокой вероятностью риска развития периимплантита.

Ветвь 2.1: Мукозит + Экссудат $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Мукозит продолжает оставаться важным индикатором для классификации. В этой ветви он помогает более точно разделить пациентов на группы по риску развития периимплантита.

Заключение

Ключевые признаки в симптомокомплексах: гиперестезия дентина, мукозит, экссудат и смещение зубов.

Алгоритм дерева решений эффективно классифицирует риски развития периимплантита, снижая энтропию и минимизируя внутриклассовую дисперсию.

Модель может служить основой для дальнейших исследований и практического применения в области цифровых технологий для диагностики заболеваний в стоматологии.

4.2. Прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов в зависимости от микробиоты

4.2.1. Прогнозирование риска в зависимости от выделения отдельных видов микроорганизмов

Статистические данные, а именно процент встречаемости каждого микроорганизма при наличии периимплантита и его отсутствии, разница встречаемости, Хи-квадрат и p-value представлены в таблице 32.

**Таблица 32 – Анализ зависимости выделения отдельных видов
микроорганизмов от наличия периимплантита (группы В и С)**

№	Микроорганизм	Периимплантит		Разница (%)	Хи- квадрат	p-value
		Есть	Нет			
1	<i>R.mucilaginosa</i>	54,24	44,07	10,17	0,85	0,357203
2	<i>A.actinomycetemcomitans</i>	35,59	28,81	6,78	0,35	0,554486
3	<i>S.oralis</i>	67,80	62,71	5,08	0,15	0,699005
4	<i>S.cristatus</i>	32,20	27,12	5,08	0,16	0,686885
5	<i>S.anginosus</i>	67,80	62,71	5,08	0,15	0,699005
6	<i>S.australis</i>	28,81	25,42	3,39	0,04	0,835955
7	<i>A.odontolyticus</i>	35,59	33,90	1,69	0,00	1,000000
8	<i>P.gingivalis</i>	45,76	45,76	0,00	0,00	1,000000
9	<i>A.oris</i>	25,42	27,12	–1,69	0,00	1,000000
10	<i>F.nucleatum</i>	35,59	38,98	–3,39	0,04	0,849019
11	<i>S.epidermidis</i>	30,51	35,59	–5,08	0,15	0,695499
12	<i>N.macacae</i>	50,85	57,63	–6,78	0,31	0,579347
13	<i>S.sanguinis</i>	25,42	32,20	–6,78	0,37	0,541998
14	<i>N.flavescens</i>	10,17	20,34	–10,17	1,64	0,200478
15	<i>S.vestibularis</i>	37,29	50,85	–13,56	1,68	0,194297

№	Микроорганизм	Периимплантит		Разница (%)	Хи-квадрат	p-value
		Есть	Нет			
16	<i>S.mitis</i>	49,15	72,88	-23,73	6,02	0,014136
17	<i>S.infantis</i>	16,95	42,37	-25,42	7,96	0,004778
18	<i>V.atypica</i>	18,64	44,07	-25,42	7,72	0,005470
19	<i>T.forsythia</i>	18,64	45,76	-27,12	8,73	0,003124
20	<i>R.dentocariosa</i>	22,03	57,63	-35,59	14,14	0,000169

Метрики Древа Решений по микроорганизмам (группы В и С)

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений) построена на основе 118 пациентов, 59 из которых имеют периимплантит, у других 59 периимплантит отсутствует. У всех пациентов были установлены имплантаты до включения в исследование. В качестве целевого признака для построения дерева решений был определен признак «наличие периимплантита», в качестве прогностических использован критерий выделения отдельных видов микроорганизмов, относящихся к постоянной и добавочной микробиоте: *R.mucilaginosa*, *A.actinomycetemcomitans*, *S.oralis*, *S.cristatus*, *S.anginosus*, *S.australis*, *A.odontolyticus*, *P.gingivalis*, *A.oris*, *F.nucleatum*, *S.epidermidis*, *N.macacae*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.vestibularis*, *S.mitis*, *S.infantis*, *V.atypica*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному исходу. Данные важности признаков модели, основанной на выделении отдельных видов постоянной и добавочной микробиоты при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 33. Представлены 10 самых важных микроорганизмов.

Результаты работы модели, обученной на постоянной и добавочной микробиоте при наличии хронического пародонтита, ассоциированной с развитием периимплантита, показывают, что её общая корректность (ассура) составляет

0,7917 (79,17%), то есть модель правильно классифицирует 79,17% случаев прогнозирования риска развития периимплантита.

Таблица 33 – Важность отдельных видов микроорганизмов согласно модели, основанной на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Микроорганизм	Важность
1	<i>V.atypica</i>	0,215095
2	<i>R.dentocariosa</i>	0,120301
3	<i>S.sanguinis</i>	0,085131
4	<i>S.anginosus</i>	0,065426
5	<i>T.forsythia</i>	0,056738
6	<i>N.flavescens</i>	0,051064
7	<i>S.oralis</i>	0,046656
8	<i>S.vestibularis</i>	0,049645
9	<i>N.macacae</i>	0,047182
10	<i>P.gingivalis</i>	0,042553

Метрики модели машинного обучения, основанной на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита, даны в таблице 34.

Таблица 34 – метрики Древа Решений, обученного на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,7917 (79,17%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,7884 (78,84%)	
ROC–AUC	0,79	
Достоверность, точность (Precision)	0,89	0,73

Метрика	Класс 0	Класс 1
Чувствительность, полнота (Recall)	0,67	0,92
Специфичность (Specificity)	66,67%	91,67%
Согласованность (F1–score)	0,76	0,81

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 62.

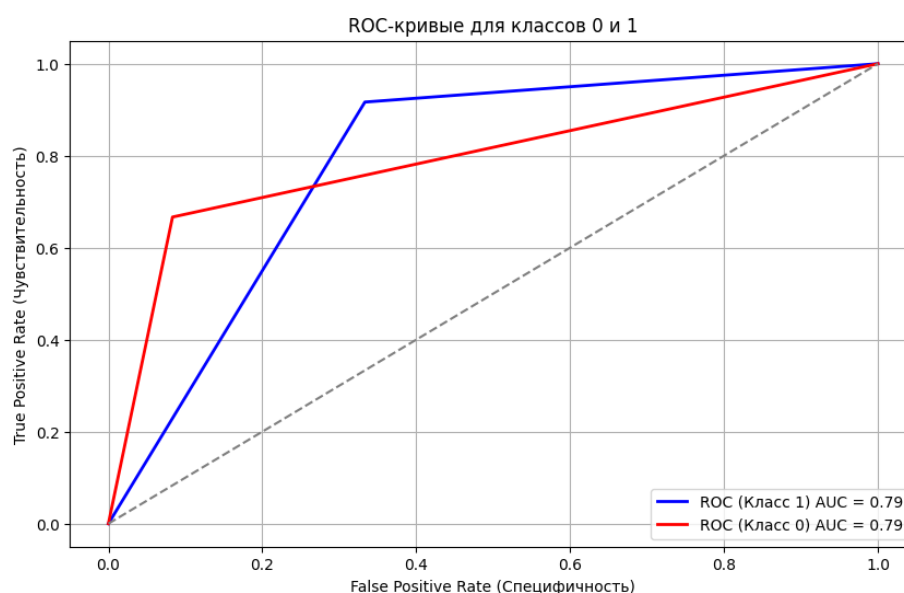


Рисунок 62 – ROC-AUC модели, основанной на постоянной и добавочной микробите при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены деревья решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита или к отсутствию риска. Полученные деревья представлены на Рисунках 63 и 64.

Проценты, представленные в исходах деревьев решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в дереве решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Древа Решений, был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

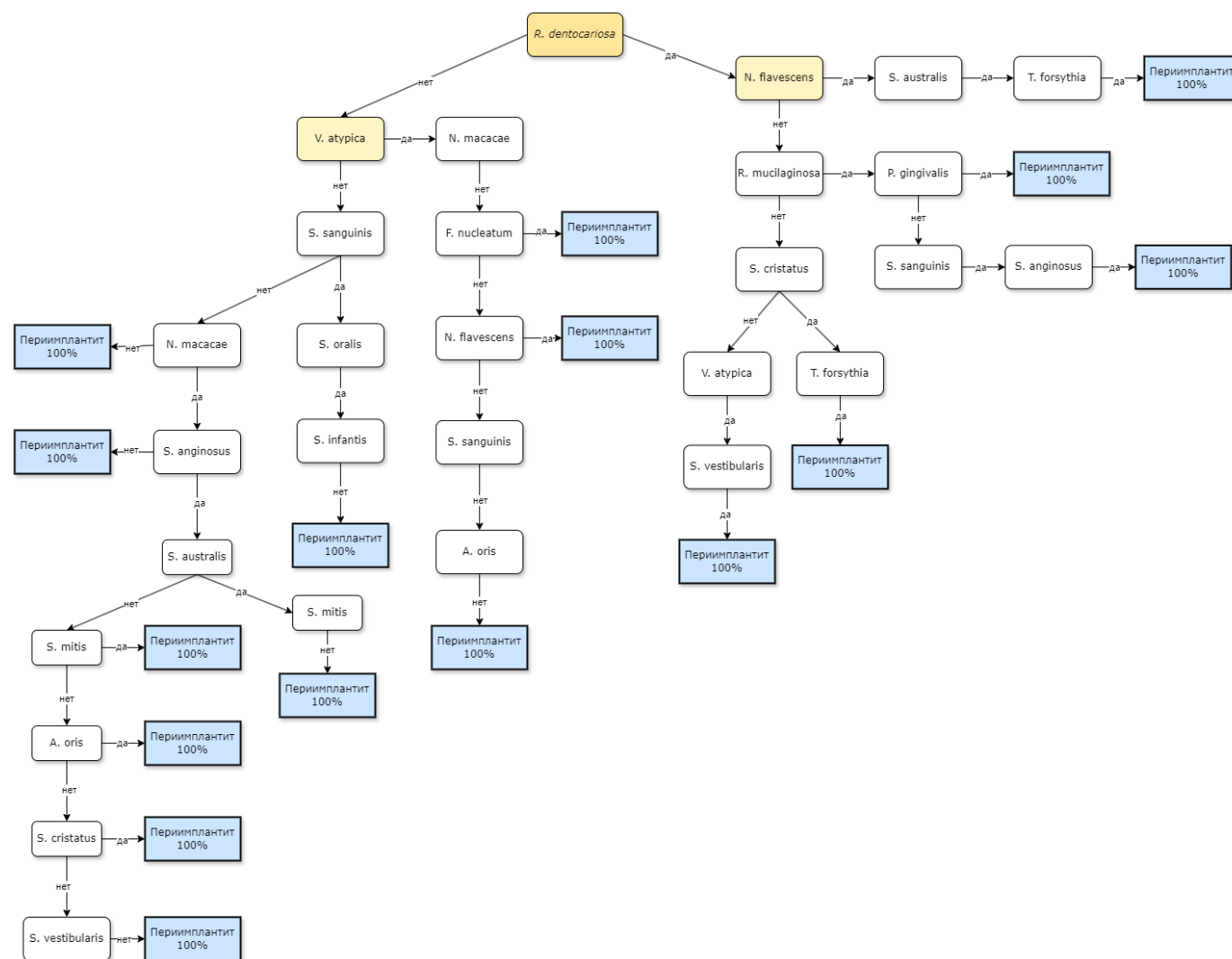


Рисунок 63 – Дерево Решений, обученного на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

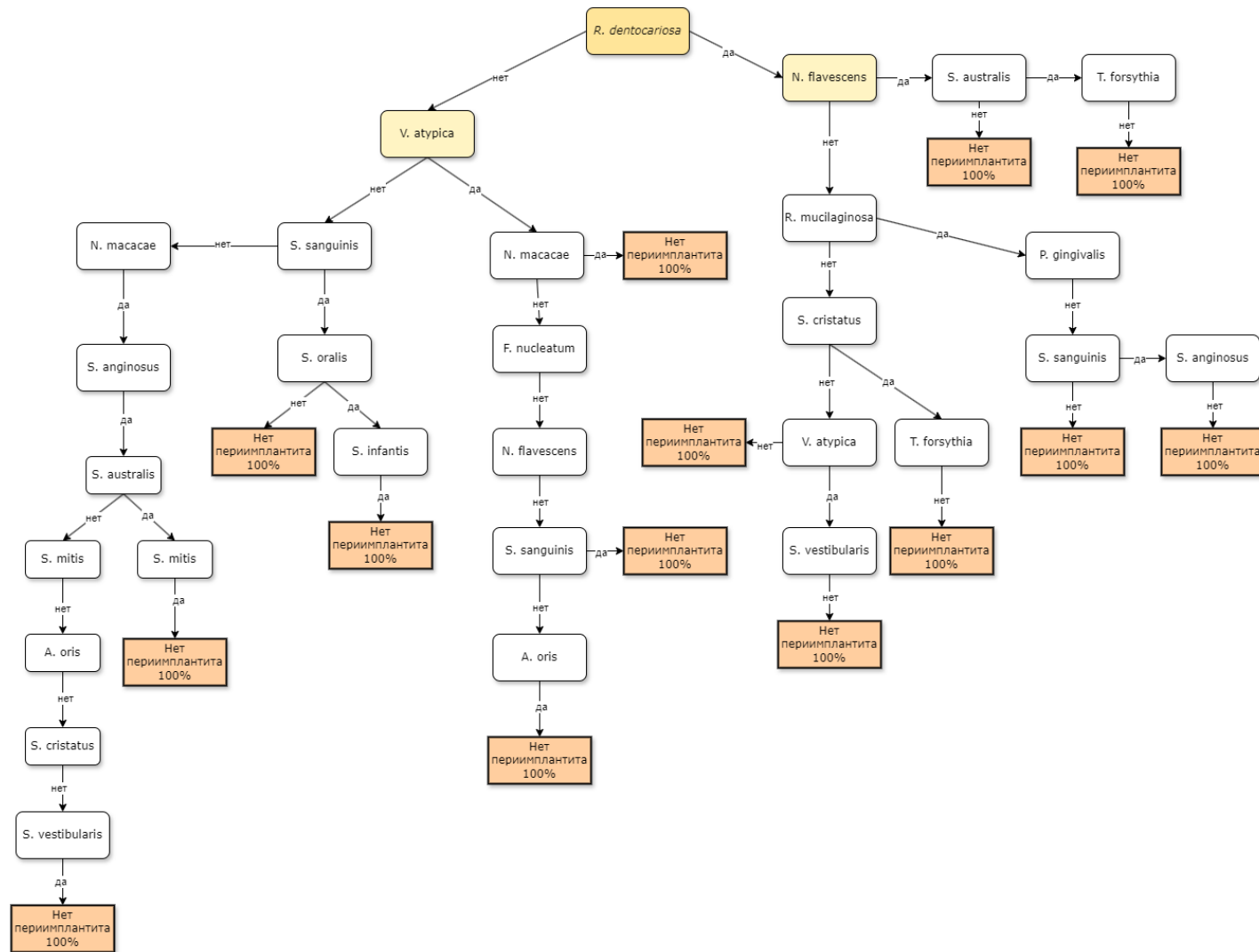


Рисунок 64 – Дерево Решений, обученного на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры дерева решений в прогнозировании риска развития периимплантита по выделенным микроорганизмам.

Ветвь 1: *R.dentocariosa* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 35,59%; **Важность признака:** 0,1203; P-value: 0,000169

Обоснование: Выделение *R.dentocariosa* является важным признаком, который помогает разделить пациентов на группы с разной вероятностью риска развития периимплантита. Выделение данного микроорганизма имеет высокую важность при прогнозировании риска развития периимплантита, о чём свидетельствует её позиция в таблице важности признаков.

Ветвь 1.1: *V. atypica* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 25,42%; **Важность признака:** 0,2151; P-value: 0,005470

Обоснование: Выделение *V.atypica* имеет наибольшую важность среди выделения всех микроорганизмов. Этот фактор оказывает значительное влияние на классификацию и играет ключевую роль в прогнозировании риска развития пародонтита.

Ветвь 1.1.1: *S.sanguinis* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 6,78%; **Важность признака:** 0,0851; P-value: 0,541998

Обоснование: Выделение *S.sanguinis* помогает разделить пациентов на группы с высоким и низким риском развития периимплантита. Если его уровень низкий, вероятность периимплантита снижается.

Ветвь 1.1.1.1: *N.masacae* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 6,78%; **Важность признака:** 0,047182; P-value: 0,579347

Обоснование: Выделение *N.masacae* выступает как дополнительный индикатор в данном разбиении. При отсутствии ее выделения можно предположить более низкий риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.2: *N.masacae* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: Наличие *N.macasaе* указывает на более высокую вероятность риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.2: *S.sanguinis* > 0,50 (присутствует)

Обоснование: Если *S.sanguinis* присутствует, это указывает на более высокую вероятность развития периимплантита. Этот признак играет важную роль в разделении на группы с высоким риском заболевания.

Ветвь 1.2: *V.atypica* > 0,50 (присутствует)

Обоснование: При наличии *V.atypica* вероятность возникновения заболевания возрастает. Эта ветвь помогает точно классифицировать пациентов с более высоким риском развития периимплантита.

Ветвь 2: *R.dentocariosa* > 0,50 (присутствует)

Обоснование: При наличии *R.dentocariosa* на последующие ветви влияют другие бактерии, такие как *N.flavescens*, *S.cristatus* и *T.forsythia*. Эти бактерии служат дополнительными индикаторами, уточняющими диагностику.

Ветвь 2.1: *N.flavescens* ≤ 0,50 (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: -10,17%; **Важность признака:** 0,051064; P-value: 0,200478

Обоснование: При выделении *N.flavescens*, другие бактерии (например, *R.mucilaginosa*) оказывают влияние на классификацию.

Ветвь 2.2: *N.flavescens* > 0,50 (присутствует)

Обоснование: Присутствие *N.flavescens* в микробиоте пародонтальных карманов указывает на более высокий риск развития периимплантита, что помогает точнее классифицировать группу пациентов с данной нозологией.

Выводы:

Ключевые бактерии: *V.atypica*, *R.dentocariosa*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.mitis* и *T.forsythia*.

Алгоритм дерева решений эффективно классифицирует периимплантит, минимизируя внутриклассовую дисперсию и учитывая сочетания различных микроорганизмов.

Значимость признаков: Выделение микроорганизмов с высокой важностью, таких как *V.atypica* и *R.dentocariosa* – играют основную роль в точности классификации.

Модель Древа Решений служит полезным инструментом для диагностики периимплантита и может быть использована для дальнейших исследований в применении цифровых технологий в микробиологии и стоматологии.

4.2.2. Прогнозирование риска в зависимости от выделения комбинаций видов микроорганизмов

Метрики Древа Решений по комбинациям микроорганизмов (группы В и С)

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений), построена на основе 118 пациентов, 59 из которых имеют периимплантит, у других 59 периимплантит отсутствует. У всех пациентов присутствуют имплантаты. В качестве признаков взяты комбинации бактерии, относящиеся к постоянной и добавочной микробиоте: *R.mucilaginosa*, *A.actinomycetemcomitans*, *S.oralis*, *S.cristatus*, *S.anginosus*, *S.australis*, *A.odontolyticus*, *P.gingivalis*, *A.oris*, *F.nucleatum*, *S.epidermidis*, *N.macacae*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.vestibularis*, *S.mitis*, *S.infantis*, *V.atypica*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

Статистические данные, а именно процент встречаемости первых 20 комбинаций бактерий при наличии периимплантита и его отсутствии, разница встречаемости, Хи-квадрат и p-value представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Анализ зависимости комбинаций микроорганизмов от наличия периимплантита (группы В и С)

№	Микроорганизмы	Периимплантит		Разница (%)	Хи–квадрат	p–value
		Есть	Нет			
1	<i>N.macacae + V.atypica</i>	6,78	33,90	-27,12	11,77	0,0006023
2	<i>S.mitis + N.macacae + V.atypica</i>	6,78	32,20	-25,42	10,58	0,0011401

№	Микроорганизмы	Периимплантит		Разница (%)	Хи– квадрат	p–value
		Есть	Нет			
3	<i>S.vestibularis</i> + <i>R.dentocariosa</i>	10,17	35,59	-25,42	9,41	0,0021544
4	<i>S.mitis</i> + <i>S.infantis</i>	15,25	38,98	-23,73	7,25	0,0071044
5	<i>S.mitis</i> + <i>V.atypica</i>	16,95	40,68	-23,73	6,98	0,0082310
6	<i>S.vestibularis</i> + <i>S.infantis</i>	5,08	28,81	-23,73	10,17	0,0014239
7	<i>S.mitis</i> + <i>S.vestibularis</i> + <i>S.infantis</i>	5,08	28,81	-23,73	10,17	0,0014239
8	<i>S.mitis</i> + <i>R.dentocariosa</i>	16,95	38,98	-22,03	6,06	0,0138453
9	<i>S.epidermidis</i> + <i>R.dentocariosa</i>	11,86	32,20	-20,34	5,97	0,0145590
10	<i>S.infantis</i> + <i>T.forsythia</i>	5,08	25,42	-20,34	7,93	0,0048562
11	<i>T.forsythia</i> + <i>P.gingivalis</i>	3,39	23,73	-20,34	8,75	0,0030981
12	<i>S.vestibularis</i> + <i>T.forsythia</i>	3,39	23,73	-20,34	8,75	0,0030981
13	<i>S.mitis</i> + <i>T.forsythia</i>	11,86	32,20	-20,34	5,97	0,0145590
14	<i>S.mitis</i> + <i>N.macacae</i>	23,73	44,07	-20,34	4,58	0,0324174
15	<i>N.macacae</i> + <i>S.infantis</i> + <i>P.gingivalis</i>	3,39	22,03	-18,64	7,64	0,0057165
16	<i>S.anginosus</i> + <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i>	6,78	25,42	-18,64	6,27	0,0122573
17	<i>S.oralis</i> + <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i>	6,78	25,42	-18,64	6,27	0,0122573
18	<i>N.macacae</i> + <i>R.dentocariosa</i>	15,25	33,90	-18,64	4,57	0,0325010
19	<i>S.anginosus</i> + <i>S.oralis</i> + <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i>	6,78	25,42	-18,64	6,27	0,0122573

№	Микроорганизмы	Периимплантит		Разница (%)	Хи–квадрат	p–value
		Есть	Нет			
20	<i>S.oralis</i> + <i>S.mitis</i> + <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i>	6,78	23,73	-16,95	5,31	0,0212033

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному исходу. Данные важности первых 10 признаков модели, основанной на комбинациях бактерий постоянной и добавочной микробиоты при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 36.

Таблица 36 – Важность признаков согласно модели, основанной на комбинациях микроорганизмов

№	Комбинация микроорганизмов	Важность
1	<i>S.mitis</i> + <i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i>	0,129106
2	<i>S.australis</i> + <i>S.infantis</i>	0,111909
3	<i>T.forsythia</i> + <i>P.gingivalis</i>	0,100867
4	<i>S.vestibularis</i> + <i>R.dentocariosa</i>	0,096322
5	<i>S.anginosus</i> + <i>S.sanguinis</i> + <i>R.mucilaginosa</i>	0,075094
6	<i>S.sanguinis</i> + <i>V.atypica</i> + <i>A.actinomycescomitans</i>	0,070047
7	<i>S.oralis</i> + <i>S.mitis</i> + <i>S.epidermidis</i> + <i>R.dentocariosa</i>	0,066489
8	<i>A.odontolyticus</i> + <i>R.dentocariosa</i>	0,063185
9	<i>N.macacae</i> + <i>R.mucilaginosa</i> + <i>S.australis</i> + <i>P.gingivalis</i>	0,056738
10	<i>S.oralis</i> + <i>S.mitis</i> + <i>S.vestibularis</i> + <i>N.flavescens</i>	0,047872

Показатели метрик модели машинного обучения, основанной на комбинациях бактерий, даны в таблице 37.

Таблица 37 – метрики Древа Решений, основанной на комбинациях бактерий

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,9167 (91,67%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,9161 (91,61%)	
ROC–AUC	0,92	
Достоверность, точность (Precision)	1,0	0,86
Чувствительность, полнота (Recall)	0,83	1,0
Специфичность (Specificity)	83,33%	100,0%
Согласованность (F1–score)	0,91	0,92

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 65.

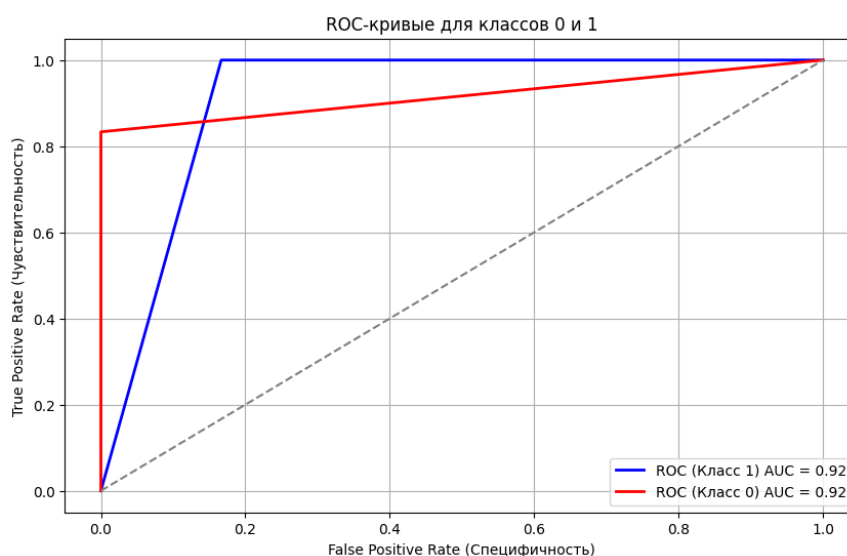


Рисунок 65 – ROC-AUC модели, основанной на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования риска развития перимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам наличия риска развития перимплантита или к отсутствию риска. Схемы Деревьев представлены на рисунках 66 и 67.

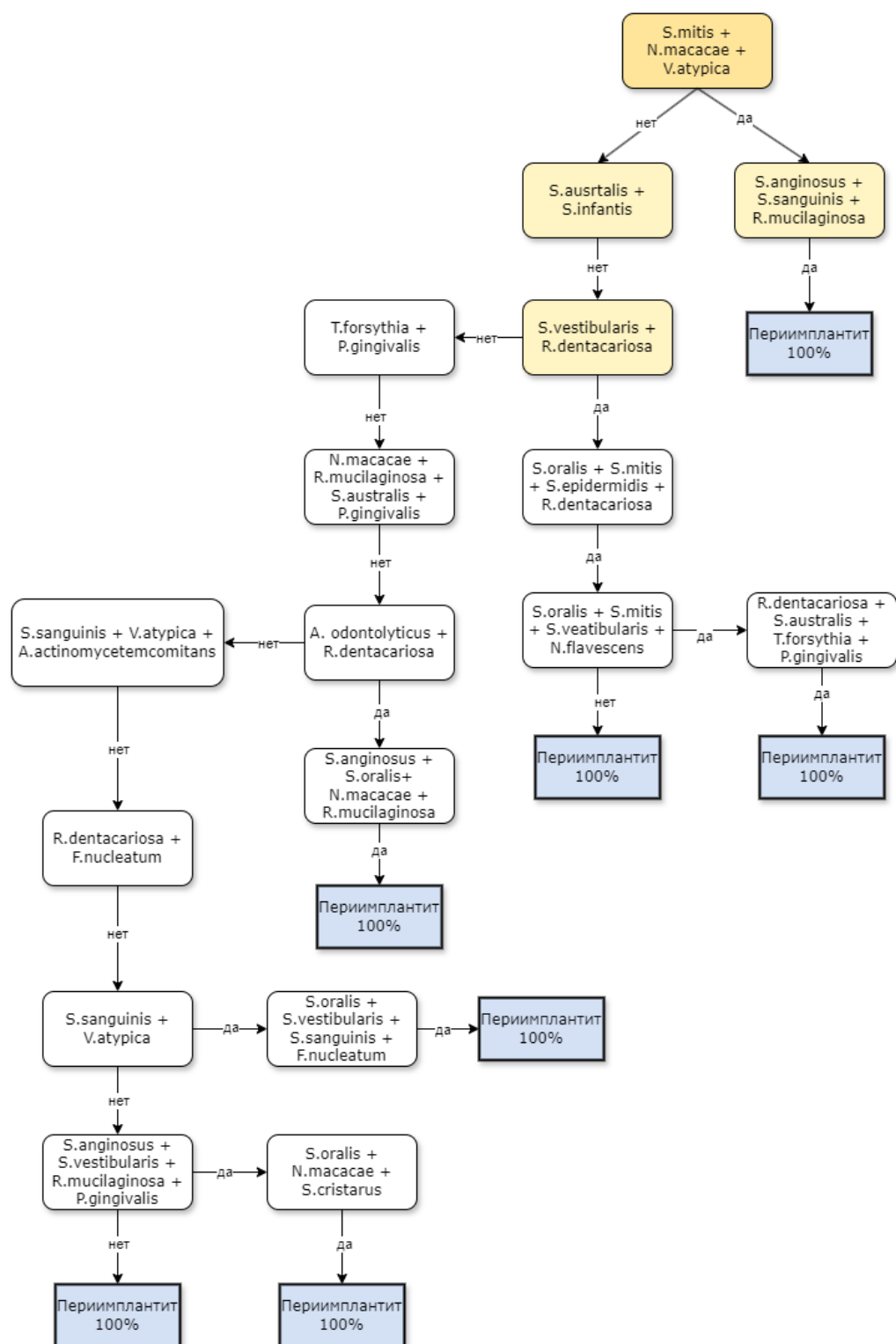


Рисунок 66 – Дерево Решений, основанное на комбинациях микроорганизмов пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

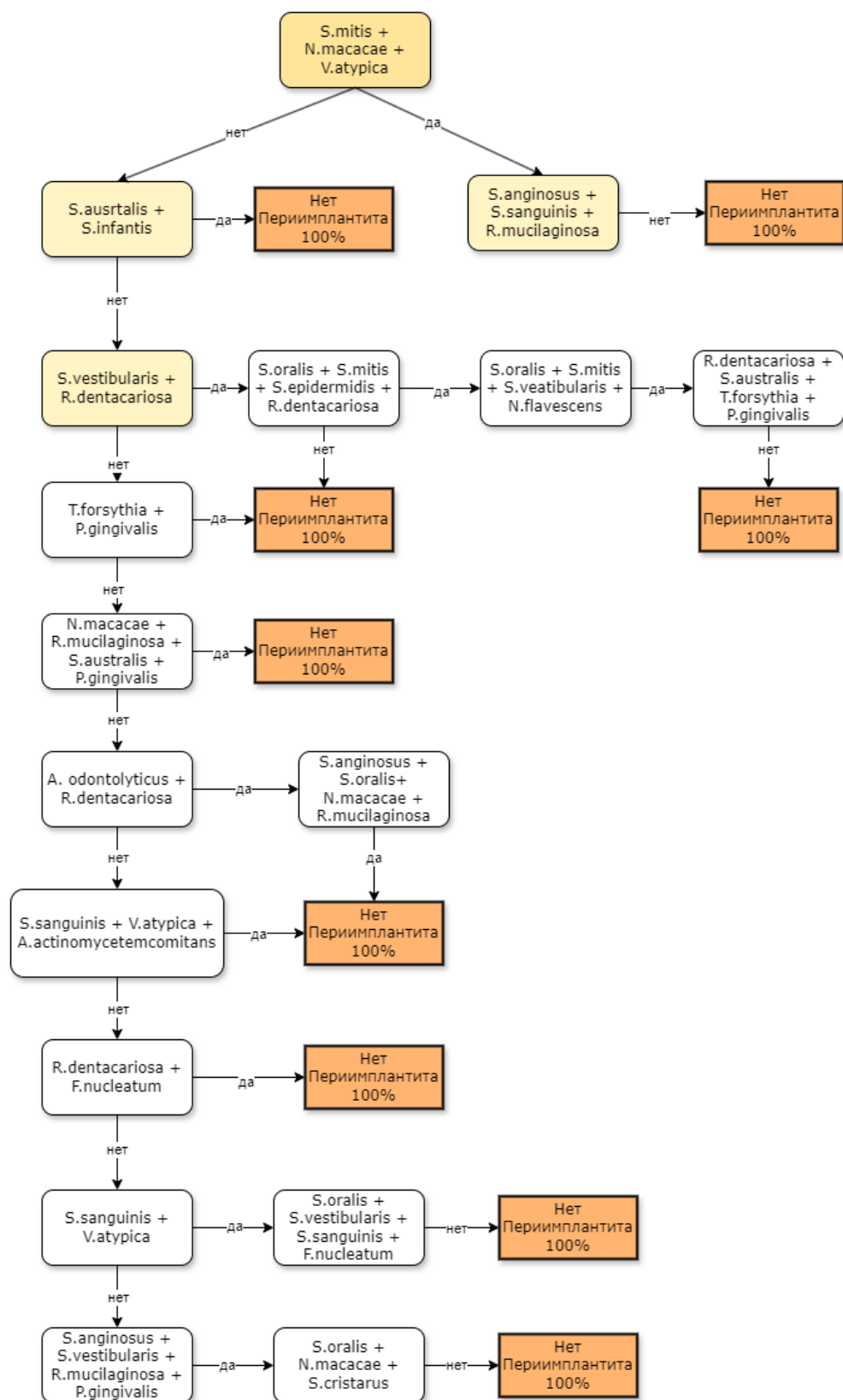


Рисунок 67 – Дерево Решений, основанное на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Проценты, представленные в исходах Деревьев Решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в Дереве Решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Древа Решений, был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

Обоснование структуры Древа Решений в прогнозировании риска развития периимплантита по комбинациям микроорганизмов.

Ветвь 1: *S.mitis* + *N.macacae* + *V.fatypica* $\leq 0,5$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: -25,42%; Важность: 0,129106; p-value: 0,001140152

Обоснование: Комбинация выделения *S.mitis*, *N.macacae* и *V.fatypica* является ключевым критерием на первом уровне разбиения. Их отсутствие связано с более высоким риском развития периимплантита, так как данные микроорганизмы участвуют в поддержании нормальной микробиоты полости рта.

Ветвь 1.1: *S.australis* + *S.infantis* $\leq 0,5$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,111909

Обоснование: Отсутствие этих бактерий снижает вероятность риска развития периимплантита. Этот уровень разделения помогает уменьшить энтропию и уточнить прогнозирование риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: *S.vestibularis* + *R.dentocariosa* $\leq 0,5$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: -25,42%; Важность: 0,096322; p-value: 0,002154400

Обоснование: Данные микроорганизмы ассоциируются с отсутствием риска развития периимплантита, в случае если данные микроорганизмы не выделяются из пародонтальных карманов, то увеличивается вероятность воспалительного процесса. Этот фактор позволяет разделить пациентов с различной степенью риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: *T.forsythia* + *P.gingivalis* $\leq 0,5$ (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: -20,34%; Важность: 0,100867; p-value: 0,003098102

Обоснование: Эти бактерии являются маркерами нормальной микробиоты. Их отсутствие на данном этапе ветвления указывает на высокий риск развития периимплантита, что подтверждает точность классификации.

Ветвь 2: *S.mitis* + *N.macacae* + *V.atypica* >0,5 (присутствует)

Статистика: Разница между группами: -25,42%; **Важность:** 0,129106; **p-value:** 0,001140152

Обоснование: В этой ветви рассматриваются пациенты с наличием этих бактерий, что указывает на возможное поддержание нормальной микробиоты. Это требует дополнительного разбиения, чтобы более точно выявить подверженность пациентов развитию периимплантита.

Ветвь 2.1: *S.anginosus* + *S.sanguinis* + *R.mucilaginosa* >0,5 (присутствует)

Статистика: **Важность:** 0,075094

Обоснование: Наличие данных бактерий ассоциировано с развитием воспалительных изменений и, следовательно, высоким риском развития периимплантита.

Заключение

Ключевые признаки: *S.mitis*, *N.macacae*, *V.atypica*, *S.australis*, *S.infantis*.

Алгоритм Древа Решений эффективно определяет риск развития периимплантита, снижая энтропию и минимизируя внутриклассовую дисперсию.

Модель может служить основой для дальнейших исследований и практического применения в микробиологической диагностике заболеваний пародонта и периимплантита.

4.3. Прогнозирование риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием имплантатов в зависимости от клинической картины и микробиоты

Метрики Древа Решений по комбинациям «симптом + микроорганизм» (группы В и С)

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений) построена на основе 118 пациентов, 59 из которых имеют периимплантит, у других 59 периимплантит отсутствует. У всех пациентов были установлены имплантаты до включения в исследование. В качестве целевого признака для построения Древа Решений был определен признак «наличие периимплантита», в качестве прогностических комбинации клинических симптомов пародонтита и отдельные виды микроорганизмов, относящиеся к постоянной и добавочной микробиоте: "Гиперемия, отек, цианоз десны" (ГОЦД), "Экссудат", "Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов" (ГДОШКЗ), "Мукозит", "Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)" (ФДАК), "Нависающие края коронок и реставраций" (НККР), "Смещение зубов, патологическая миграция зубов" (СЗПМЗ), "Эндопародонтальные поражения" (ЭП), "Аномалии прикрепления мягких тканей" (АПМТ), "Неудовлетворительная гигиена полости рта" (НГПР), "Неприятный запах изо рта" (Запах), *R.mucilaginosa*, *A.actinomycetemcomitans*, *S.oralis*, *S.cristatus*, *S.anginosus*, *S.australis*, *A.odontolyticus*, *P.gingivalis*, *A.oris*, *F.nucleatum*, *S.epidermidis*, *N.macacae*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.vestibularis*, *S.mitis*, *S.infantis*, *V.atypica*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

Статистические данные, а именно процент встречаемости комбинаций клинических симптомов и микроорганизмов при наличии периимплантита и его отсутствии, разница встречаемости, Хи-квадрат и p-value представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Анализ зависимости комбинаций клинических симптомов и микроорганизмов от наличия периимплантита (группы В и С)

№	Комбинации	Периимплантит		Разница (%)	Хи–квадрат	p–value
		Есть	Нет			
1	ГДОШКЗ + <i>S.oralis</i>	50,85	11,86	38,98	19,06	0,00001269
2	ГДОШКЗ + <i>S.anginosus</i>	50,85	11,86	38,98	19,06	0,00001269
3	ГДОШКЗ + <i>R.mucilaginosa</i>	38,98	3,39	35,59	20,3	0,00000661
4	ГДОШКЗ + <i>P.gingivalis</i>	35,59	8,47	27,12	11,1	0,00086351
5	ГДОШКЗ+ <i>N.macacae</i>	35,59	8,47	27,12	11,1	0,00086351
6	Экссудат + <i>S.oralis</i>	47,46	22,03	25,42	7,33	0,00679663
7	Экссудат + <i>S.anginosus</i>	47,46	22,03	25,42	7,33	0,00679663
8	Экссудат + <i>A.odontolyticus</i>	32,2	8,47	23,73	8,84	0,00294773
9	Экссудат + <i>R.mucilaginosa</i>	38,98	16,95	22,03	6,06	0,01384536
10	АПМТ + <i>N.macacae</i>	25,42	3,39	22,03	9,9	0,00165608
11	Экссудат + <i>N.macacae</i>	37,29	15,25	22,03	6,3	0,01207152
12	ГДОШКЗ + <i>A.odontolyticus</i>	25,42	3,39	22,03	9,9	0,00165608
13	Запах + <i>S.oralis</i>	54,24	32,2	22,03	4,97	0,02574918
14	Запах + <i>S.anginosus</i>	54,24	32,2	22,03	4,97	0,02574918
15	Экссудат + <i>P.gingivalis</i>	38,98	18,64	20,34	5,0	0,02535757
16	Экссудат + <i>A.actinomycescomitans</i>	28,81	8,47	20,34	6,76	0,0093202
17	ГДОШКЗ + <i>S.epidermidis</i>	22,03	1,69	20,34	9,81	0,00173913

№	Комбинации	Периимплантит		Разница (%)	Хи-квадрат	p-value
		Есть	Нет			
18	ГДОШКЗ + <i>F.nucleatum</i>	23,73	3,39	20,34	8,75	0,00309810
19	ГДОШКЗ + <i>S.vestibularis</i>	27,12	6,78	20,34	7,28	0,00695445
20	НГПР + <i>N.macacae</i>	23,73	3,39	20,34	8,75	0,00309810

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному решению. Данные важности первых 10 признаков модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 39.

Таблица 39 – Важность признаков согласно модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Симптом + Микроорганизм	Важность
1	СЗПМЗ + <i>R.dentocariosa</i>	0,201613
2	Мукозит + <i>V.atypica</i>	0,185130
3	ГДОШКЗ + <i>R.dentocariosa</i>	0,094602
4	Мукозит + <i>S.infantis</i>	0,060846
5	АПМТ + <i>T.forsythia</i>	0,052730
6	НККР + <i>S.infantis</i>	0,038836
7	Экссудат + <i>A.oris</i>	0,038685
8	Запах + <i>P.gingivalis</i>	0,037886
9	Мукозит + <i>R.dentocariosa</i>	0,034043
10	НККР + <i>P.gingivalis</i>	0,033609

Показатели метрик модели машинного обучения, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита, даны в таблице 40.

Таблица 40 – Метрики Древа Решений, основанной на комбинациях клинических признаков для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,9167 (91,67%)	
Общий F1-score (F1-score overall)	0,9161 (91,61%)	
ROC-AUC	0,92	
Достоверность, точность (Precision)	1,0	0,86
Чувствительность, полнота (Recall)	0,83	1,0
Специфичность (Specificity)	83,33%	100,0%
Согласованность (F1-score)	0,91	0,92

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 68.

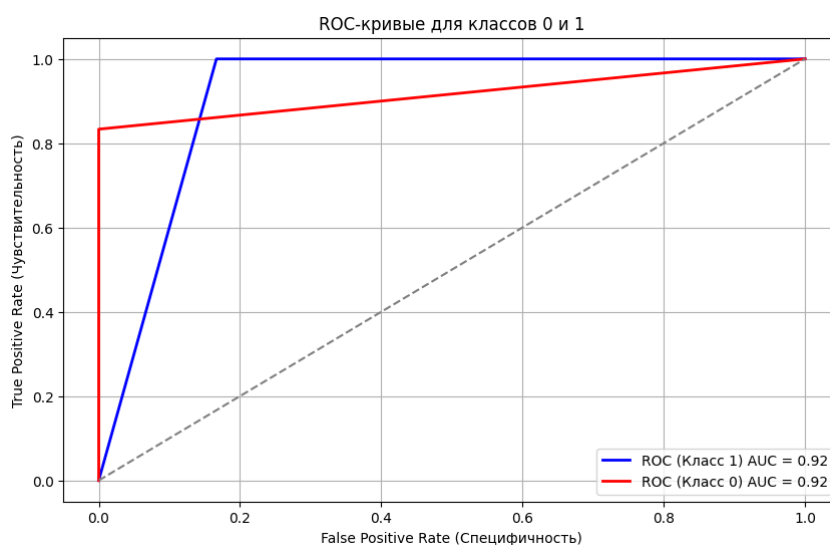


Рисунок 68 – ROC-AUC модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

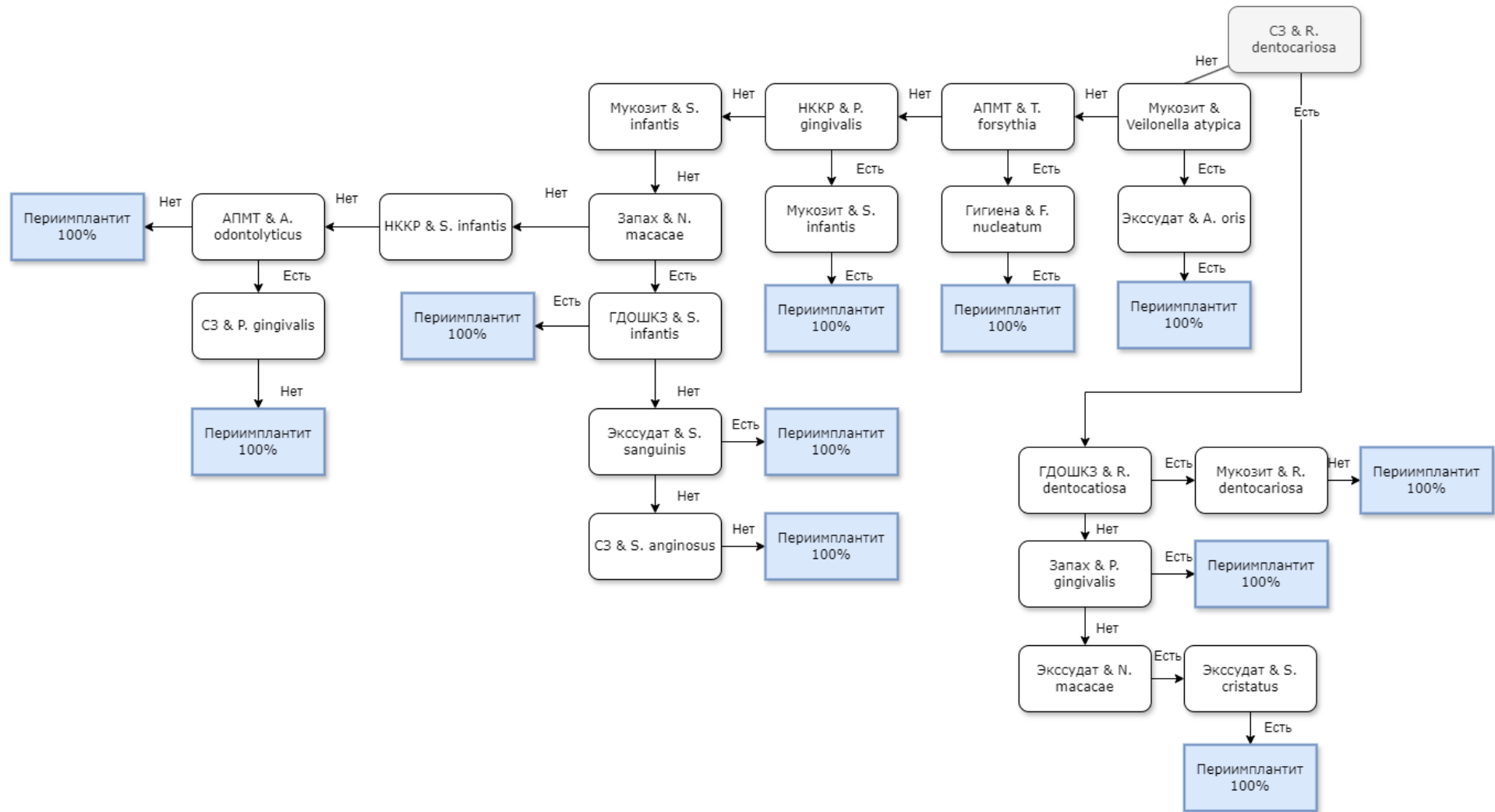


Рисунок 69 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаков и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

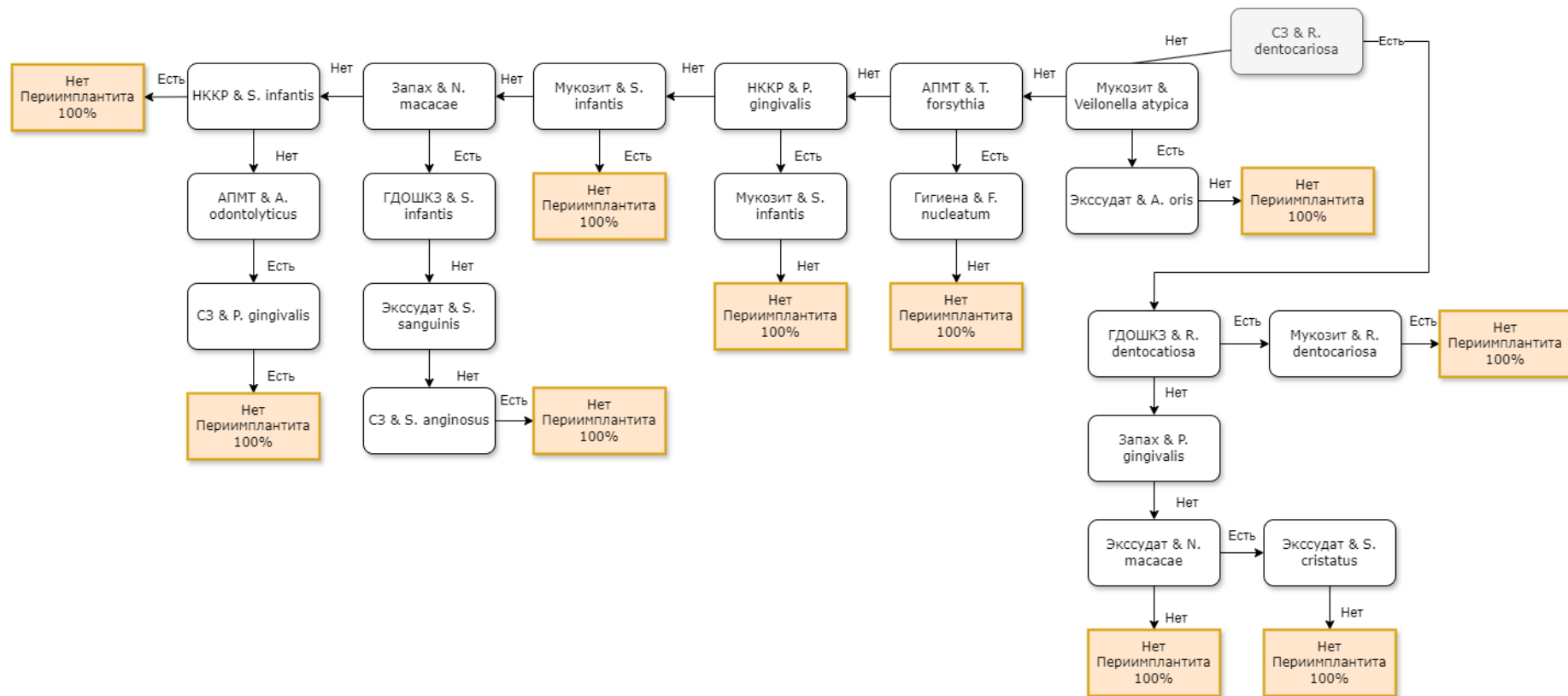


Рисунок 70 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаков и микроорганизмов для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита или к отсутствию риска. Схемы полученных Деревьев Решений представлены на рисунках 69 и 70. Проценты, представленные в исходах Деревьев Решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в дереве решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Древа Решений, был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

Обоснование структуры Древа Решений в прогнозировании риска развития периимплантита по комбинациям клинических симптомов и выделению микроорганизмов.

Ветвь 1: Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa* ≤ 0,50 (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,2016, p-value: 0,000003485

Обоснование: Отсутствие патологической миграции зубов и выделения *R.dentocariosa* является ключевым для первичного разделения пациентов с риском развития периимплантита.

Ветвь 1.1: Мукозит + *V.atypica* ≤ 0,50 (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: -33,90%; Важность признака: 0,1851, p-value: 0,000013905

Обоснование: Отсутствие мукозита и выделения *V.atypica* снижает вероятность воспалительных процессов в области имплантата. Однако дополнительные факторы могут уточнить риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: Аномалии прикрепления мягких тканей + *T.forsythia* ≤ 0,50 (отсутствует)

Статистика: Разница между группами: 15,25%; Важность признака: 0,0527, p-value: 0,018665341

Обоснование: Отсутствие этих признаков указывает на снижение риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: Нависающие края коронок и реставраций + *P.gingivalis* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Нависающие края коронок создают условия для ретенции бактериального налета, а выделение *P.gingivalis* повышает риск развития периимплантита. Их отсутствие снижает вероятность развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1: Мукозит + *S.infantis* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Мукозит указывает на воспалительные изменения, а *S.infantis* может быть ассоциирован с патологическими процессами. Их отсутствие подтверждает устойчивость тканей вокруг имплантата.

Ветвь 1.1.2: Аномалии прикрепления мягких тканей + *T.forsythia* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: Наличие этих признаков может свидетельствовать о предрасположенности к воспалительным изменениям в области имплантата.

Ветвь 1.1.2.1: Неудовлетворительная гигиена полости рта + *F.nucleatum* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: *F.nucleatum* является ключевым фактором дисбиоза, а недостаточная гигиена способствует его распространению, что увеличивает риск периимплантита.

Ветвь 1.2: Экссудат + *A.oris* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Отсутствие экссудата указывает на стабильность тканей, в то время как его появление связано с воспалительными изменениями и риском развития периимплантита.

Ветвь 2: Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: Этот признак является маркером измененной нагрузки на имплантаты и воспалительных процессов, что требует дальнейшего анализа.

Ветвь 2.1: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.dentocariosa* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Отсутствие гиперестезии свидетельствует о снижении риска развития периимплантита.

Ветвь 2.1.1: Неприятный запах изо рта + *P.gingivalis* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Отсутствие неприятного запаха и выделения *P.gingivalis* указывает на снижение вероятности воспалительных процессов.

Ветвь 2.1.1.1: Экссудат + *N.macacae* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Данный уровень разбиения подтверждает отсутствие активного воспаления.

Ветвь 2.2: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.dentocariosa* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: Данный показатель может быть ассоциирован с воспалительными изменениями и повышенной чувствительностью тканей.

Ветвь 2.2.1: Мукозит + *R.dentocariosa* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Отсутствие мукозита снижает вероятность периимплантита, но требует дальнейшего уточнения состояния тканей.

Ветвь 2.2.2: Мукозит + *R.dentocariosa* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: Данный показатель свидетельствует о воспалительном процессе в области имплантата и требует дальнейшего анализа по дополнительным признакам.

Заключение

Наиболее значимые признаки в классификации: **Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa*** (важность: **0,2016**); **Мукозит + *V.atypica*** (важность: **0,1851**); **Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *S.oralis*** (важность: **0,0946**).

Данные признаки оказывают наибольшее влияние на риск развития периимплантита. Модель может служить основой для дальнейших исследований и практического применения в области применения цифровых технологий в диагностике заболеваний в стоматологии.

4.4. Прогнозирование риска развития периимплантита в общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от клинической картины

В ходе данного этапа исследования была проведена комплексная оценка влияния клинических симптомов и бактериального состава полости рта на вероятность развития периимплантита с использованием методов машинного обучения в общей выборке пациентов.

Формирование сбалансированной выборки. Для корректного обучения модели использовалась выборка из 177 пациентов, включающая три группы: 59 пациентов без имплантатов и периимплантита; 59 пациентов с имплантатами, но без периимплантита; 59 пациентов с имплантатами и периимплантитом.

Определение значимых предикторов периимплантита. Среди клинических признаков наибольшую значимость для диагностики периимплантита показали: гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; неприятный запах изо рта.

Среди бактериальных факторов наиболее важными оказались: *A.oris*, *R.mucilaginosa*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

Среди комбинаций симптомов и бактерий наиболее важными оказались ГДОШКЗ + *R.mucilaginosa*, Экссудат + *S.mitis*, СЗПМЗ + *A.odontolyticus*, СЗПМЗ + *R.dentocariosa*.

Эффективность модели Древа Решений. При классификации по клиническим признакам модель показала **точность 81,0% и ROC–AUC 0,88.**

Анализ комбинаций симптомов дал лучший результат – **точность составила 81,0%, ROC–AUC составил 0,93.**

При использовании только бактериального состава **точность составила 67,0%, ROC–AUC составил 0,66.**

Комбинированный анализ симптомов и бактерий – **точность 75,0% и ROC–AUC 0,74.**

Практическое значение результатов. Разработанная модель Древа Решений эффективно классифицирует периимплантит, минимизируя

внутриклассовую дисперсию и повышая точность предсказаний. Наибольшее влияние на вероятность развития заболевания оказывают комбинации клинических признаков.

4.4.1. Прогнозирование риска в зависимости от отдельных симптомов

Дерево Решений, обученное на основе клинических признаков для общей выборки.

Модель машинного обучения *DecisionTreeClassifier* (Дерево Решений) построена на основе 177 пациентов, 59 из которых имеют имплантаты и периимплантит, у 59 есть имплантаты и нет периимплантита, и у 59 нет имплантатов. В качестве признаков использованы клинические симптомы периимплантита и пародонтита: "Гиперемия, отек, цианоз десны" (ГОЦД), "Экссудат", "Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов" (ГДОШКЗ), "Мукозит", "Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)" (ФДАК), "Нависающие края коронок и реставраций" (НККР), "Смещение зубов, патологическая миграция зубов" (СЗПМЗ), "Эндопародонтальные поражения" (ЭП), "Аномалии прикрепления мягких тканей" (АПМТ), "Неудовлетворительная гигиена полости рта" (НГПР), "Неприятный запах изо рта" (Запах).

Метрики Древа Решений, основанном на клинических признаках периимплантита, представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Метрики Древа Решений, обученного на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,8056 (80,56%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,7855 (78,55%)	
ROC–AUC	0,88	
Достоверность, точность (Precision)	0,91	0,64

Метрика	Класс 0	Класс 1
Чувствительность, полнота (Recall)	0,8	0,82
Специфичность (Specificity)	80,0%	82,0%
Согласованность (F1–score)	0,85	0,72

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному решению. Данные важности признаков модели, основанной на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 42.

Таблица 42 – Важность признаков согласно модели, основанной на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Полное название	Важность
1	Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов	0,2668
2	Экссудат	0,1215
3	Мукозит	0,1132
4	Неприятный запах изо рта	0,1129
5	Гиперемия, отек, цианоз десны	0,1090
6	Неудовлетворительная гигиена полости	0,1008
7	Нависающие края коронок и реставраций	0,0662
8	Аномалии прикрепления мягких тканей	0,0444
9	Фуркационный дефект альвеолярной кости	0,0395
10	Эндопародонтальные поражения	0,0181
11	Смещение зубов, патологическая миграция зубов	0,0077

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 71.

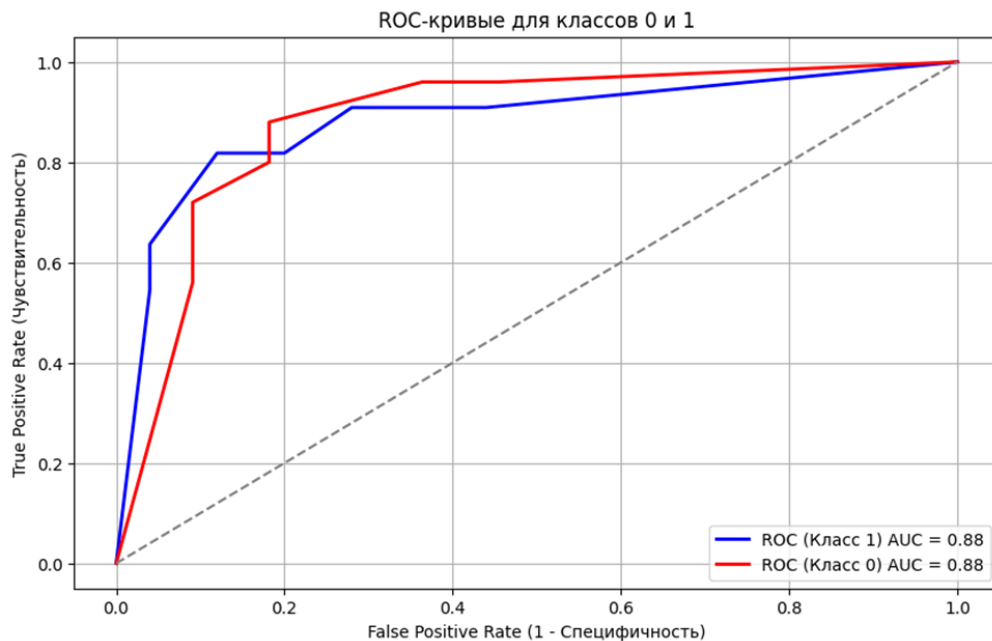


Рисунок 71 – ROC-AUC модели, основанной на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита или к отсутствию риска. Схемы полученных Деревьев представлены на рисунках 72 и 73. Проценты, представленные в исходах Деревьев Решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в Дереве Решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Деревя Решений был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

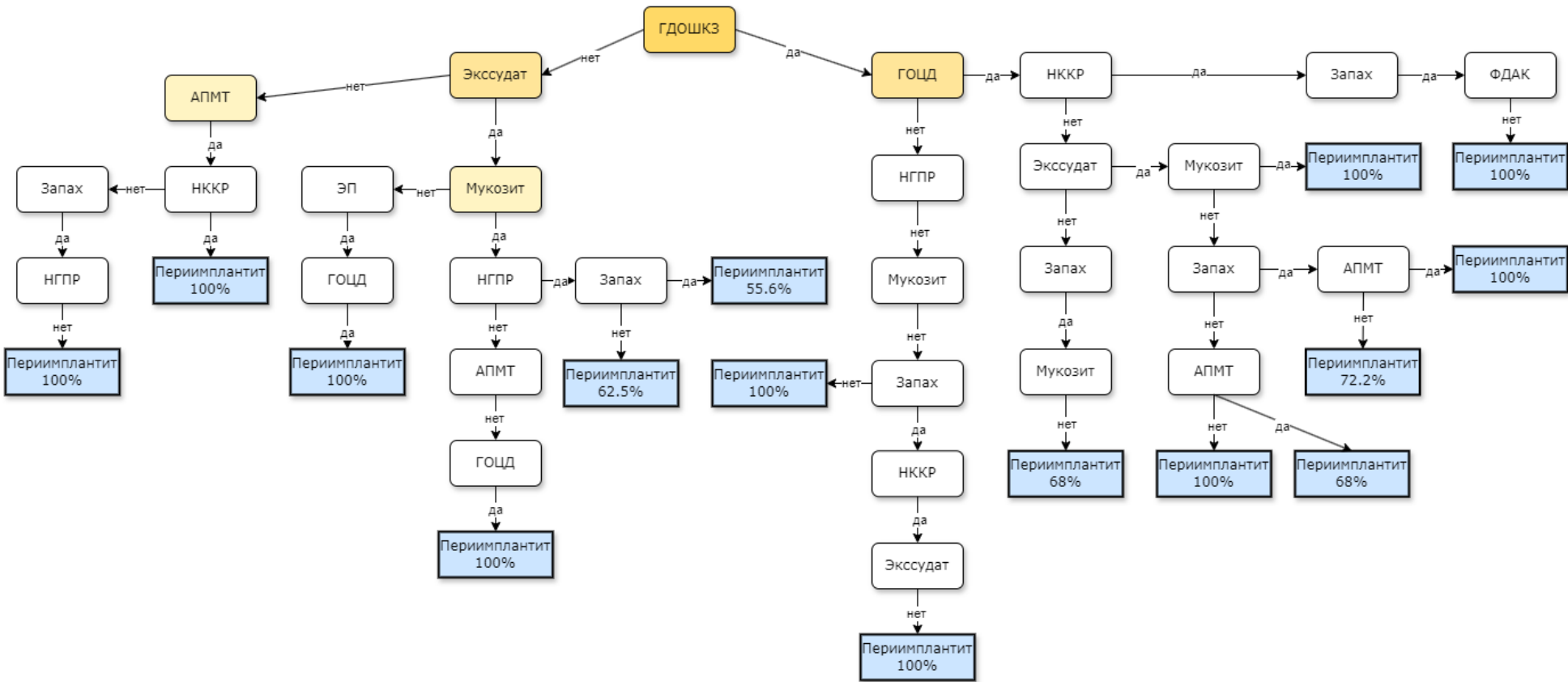


Рисунок 72 – Дерево Решений, основанное на клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

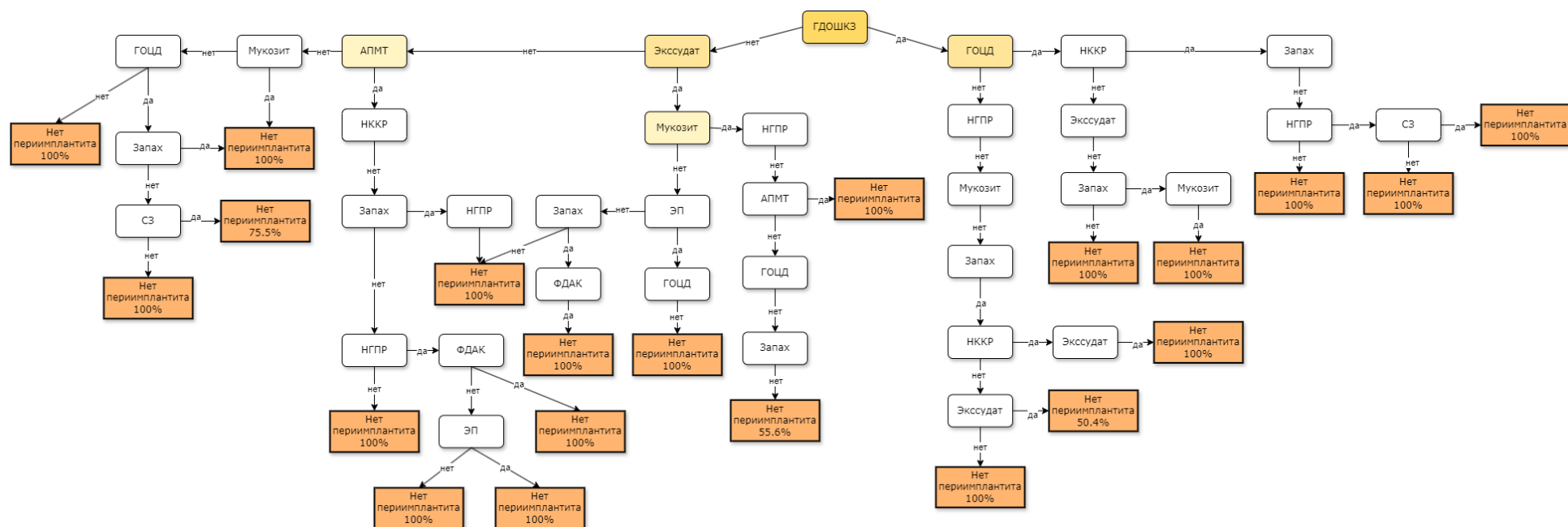


Рисунок 73 – Дерево Решений, основанное на клинических признаках пародонтита для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры Дерева Решений в прогнозировании риска периимплантита по клиническим признакам.

Корневой узел:

Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов (ГДОШКЗ) $\leq 0,50$ (отсутствует).

Статистика: Важность: 0,2668

Гиперестезия дентина является важным предиктором при прогнозировании риска периимплантита. Ее отсутствие в значительной степени влияет на снижение риска развития данной нозологии.

Ветвь 1.1: Экссудат $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,1215

Экссудат является показателем воспалительного процесса. Отсутствие экссудата дополнительно снижает вероятность риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: Аномалии прикрепления мягких тканей $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,0444

Аномалии прикрепления мягких тканей могут способствовать прогрессированию воспаления, их отсутствие ассоциировано с низким риском развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: Мукозит $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,1132

Мукозит является предшественником и фактором риска периимплантита. Если его нет, вероятность дальнейшего развития заболевания существенно снижается.

Ветвь 1.1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,1090

Эти признаки указывают на воспаление десны. Их отсутствие подтверждает отсутствие активного воспалительного процесса, что снижает риск развития периимплантита.

Выходной класс: 0 (низкая вероятность развития периимплантита).

Ветвь 1.1.1.1.2: Гиперемия, отек, цианоз десны $> 0,50$ (присутствует)

При наличии этих признаков вероятность воспалительного процесса увеличивается.

Ветвь 1.1.1.1.2.1: Неприятный запах изо рта $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,1129

Отсутствие неприятного запаха указывает на менее выраженное воспаление и, как следствие, более низкий риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.2.1.1: Смещение зубов, патологическая миграция зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,0077

Если патологической миграции нет, вероятность риска развития периимплантита снижается.

Выходной класс: 0 (низкая вероятность развития периимплантита).

Ветвь 1.1.1.1.2.1.2: Смещение зубов, патологическая миграция зубов $> 0,50$ (присутствует)

Смещение зубов может быть следствием разрушения костной ткани.

Выходной класс: 0 (низкая вероятность развития периимплантита).

Ветвь 1.1.1.1.2.2: Неприятный запах изо рта $> 0,50$ (присутствует)

Неприятный запах является индикатором бактериального воспаления.

Выходной класс: 0 (низкая вероятность развития периимплантита).

Ветвь 2: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов $> 0,50$ (присутствует)

Наличие гиперестезии дентина может опосредованно привести к воспалению тканей.

Ветвь 2.1: Гиперемия, отек, цианоз десны $\leq 0,50$ (отсутствует)

Если признаков воспаления десны нет, вероятность периимплантита ниже.

Ветвь 2.1.1: Неудовлетворительная гигиена полости рта $\leq 0,50$ (отсутствует)

Хорошая гигиена снижает риск развития воспаления вокруг имплантата.

Ветвь 2.1.2: Неудовлетворительная гигиена полости рта $> 0,50$ (присутствует)

Плохая гигиена способствует воспалению и повышает риск развития периимплантита.

Выходной класс: 1 (высокая вероятность периимплантита).

Ветвь 2.2: Гиперемия, отек, цианоз десны $> 0,50$ (присутствуют)

Наличие этих признаков воспаления увеличивает риск развития периимплантита.

Ветвь 2.2.1: Эндопародонтальные поражения $\leq 0,50$ (отсутствуют)

Статистика: Важность: 0,0181

Отсутствие эндопародонтальных поражений снижает риск развития периимплантита.

Выходной класс: 0 (низкая вероятность развития периимплантита).

Ветвь 2.2.2: Эндопародонтальные поражения $> 0,50$ (присутствуют)

Если присутствуют, это может указывать на глубокие воспалительные процессы и увеличивать риск развития периимплантита.

Выходной класс: 1 (высокая вероятность периимплантита).

Итоговый анализ структуры Древа Решений

Дерево Решений оптимизировано для снижения энтропии и внутриклассовой дисперсии. Основные признаки, влияющие на классификацию периимплантита:

1. Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов – ключевой предиктор, разделяющий пациентов с высоким и низким риском.
2. Экссудат – индикатор воспаления, его отсутствие снижает вероятность периимплантита.
3. Мукозит – предшественник периимплантита у пациентов с установленными имплантатами.
4. Аномалии прикрепления мягких тканей – фактор, влияющий на стабильность мягких тканей и повышение риска развития периимплантита.
5. Гиперемия, отек, цианоз десны – признак воспаления, увеличивающий риск развития периимплантита.

Заключение

Основные признаки – гиперестезия дентина, экссудат, мукозит, аномалии прикрепления мягких тканей, гиперемия десны и неудовлетворительная гигиена

полости рта – играют ключевую роль в прогнозировании риска развития периимплантита.

Метод построения Древа Решений основан на принципе минимизации энтропии, что позволяет повысить точность предсказаний.

Данное исследование подтверждает эффективность Древа Решений в диагностике периимплантита и может служить основой для дальнейших исследований в области цифровых технологий в стоматологии.

4.4.2. Прогнозирование риска в зависимости от комбинации симптомов

Метрики Древа Решений по комбинациям симптомов.

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений) построена на основе 177 пациентов, 59 из которых имеют имплантаты и периимплантит, у 59 периимплантит отсутствует, при этом имплантаты имеются, и у 59 нет имплантатов. В качестве признаков взяты клинические симптомы периимплантита и пародонтита: "Гиперемия, отек, цианоз десны" (ГОЦД), "Экссудат", "Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов" (ГДОШКЗ), "Мукозит", "Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)" (ФДАК), "Нависающие края коронок и реставраций" (НККР), "Смещение зубов, патологическая миграция зубов" (СЗПМЗ), "Эндопародонтальные поражения" (ЭП), "Аномалии прикрепления мягких тканей" (АПМТ), "Неудовлетворительная гигиена полости рта" (НГПР), "Неприятный запах изо рта" (Запах).

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному решению. Данные первых 10 по важности признаков модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита указаны в таблице 43.

Таблица 43 – Важность признаков согласно модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Признак	Важность
1	ГОЦД + ГДОШКЗ	0,307680
2	Мукозит + Экссудат + ГОЦД	0,100159
3	ГОЦД + СЗПМЗ + НГПР	0,076174
4	Экссудат + Запах + СЗПМЗ	0,063751
5	Экссудат + ГОЦД + ГДОШКЗ + НККР	0,060961
6	ГОЦД + Запах + АПМТ	0,048167
7	Экссудат + ГОЦД + ЭП	0,043065
8	Мукозит + Запах	0,032646
9	Экссудат + ГДОШКЗ + СЗПМЗ + НГПР	0,025391
10	ГОЦД + Запах + ГДОШКЗ	0,025391

Метрики модели машинного обучения, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, даны в таблице 44.

Таблица 44 – метрики Древа Решений, обученного на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,8056 (80,56%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,7855 (78,55%)	
ROC–AUC	0,93	
Достоверность, точность (Precision)	0,91	0,64
Чувствительность, полнота (Recall)	0,8	0,82
Специфичность (Specificity)	80,0%	82,0%

Метрика	Класс 0	Класс 1
Согласованность (F1–score)	0,85	0,72

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 74.

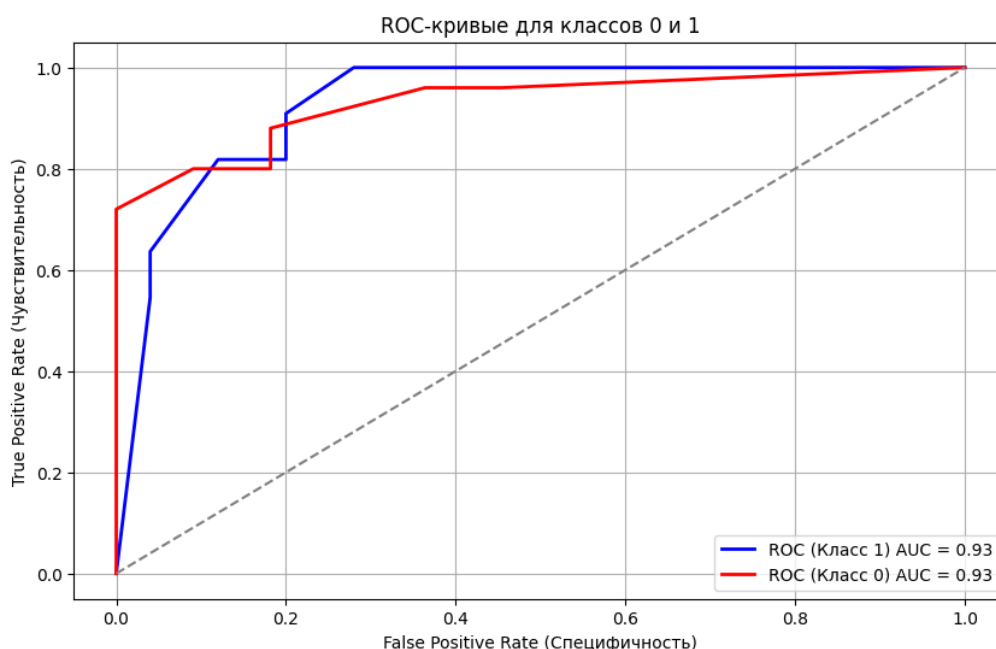


Рисунок 74 – График ROC-AUC модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита или отсутствию риска. Схемы полученных Деревьев представлены на рисунках 75 и 76. Проценты, представленные в исходах Деревьев Решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в Дереве Решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Древа Решений, был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

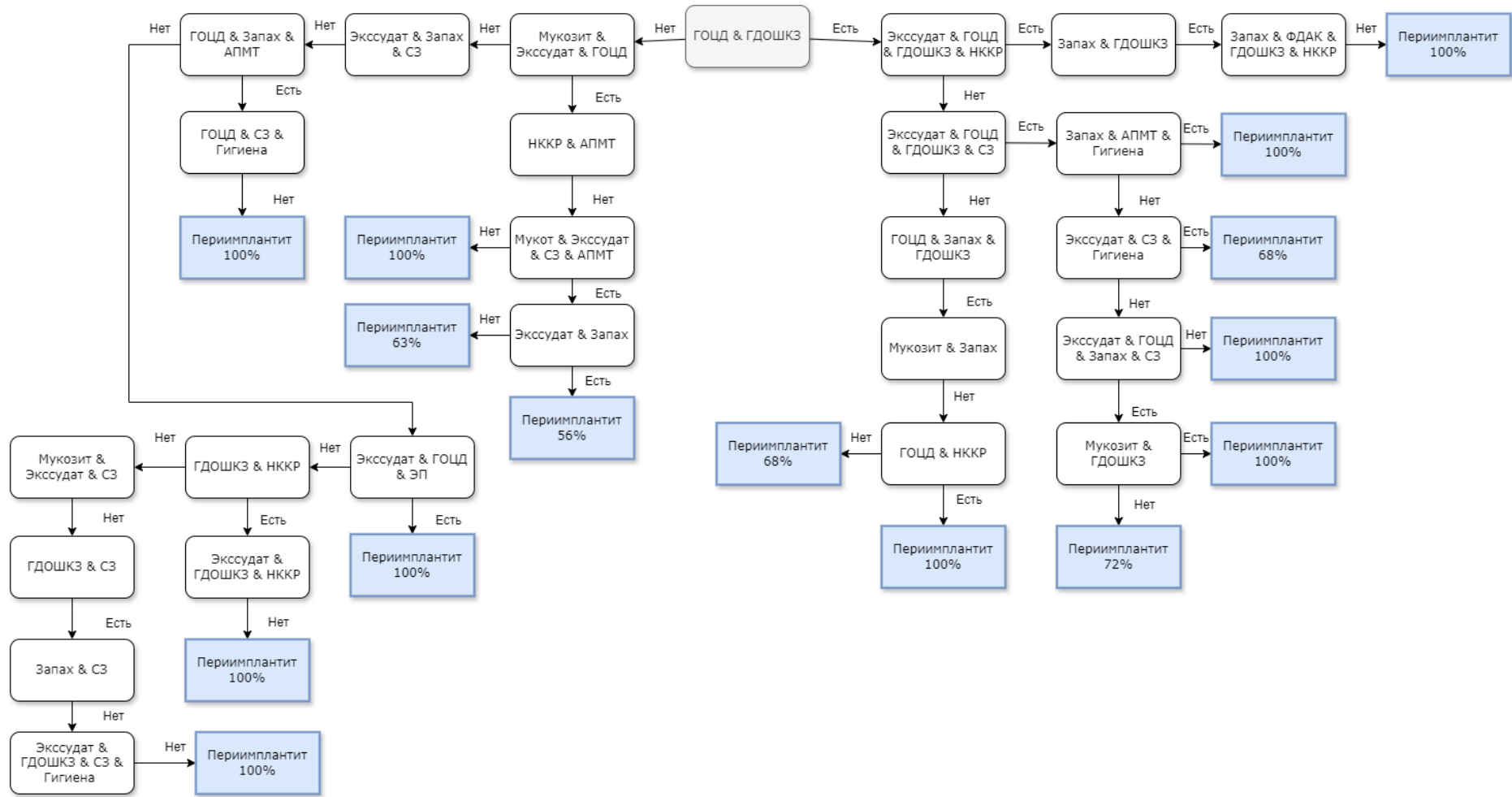


Рисунок 75 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаках пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

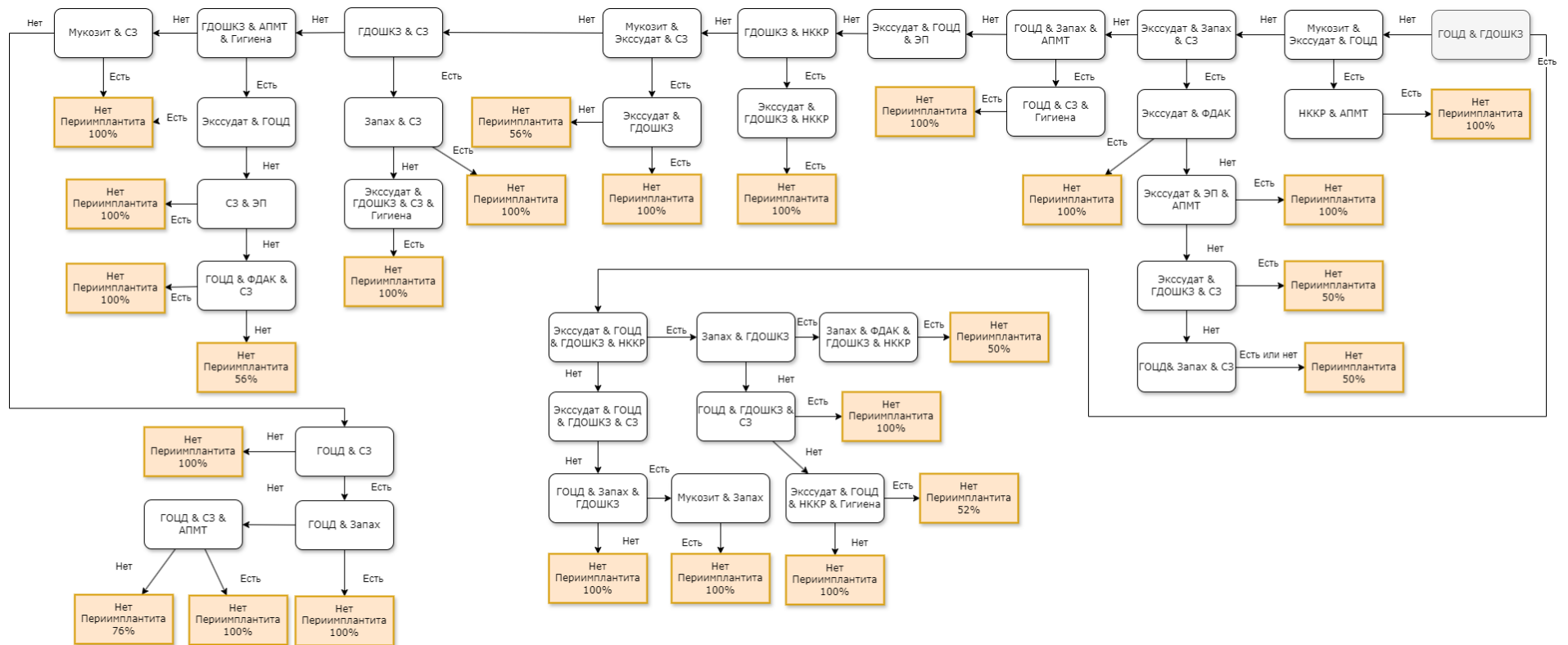


Рисунок 76 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаков пародонтита для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры Дерева Решений в прогнозировании риска развития периимплантита по комбинациям симптомов

Ветвь 1: Гиперемия, отек, цианоз десны + Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0.307680

Обоснование: Ветвь классифицирует пациентов с гиперестезией и признаками воспаления десен.

Ветвь 1.1: Мукозит + Экссудат + Гиперемия, отек, цианоз десны $\leq 0,50$ (отсутствует).

Статистика: Важность: 0.100159

Обоснование: Включает признаки воспаления и экссудативного процесса, что помогает уточнить диагностику и прогнозирование риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: Экссудат + Неприятный запах изо рта + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0.063751

Обоснование: Эти признаки подтверждают наличие воспаления и патологических изменений, которые важны для прогнозирования риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + Неприятный запах изо рта + Аномалии прикрепления мягких тканей $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0.032646

Обоснование: Эти признаки важны для диагностики воспаления десен и оценки состояния мягких тканей.

Ветвь 1.1.1.1.1: Экссудат + Гиперемия, отек, цианоз десны + Эндопародонтальные поражения $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0.043065

Обоснование: Данная ветвь разделяет пациентов с симптомами периимплантита на группы в зависимости от состояния зубов и десен.

Ветвь 1.1.1.1.1.1: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + Нависающие края коронок и реставраций $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Эти признаки свидетельствуют о наличии ретенционных пунктов для патогенной микробиоты и затруднениях с гигиеной полости рта.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1: Мукозит + Экссудат + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: это уточнение важно для точной классификации, поскольку эти признаки помогают выявить симптомы заболевания в области имплантата.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Этот признак помогает разделить пациентов с симптомами периимплантита на группы в зависимости от состояния зубов и десен.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + Смещение зубов, патологическая миграция зубов $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: Ветвь разделяет пациентов по риску развития периимплантита на группы в зависимости от состояния зубов и десен.

Заключение

Дерево Решений эффективно прогнозирует риск развития периимплантита в генеральной совокупности пациентов с хроническим пародонтитом, снижая энтропию и минимизируя внутриклассовую дисперсию.

Этот алгоритм может быть использован для дальнейших клинических исследований и практической диагностики в области цифровых технологий в стоматологии.

4.5. Прогнозирование риска развития периимплантита в общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от микробиоты

4.5.1. Прогнозирование риска в зависимости от выделения отдельных видов микроорганизмов

Метрики Древа Решений по микроорганизмам

Модель машинного обучения *DecisionTreeClassifier* (Дерево Решений) построена на основе 177 пациентов, 59 из которых имеют имплантаты и периимплантит, у 59 есть имплантаты и нет периимплантита и у 59 нет имплантатов. В качестве признаков взяты бактерии, относящиеся к постоянной и добавочной микробиоте: *R.mucilaginosa*, *A. actinomycetemcomitans*, *S.oralis*, *S.cristatus*, *S.anginosus*, *S.australis*, *A.odontolyticus*, *P.gingivalis*, *A.oris*, *F.nucleatum*, *S.epidermidis*, *N.macacae*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.vestibularis*, *S.mitis*, *S.infantis*, *V.atypica*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному исходу. Данные важности первых 10 признаков модели, основанной на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите и периимплантите, указаны в таблице 45.

Таблица 45 – Важность признаков согласно модели, основанной на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Микроорганизм	Важность
1	<i>A.oris</i>	0,132592
2	<i>R.mucilaginosa</i>	0,115932
3	<i>T.forsythia</i>	0,095837
4	<i>R.dentocariosa</i>	0,089200
5	<i>F.nucleatum</i>	0,070618

№	Микроорганизм	Важность
6	<i>P.gingivalis</i>	0,065850
7	<i>S.cristatus</i>	0,058789
8	<i>N.macacae</i>	0,057980
9	<i>S.australis</i>	0,055927
10	<i>A.odontolyticus</i>	0,043021

Показатели метрик модели машинного обучения, основанной на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита, приведены в таблице 46.

Таблица 46 – метрики Древа Решений, обученного на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,6667 (67,0%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,6388 (63,88%)	
ROC–AUC	0,66	
Достоверность, точность (Precision)	0,81	0,47
Чувствительность, полнота (Recall)	0,68	0,64
Специфичность (Specificity)	68,0%	63,64%
Согласованность (F1–score)	0,74	0,54

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 77.

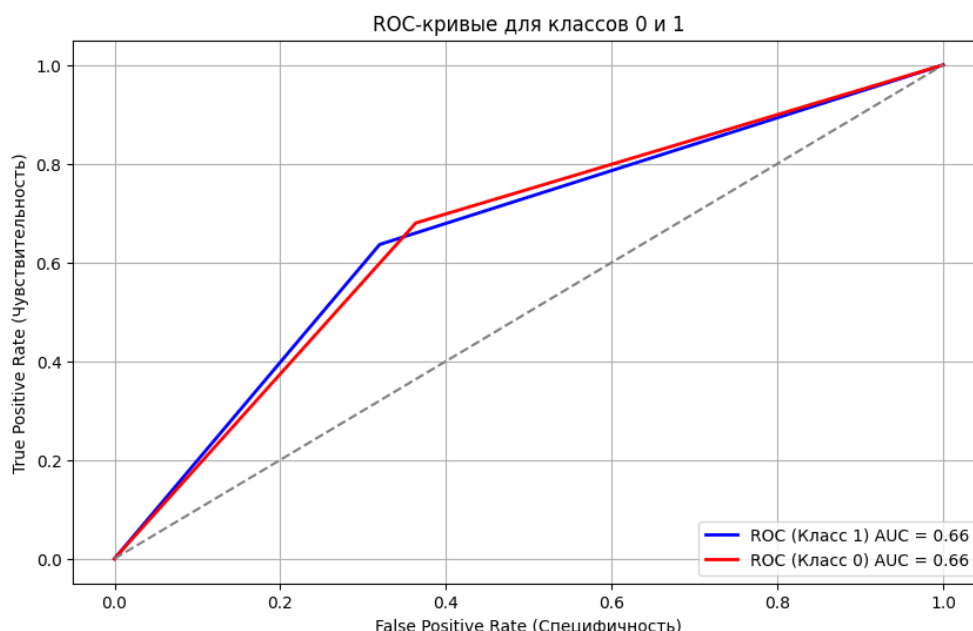


Рисунок 77 – ROC-AUC модели, основанной на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам развития периимплантита и его отсутствию. Схемы полученных Деревьев представлены на рисунках 78 и 79. Проценты, представленные в исходах Деревьев Решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в Дереве Решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Деревя Решений был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

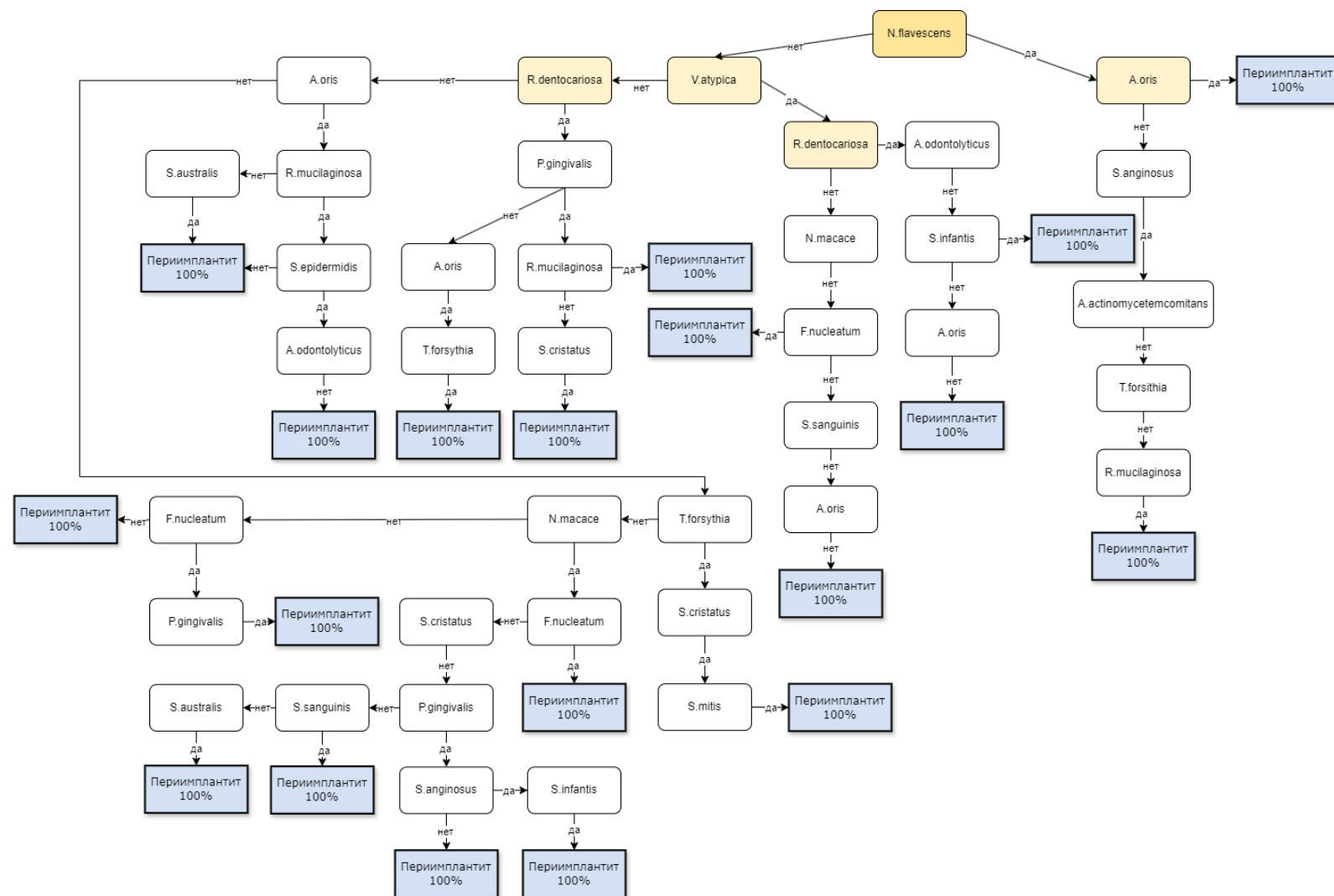


Рисунок 78 – Дерево Решений, обученное на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита

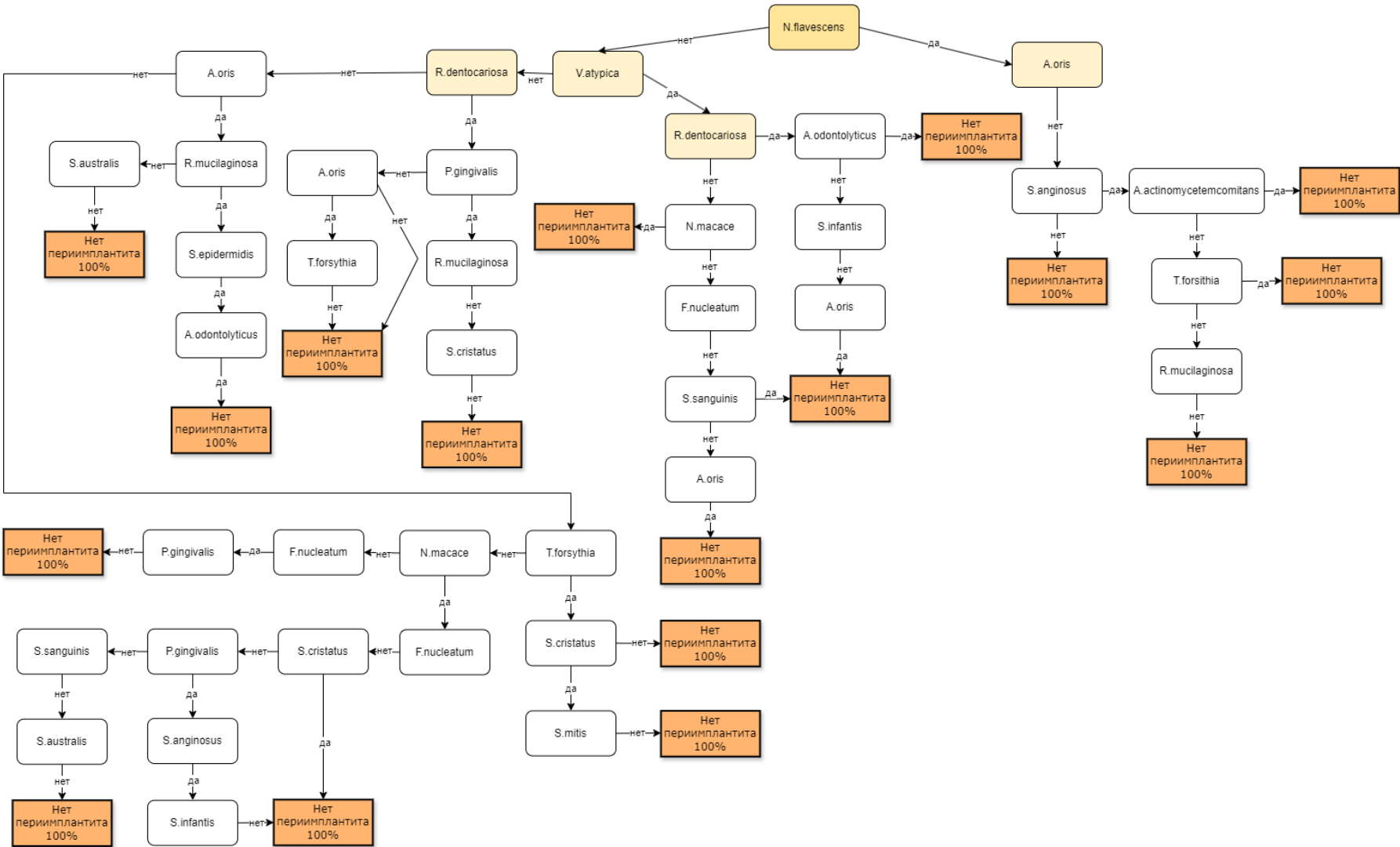


Рисунок 79 – Дерево Решений, обученное на постоянной и добавочной микробиоте при пародонтите для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры Дерева Решений в прогнозировании риска развития периимплантита по выделенным микроорганизмам

Ветвь 1: *N.flavescens* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,1523

Обоснование: Выделение *N.flavescens* играет важную роль в определении вероятности риска развития периимплантита. Отсутствие выделения данного микроорганизма связано с уменьшенной вероятностью воспалительного процесса.

Ветвь 1.1: *V.atypica* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,2105

Обоснование: Выделение *V.atypica* является ключевым маркером, оказывающим значительное влияние на классификацию. Отсутствие данного микроорганизма в микробиоте пародонтальных карманов связано с меньшей вероятностью риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: *R.dentocariosa* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,1187

Обоснование: Выделение *R.dentocariosa* помогает разделить пациентов по вероятности риска развития периимплантита. Отсутствие данного микроорганизма в микробиоте пародонтальных карманов связано с меньшей вероятностью риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: *A.oris* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,1054

Обоснование: Выделение *A.oris* является дополнительным фактором, влияющим на воспалительный процесс. Отсутствие данного микроорганизма в микробиоте пародонтальных карманов связано с меньшей вероятностью риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1: *T.forsythia* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,0951

Обоснование: *T.forsythia* играет важную роль в воспалительных процессах при пародонтите. При этом следует отметить, что отсутствие данного

микроорганизма в микробиоте пародонтальных карманов связано с меньшей вероятностью риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1: *N.masacaе* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность признака: 0,0784

Обоснование: *N.masacaе* может быть индикатором заболевания. Отсутствие данного микроорганизма в микробиоте пародонтальных карманов связано с меньшей вероятностью риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1: *F.nucleatum* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Обоснование: Отсутствие выделения *F.nucleatum* говорит о низкой вероятности риска развития периимплантита.

Вывод: Класс 1 (низкий риск периимплантита).

Ветвь 1.1.1.1.1.1.2: *F.nucleatum* $> 0,50$ (присутствует)

Обоснование: *F.nucleatum* связан с более выраженной воспалительной реакцией и более высоким риском развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.2.1: *P.gingivalis* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Вывод: Класс 0 (отсутствие периимплантита).

Ветвь 1.1.1.1.1.2.2: *P.gingivalis* $> 0,50$ (присутствует)

Вывод: Класс 1 (наличие периимплантита).

Заключение.

Ключевые бактерии: *A.oris*, *R.mucilaginosa*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

Роль модели Древа Решений: алгоритм помогает прогнозировать риск развития периимплантита в общей выборке пациентов с высокой точностью, учитывая влияние отдельных микроорганизмов.

Значимость признаков: выделение отдельных видов бактерий с высокой важностью (например, *V.atypica* и *R.dentocariosa*) играют ключевую роль в прогнозировании риска развития периимплантита у пациентов общей выборки с хроническим пародонтитом.

Модель может быть использована в клинической практике для оценки риска периимплантита и дальнейших исследований в области цифровых технологий в микробиологии и стоматологии.

4.5.2. Прогнозирование риска в зависимости от выделения комбинаций видов микроорганизмов

Метрики Древа Решений по комбинациям микроорганизмов

Модель машинного обучения *DecisionTreeClassifier* (Дерево Решений) построена на основе 177 пациентов, 59 из которых имеют имплантаты и периимплантит, у 59 периимплантит отсутствует, при этом имплантаты имеются, и у 59 нет имплантатов. В качестве признаков взяты комбинации бактерий, относящиеся к постоянной и добавочной микробиоте: *R.mucilaginosa*, *A.actinomycetemcomitans*, *S.oralis*, *S.cristatus*, *S.anginosus*, *S.australis*, *A.odontolyticus*, *P.gingivalis*, *A.oris*, *F.nucleatum*, *S.epidermidis*, *N.macacae*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.vestibularis*, *S.mitis*, *S.infantis*, *V.atypica*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному исходу. Данные важности первых 10 признаков модели, основанной на комбинациях бактерий постоянной и добавочной микробиоты при пародонтите для прогнозирования риска развития периимплантита указаны в таблице 47.

Таблица 47 – Важность признаков согласно модели, основанной на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Комбинации микроорганизмов	Важность
1	<i>S.anginosus</i> + <i>S.mitis</i> + <i>S.sanguinis</i> + <i>R.mucilaginosa</i>	0,103390
2	<i>S.oralis</i> + <i>S.vestibularis</i> + <i>S.cristatus</i> + <i>P.gingivalis</i>	0,080720
3	<i>N.macacae</i> + <i>V.atypica</i>	0,066649
4	<i>S.mitis</i> + <i>F.nucleatum</i> + <i>P.gingivalis</i>	0,063803
5	<i>R.mucilaginosa</i> + <i>S.cristatus</i> + <i>A.actinomycetemcomitans</i>	0,059033
6	<i>S.anginosus</i> + <i>S.oralis</i> + <i>N.macacae</i>	0,048398

№	Комбинации микроорганизмов	Важность
7	<i>S.anginosus</i> + <i>S.oralis</i> + <i>S.vestibularis</i> + <i>R.dentocariosa</i>	0,048398
8	<i>S.mitis</i> + <i>N.macacae</i> + <i>A.actinomycescomitans</i> + <i>P.gingivalis</i>	0,043558
9	<i>R.mucilaginosa</i> + <i>P.gingivalis</i>	0,043030
10	<i>A.oris</i> + <i>N.macacae</i> + <i>R.mucilaginosa</i>	0,042300

Показатели метрик модели машинного обучения, основанной на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита, даны в таблице 48.

Таблица 48 – Метрики Древа Решений, основанного на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,6389 (64,0%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,6148 (61,48%)	
ROC–AUC	0,64	
Достоверность, точность (Precision)	0,80	0,44
Чувствительность, полнота (Recall)	0,64	0,64
Специфичность (Specificity)	64,0%	63,64%
Согласованность (F1–score)	0,71	0,52

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам риска развития периимплантита и его отсутствию. Схемы полученных Деревьев представлены на рисунках 80 и 81.

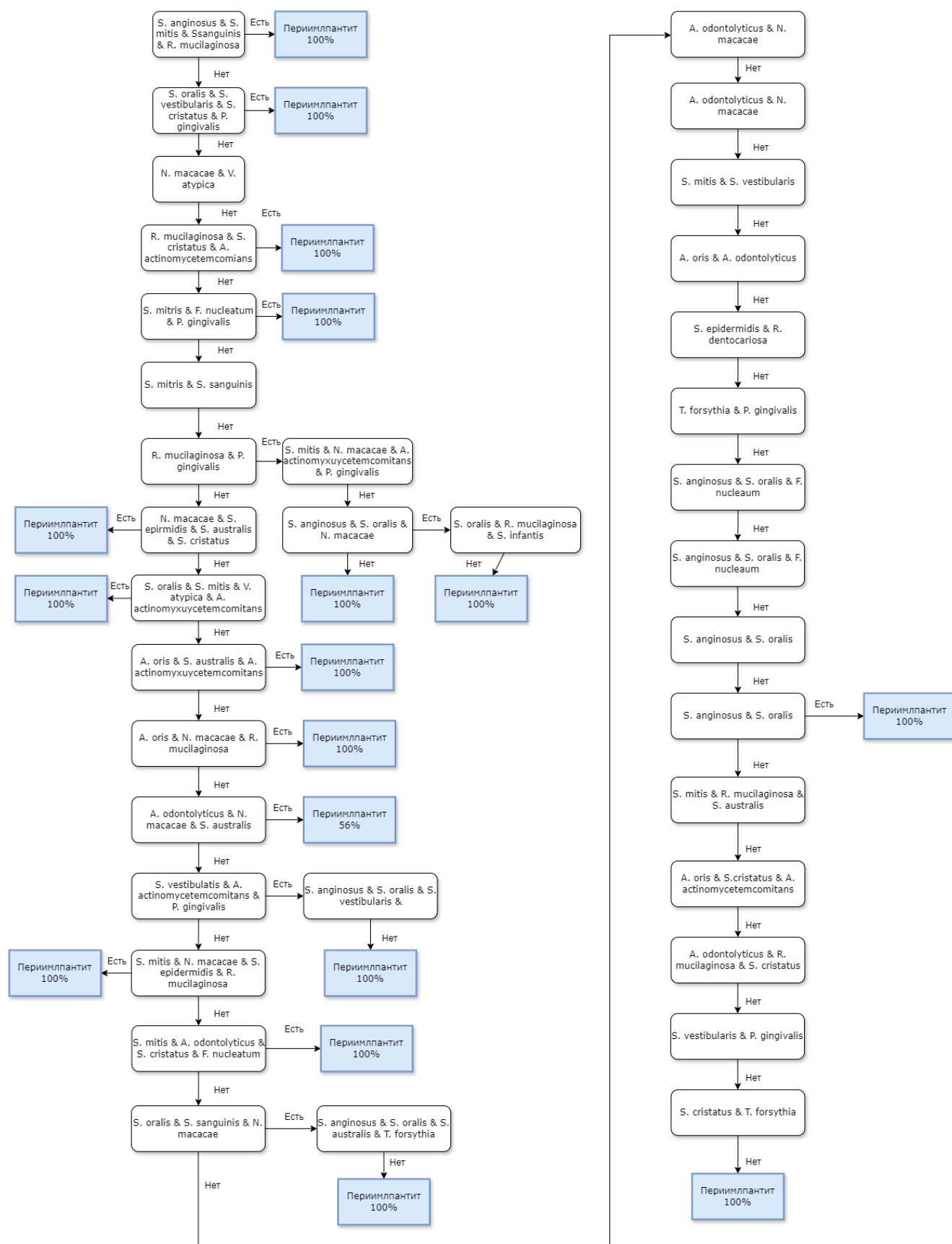


Рисунок 80 – Дерево Решений, основанное на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

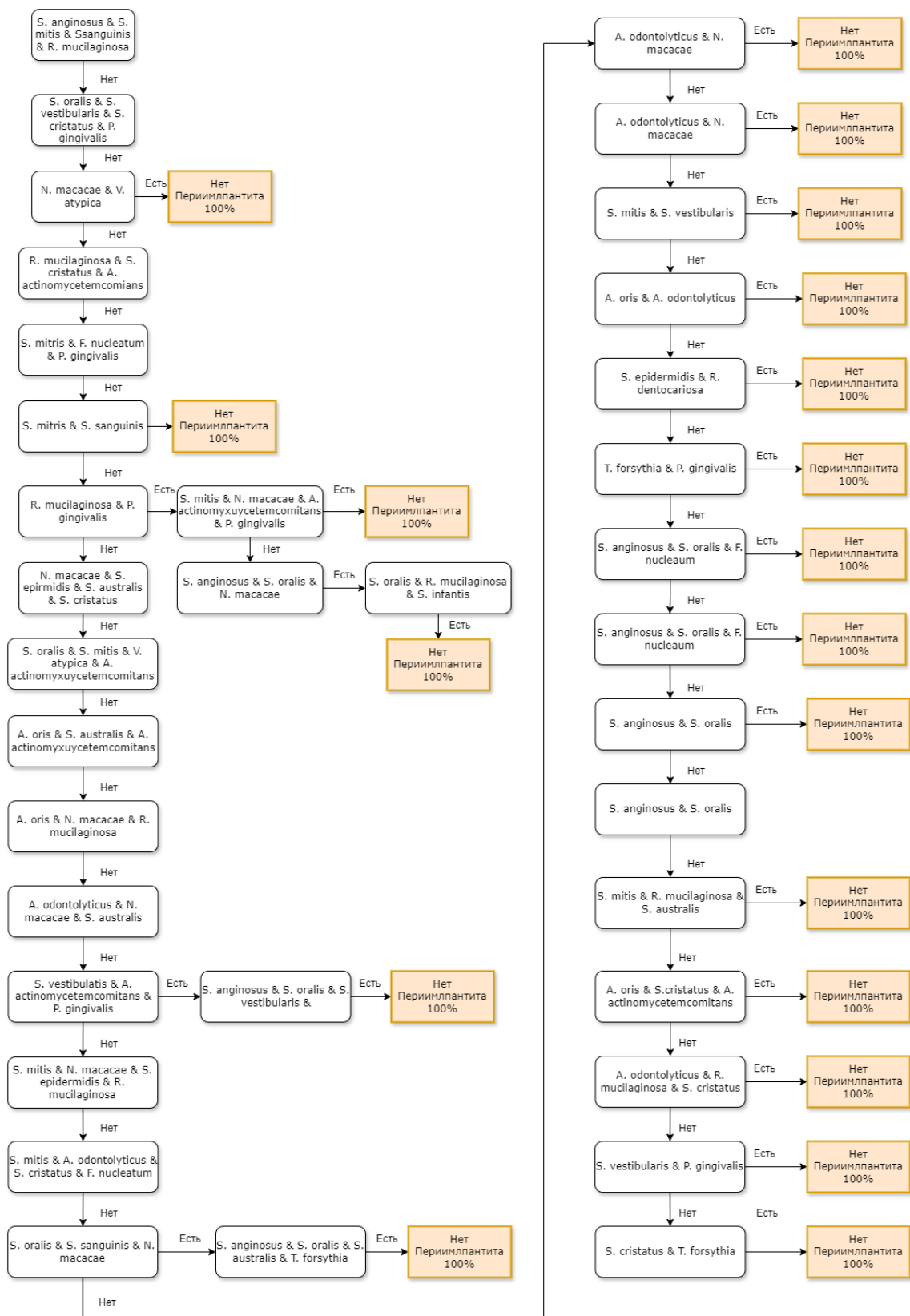


Рисунок 81 – Дерево Решений, основанное на комбинациях микроорганизмов для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры Дерева Решений в прогнозировании риска развития периимплантита по комбинациям микроорганизмов

Ветвь 1: *S.anginosus* + *S.mitis* + *S.sanguinis* + *R.mucilaginosa* $\leq 0,50$
(отсутствует)

Статистика: Важность: 0,103390

Обоснование: Данная комбинация микроорганизмов представляет собой важную часть нормальной микробиоты ротовой полости. Их отсутствие может указывать на дисбиотические изменения, повышая вероятность риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1: *S.oralis* + *S.vestibularis* + *S.cristatus* + *P.gingivalis* $\leq 0,50$
(отсутствует)

Статистика: Важность: 0,080720

Обоснование: Выделение данной комбинации микроорганизмов достоверно повышает риск развития перимплантита.

Ветвь 1.1.1: *N.macacae* + *V.atypica* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,066649

Обоснование: *N.macacae* и *V.atypica* играют роль в поддержании баланса в полости рта. Их отсутствие может указывать на нарушение стабильности микробиоты и повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: *R.mucilaginosa* + *S.cristatus* + *A. actinomycetemcomitans* $\leq 0,50$
(отсутствует)

Статистика: Важность: 0,059033

Обоснование: Данная комбинация характеризуется снижением вероятности риска развития периимплантита несмотря на то, что среди описываемых микроорганизмов есть представители пародонтопатогенов.

Ветвь 1.1.1.1.1: *S.mitis* + *F.nucleatum* + *P.gingivalis* $\leq 0,50$ (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,063803

Обоснование: *F.nucleatum* и *P.gingivalis* являются маркерами воспалительных процессов и повышают вероятность риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1: *S.mitis* + *S.sanguinis* $\leq$ 0,50 (отсутствует)

Обоснование: Эти бактерии участвуют в колонизационной резистентности. Их отсутствие указывает на снижение защитных механизмов и повышение риска развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1: *R.mucilaginosa* + *P.gingivalis* $\leq$ 0,50 (отсутствует)

Статистика: Важность: 0,043030

Обоснование: *P.gingivalis* является патогенным микроорганизмом, участвующим в развитии пародонтита. Комбинация с представителем условно-патогенной микробиоты полости рта повышает риск развития периимплантита.

Глубина ветвления продолжается с уточнением влияния отдельных бактериальных сочетаний.

Ветвь 2: *S.anginosus* + *S.mitis* + *S.sanguinis* + *R.mucilaginosa* $>$ 0,50 (присутствует)

Обоснование: Присутствие этих бактерий указывает на сохранение нормальной микробиоты и снижает вероятность воспалительных процессов, и, как следствие, риск развития периимплантита в случае выделения данной комбинации микроорганизмов.

Ветвь 2.1: *S.oralis* + *S.vestibularis* + *S.cristatus* + *P.gingivalis* $>$ 0,50 (присутствует)

Вывод: Указывает на возможное воспаление, так как *P.gingivalis* является ключевым патогеном и в ассоциации с отдельными видами стрептококков повышает вероятность риска развития периимплантита.

Заключение

Ключевые признаки: *S.mitis*, *R.mucilaginosa*, *N.macacae*, *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis*.

Алгоритм эффективно разделяет группы с разной степенью риска, позволяя оценить микробиологические факторы, влияющие на развитие периимплантита.

Данное исследование подтверждает эффективность Древа Решений в прогнозировании риска развития периимплантита и может служить основой для

дальнейших исследований в области цифровых технологий в микробиологии и стоматологии.

4.6. Прогнозирование риска развития периимплантита в общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от клинической картины и микробиоты

Метрики Дерева Решений по комбинациям «симптом + микроорганизм»

Модель машинного обучения *Decision Tree Classifier* (Дерево Решений) построена на основе 177 пациентов, 59 из которых имеют имплантаты и периимплантит, у 59 периимплантит отсутствует, при этом имплантаты имеются, и у 59 нет имплантатов. В качестве признаков взяты комбинации симптомов пародонтита и отдельно выделенных бактерий, относящихся к постоянной и добавочной микробиоте: "Гиперемия, отек, цианоз десны" (ГОЦД), "Экссудат", "Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов" (ГДОШКЗ), "Мукозит", "Фуркационный дефект альвеолярной кости (Вовлечение фуркаций)" (ФДАК), "Нависающие края коронок и реставраций" (НККР), "Смещение зубов, патологическая миграция зубов" (СЗПМЗ), "Эндопародонтальные поражения" (ЭП), "Аномалии прикрепления мягких тканей" (АПМТ), "Неудовлетворительная гигиена полости рта" (НГПР), "Неприятный запах изо рта" (Запах), *R.mucilaginosa*, *A.actinomycetemcomitans*, *S.oralis*, *S.cristatus*, *S.anginosus*, *S.australis*, *A.odontolyticus*, *P.gingivalis*, *A.oris*, *F.nucleatum*, *S.epidermidis*, *N.macacae*, *S.sanguinis*, *N.flavescens*, *S.vestibularis*, *S.mitis*, *S.infantis*, *V.atypica*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

В процессе обучения модель выявляет значимость признаков, которые позволяют приходить к определенному решению. Данные важности признаков модели, основанной на комбинациях клинических признаков и бактерий пародонтита для прогнозирования риска развития периимплантита, указаны в таблице 49.

Таблица 49 – важность признаков согласно модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита и бактерий для прогнозирования риска развития периимплантита

№	Симптом + Микроорганизм	Важность
1	ГДОШКЗ + <i>R.mucilaginosa</i>	0,126183
2	Экссудат + <i>S.mitis</i>	0,112531
3	СЗПМЗ + <i>A.odontolyticus</i>	0,070554
4	СЗПМЗ + <i>R.dentocariosa</i>	0,060108
5	Запах + <i>P.gingivalis</i>	0,056522
6	Мукозит + <i>S.australis</i>	0,055057
7	Запах + <i>A.odontolyticus</i>	0,047511
8	АПМТ + <i>F.nucleatum</i>	0,042641
9	НККР + <i>A.actinomycescomitans</i>	0,042115
10	СЗПМЗ + <i>S.mitis</i>	0,033609

Показатели метрик модели машинного обучения, основанной на комбинациях клинических признаков и бактерий для прогнозирования риска развития периимплантита, даны в таблице 50.

Таблица 50 – Метрики Древа Решений, основанного на комбинациях клинических признаков пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

Метрика	Класс 0	Класс 1
Общая корректность (Accuracy)	0,75 (75,0%)	
Общий F1–score (F1–score overall)	0,7243 (72,43%)	
ROC–AUC	0,74	
Достоверность, точность (Precision)	0,86	0,57
Чувствительность, полнота (Recall)	0,76	0,73
Специфичность (Specificity)	76,0%	72,73%

Метрика	Класс 0	Класс 1
Согласованность (F1–score)	0,81	0,64

Метрикой для оценки качества бинарной классификации модели является ROC-AUC (площадь под кривой). График ROC-AUC представлен на рисунке 82.

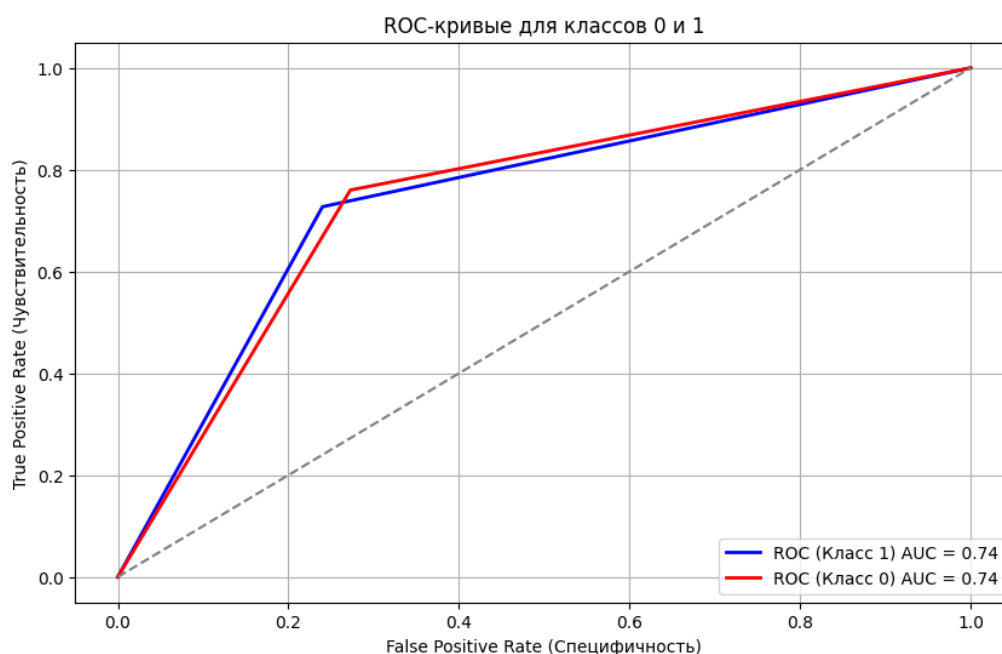


Рисунок 82 – ROC-AUC модели, основанной на комбинациях клинических признаков пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

После обучения данной модели были построены Деревья Решений, ведущие к исходам наличия риска развития периимплантита и его отсутствию. Схемы полученных Деревьев представлены на рисунках 83 и 84. Проценты, представленные в исходах Деревьев Решений, означают долю пациентов, у которых прослеживается данный путь в Дереве Решений. Если исход риска развития периимплантита составляет 100%, значит, что у всех пациентов, следующих по определенным ветвям Древа Решений, был выявлен периимплантит на этапе обучения модели.

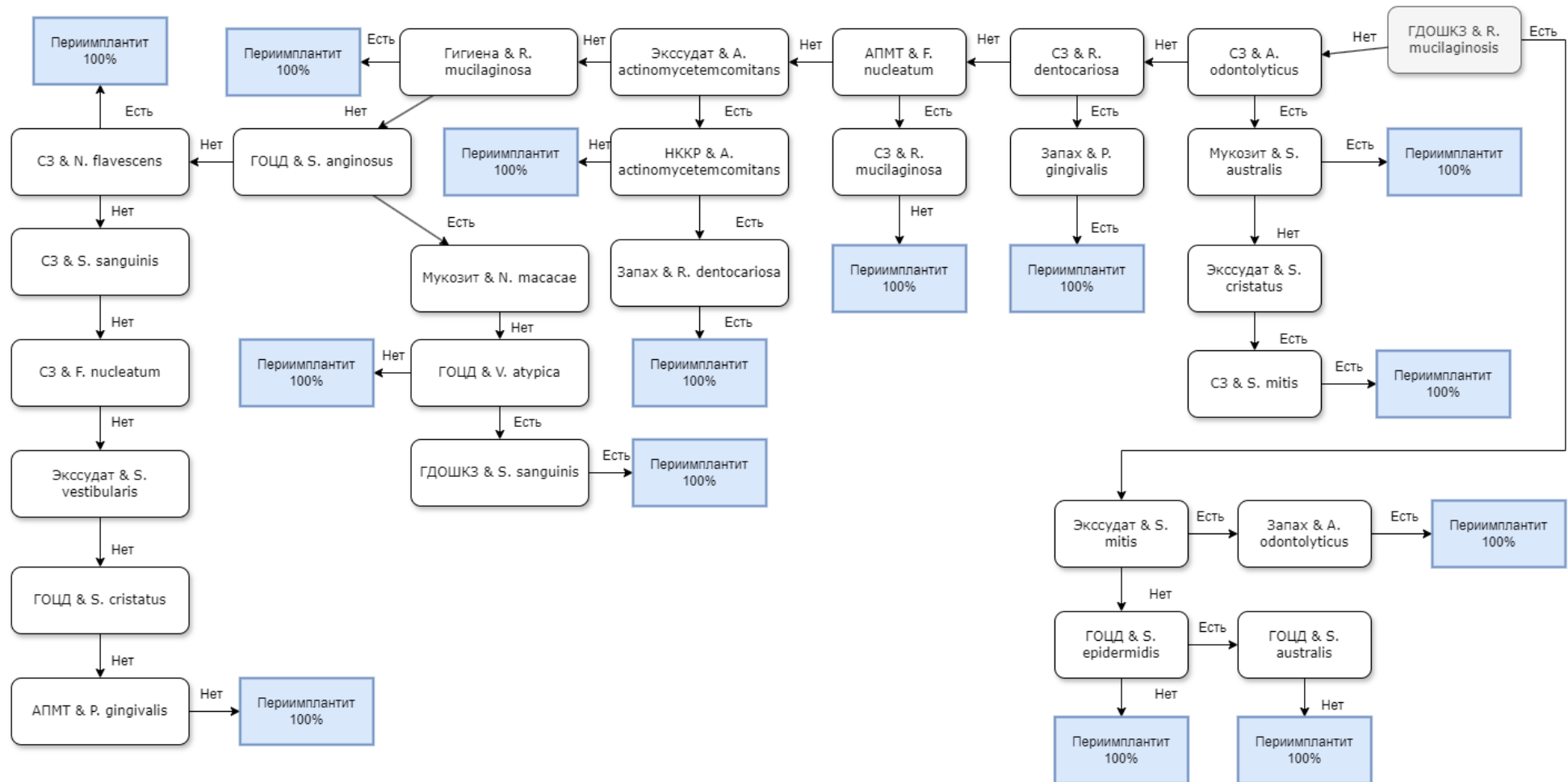


Рисунок 83 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаков и выделенных микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

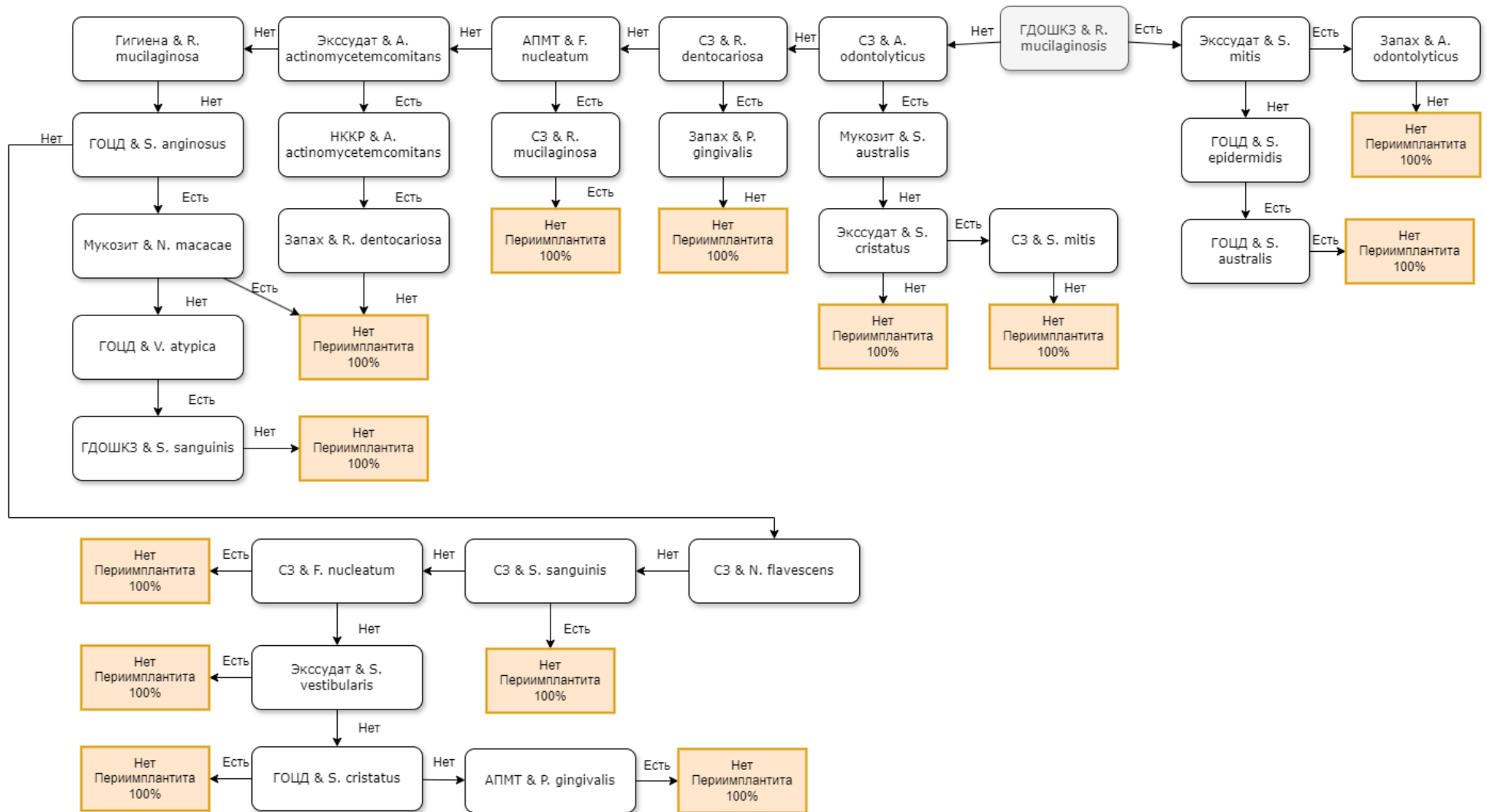


Рисунок 84 – Дерево Решений, основанное на комбинациях клинических признаков и выделенных микроорганизмов для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита

Обоснование структуры Дерева Решений по клиническим признакам пародонтита и микроорганизмов для прогнозирования риска развития периимплантита

Ветвь 1: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.mucilaginosa* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,126183

Обоснование: Определяет группу пациентов с гиперестезией и возможной бактериальной ассоциацией, что может быть индикатором воспалительных процессов и, следовательно, повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1: Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *A. odontolyticus* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,070554

Обоснование: Связь миграции зубов и специфических бактерий помогает выявить ранние признаки патологии, наличие данной комбинации повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1: Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,060108

Обоснование: Наличие данной комбинации повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1: Аномалии прикрепления мягких тканей + *F.nucleatum* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,047511

Обоснование: Учитывает влияние аномалий прикрепления мягких тканей и патогенной микробиоты на состояние зубов, наличие данной комбинации повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1: Экссудат + *A.actinomycetemcomitans* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,037903

Обоснование: Воспалительный процесс в сочетании с этим патогеном может быть индикатором деструктивных изменений, и, следовательно, повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1: Неудовлетворительная гигиена полости рта + *R.mucilaginosa* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,033165

Обоснование: Гигиенические факторы играют важную роль в прогрессировании заболевания, неудовлетворительная гигиена повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + *S.anginosus* ≤ 0.50

Статистика: Важность: 0,030709

Обоснование: Наличие данной комбинации повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 1.1.1.1.1.1.1.1: Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *N.flavescens* $\leq 0,50$

Обоснование: Связь выделения микроорганизмов с миграцией зубов может указывать на патогенные процессы и, следовательно, наличие данной комбинации повышает риск развития периимплантита.

Дополнительные ветви продолжают аналогичный логический разбор, с учетом прогрессирования признаков и увеличения вероятности заболевания.

Ветвь 2: Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.mucilaginosa* $> 0,50$

Статистика: Важность: 0,126183

Обоснование: Гиперестезия и наличие бактерии может свидетельствовать о риске воспалительного процесса и, следовательно, повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 2.1: Экссудат + *S.mitis* $\leq 0,50$

Статистика: Важность: 0,026425

Обоснование: Воспаление с вовлечением стрептококковой микробиоты указывает на развитие патологического процесса и, следовательно, повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 2.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + *S.epidermidis* $\leq 0,50$

Обоснование: У пациентов с гиперемией и наличием бактерии может свидетельствовать о развитии воспалительного процесса и, следовательно, повышает риск развития периимплантита.

Ветвь 2.1.1.1: Гиперемия, отек, цианоз десны + *S.australis* ≤ 0.50

Обоснование: У пациентов с гиперемией и наличием бактерии может свидетельствовать о развитии воспалительного процесса и, следовательно, повышает риск развития периимплантита.

Дальнейшие разветвления продолжают анализ зависимости признаков, уточняя клинические состояния и влияющие факторы.

Заключение

Наиболее значимые признаки, влияющие на классификацию периимплантита:

Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.mucilaginosa* (важность: 0,126)

Экссудат + *S.mitis* (важность: 0,113)

Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *A.odontolyticus* (важность: 0,071)

Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa* (важность: 0,060)

Эти признаки оказывают наибольшее влияние на прогнозирование развития периимплантита.

Данное исследование подтверждает эффективность Древа Решений в прогнозировании риска развития периимплантита и может служить основой для дальнейших исследований в области цифровых технологий в стоматологии.

Резюме

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.

Для групп пациентов с наличием имплантатов выявлены наиболее важные клинические признаки: гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; аномалии прикрепления мягких тканей; гиперемия, отек, цианоз десны.

Наиболее важными микроорганизмами с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов данных групп оказались *V.atypica*, *R.dentocariosa*, *S.sanguinis*, *S.anginosus*, *T.forsythia*.

Наиболее важными комбинациями симптомов и выделенных микроорганизмов с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов групп с наличием имплантатов оказались комбинации гиперестезии дентина обнаженных шеек и корней зубов со следующими бактериями: *S.oralis*, *S.anginosus*, *R.mucilaginosa*, *P.gingivalis*, *N.macacae*.

Для пациентов из общей выборки среди клинических признаков наибольшую значимость для диагностики периимплантита показали гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; неприятный запах изо рта.

Среди бактериальных факторов наиболее важными оказались *A.oris*, *R.mucilaginosa*, *T.forsythia*, *R.dentocariosa*.

Среди комбинаций симптомов и бактерий наиболее важными оказались ГДОШКЗ + *R.mucilaginosa*, Экссудат + *S.mitis*, СЗПМЗ + *A.odontolyticus*, СЗПМЗ + *R.dentocariosa*.

ГЛАВА 5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО МЕТОДА ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ЗУБА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ

5.1. Рамановская спектроскопия в качестве дополнительного метода оценки состояния тканей зуба при хроническом пародонтите

5.1.1. Отработка методики использования Рамановской спектроскопии для исследования органического и минерального состава твердых тканей зуба на примере эмали

Объектом исследования выступила эмаль 56 удаленных зубов, разделенных на две группы:

1 группа (28 зубов) — зубы, удаленные по ортодонтическим показаниям у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями без признаков пародонтита;

2 группа (28 зубов) — зубы, удаленные у пациентов с диагнозом «хронический пародонтит» вследствие осложнений данного заболевания.

Все образцы предварительно очищали от мягких и твердых зубных отложений, последовательно обрабатывали 3% раствором гипохлорита натрия и 3% перекисью водорода, после чего распиливали на две части алмазным бором с водяным охлаждением.

Исследование проводили на поверхности зубной эмали, анализируя её структуру в семи анатомических областях каждого образца.

Результаты исследований

На рисунке 85 приведены характерные усредненные нормированные спектры комбинационного рассеяния эмали зубов с диагнозом пародонтит (красная линия) и эмали зубов с интактным пародонтом (синяя линия).

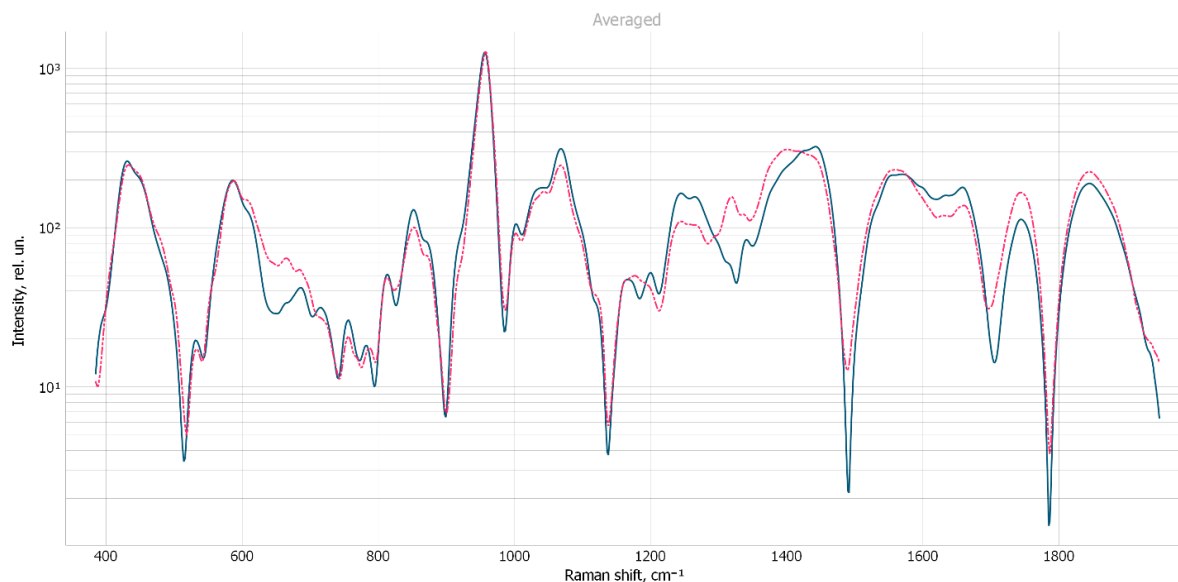


Рисунок 85 – Усредненные Рамановские спектры, нормированные на среднее значение интенсивности, исследуемых образцов. Синий – 1 группа сравнения, красный – 2 группа сравнения. Интенсивность в безразмерных относительных единицах в зависимости от Рамановского сдвига в см^{-1}

Анализ спектров эмали зубов с интактным пародонтом и тканей зубов при пародонтите показывает, что основные спектральные различия тканей зубов при пародонтите проявляются в изменении амплитуды интенсивности линий органической составляющей 852 см^{-1} , 873 см^{-1} (кольца гидроксипролина и пролина, составляющие коллаген дентина), 1664 см^{-1} (Амид I), 1242 см^{-1} (Амид III) и 1446 см^{-1} (белки и липиды), а также в изменении амплитуды интенсивности линии минеральной составляющей зуба 956 см^{-1} (симметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)). Спектральные изменения, связанные с изменением органических компонентов зубов, обусловлены структурными изменениями коллагена, входящего в состав эмали.

На рисунке 86 представлены результаты LDA сравнения. Проанализированы 28 спектров эмали зубов с пародонтитом и 28 Рамановских спектров эмали интактных зубов. Дискриминантная функция LD-1 описывает дисперсию на 100%. Положительные значения LD-1 характерны для спектров КР, полученных для образцов эмали интактных зубов (среднее значение LD-1 группы равно 1,95,

стандартное отклонение = 0,912), и наоборот отрицательные – группы образцов эмали зубов при пародонтите (среднее значение LD-1 группы равно -1,25, СКО = 1,052). Области групп имеют незначительное пересечение в интервале LD-1 = {-0,25; 2,25}.

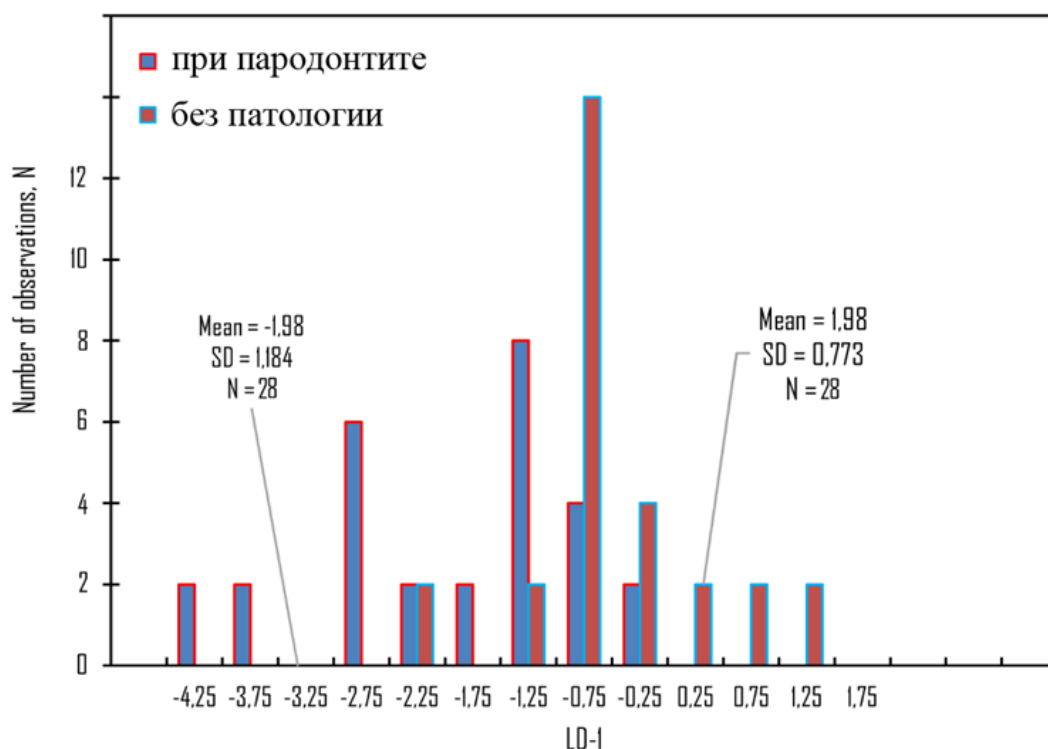


Рисунок 86 – Графики значений линейной дискриминантной функции для образцов: 1– эмаль зубов при пародонтите; 2– эмаль интактных зубов. Число наблюдений N в зависимости от диапазона значений линейной дискриминантной функции LD-1

Далее на рисунке 87 представлены коэффициенты матрицы факторной структуры, являющиеся корреляциями между переменными в модели и дискриминирующей функцией. В анализе эти коэффициенты корреляции рассмотрены как факторные нагрузки переменных на каждую дискриминантную функцию.

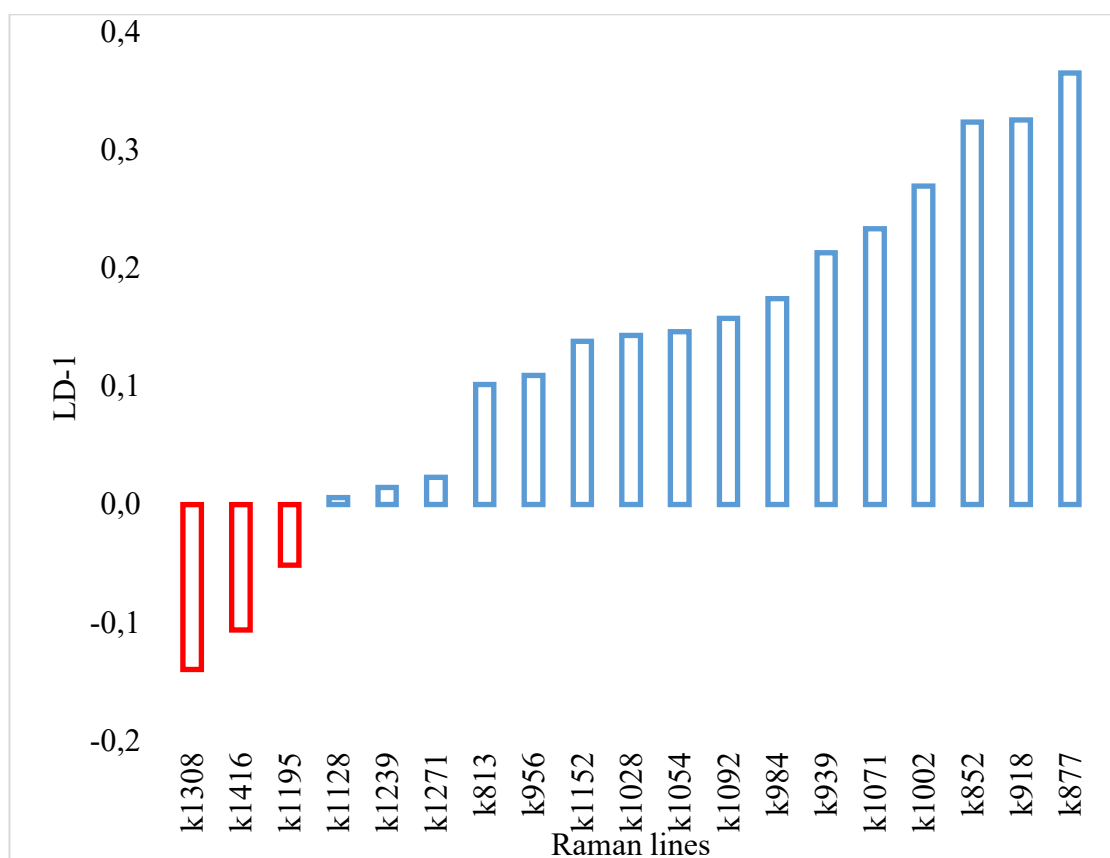


Рисунок 87 – Значения коэффициентов факторной структуры для образцов эмали зубов: красный – без патологии, синий цвет – с пародонтитом. Значения коэффициентов факторной структуры для коэффициентов для разных значений Рамановского сдвига

То есть, чем выше абсолютное значение LD-1 для переменной, тем в большей степени она определяет различие между группами образцов в полученной модели дискриминантного анализа. Например, значения введенных коэффициентов k877, k918, k1002, k1071, k956, k1054, k1092 выше в группе образцов эмали с пародонтитом, что указывает на увеличение относительной интенсивности соответствующих линий при пародонтите.

При пародонтите в эмали зубов происходит увеличение относительной интенсивности линий гидроксиапатита 956 (симметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), ~1046 (асимметричные валентные колебания связи P-O 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)) по сравнению с эмалью intactных зубов без патологии, что может быть связано с нарушением водно-минерального обмена в тканях зубов при пародонтите и, в свою очередь, приводит к интенсивному замещению гидроксид-иона OH^- в структуре апатита ионами CO_3^{2-} . Также при пародонтите в эмали наблюдается снижение относительной интенсивности линий: ~ 1742 (фосфолипиды), ~ 1556 (Амид II: параллельная/антипараллельная β -складчатая структура), $1200\text{--}1300$ (Амид III), ~ 1418 и $\sim 1446 \text{ см}^{-1}$ (ножничные CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках) по сравнению с intactными зубами. Данный эффект может быть вызван дегидратацией пептидных групп амидов, которые чувствительны к структурным изменениям в молекулах коллагена.

Таким образом, методом Рамановской спектроскопии выявлены различия спектральных значений минерального и органического состава эмали зубов при хроническом пародонтите и эмали intactных зубов.

Установленные спектральные особенности изменения эмали при пародонтите связаны с нарушением водно-минерального обмена в тканях зубов (интенсивное замещение гидроксид-иона OH^- в структуре апатита ионами CO_3^{2-}) и нарушении синтеза коллагена.

Показано, что Рамановскую спектроскопию можно использовать для качественной оценки изменений минерального и органического состава эмали при диагностике пародонтита.

Полученные результаты могут являться предпосылкой для использования Рамановской спектроскопии в стоматологической практике, что позволит верифицировать пациентов с диагнозом пародонтит при сложной дифференциальной диагностике с другими заболеваниями.

5.1.2. Исследование органического и минерального состава твердых тканей зубов методом Рамановской спектроскопии

В разделе представлены результаты экспериментальных исследований тканей зубов при заболевании пародонтитом с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния (КР). Получены спектральные изменения тканей зубов при пародонтите, что впоследствии может быть использовано для коррекции лечения данного заболевания в стоматологической практике. Разработаны критерии для неинвазивной диагностики пародонтита по изменению спектральных свойств эмали зубов.

Объектами исследования являлись 62 удаленных премоляра пациентов обоего пола, возрастной группы от 25 до 45 лет.

В основную группу исследования включили 35 зубов, удаленных у пациентов с хроническим пародонтитом тяжелой степени, с глубиной пародонтальных карманов более 6 мм и патологической подвижностью II-III степени. На компьютерных томограммах убыль костной ткани вокруг корней удаленных зубов составила более $\frac{1}{2}$ длины корня.

Группу сравнения составили 27 премоляров, удаленных по ортодонтическим показаниям, у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями без признаков пародонтита. Удаление проводили через 7 суток после профессиональной гигиены полости рта.

После удаления зубы обрабатывали 3% раствором гипохлорита натрия, 3% перекисью водорода и с помощью алмазного сепарационного диска с водяным охлаждением производили распил вдоль оси зуба через корневые каналы.

Исследовалась поверхность зубов в 3 различных областях: эмаль (а), дентин (b) в продольных срезах и цемент (с). В каждой исследуемой области снимали по 3 спектра. Образцы разделили на 2 основные группы: I – контрольная группа (рис. 6-I), II – группа с диагнозом пародонтит (рис. 6-II).

На рисунке 88 приведены усредненные спектры тканей интактных зубов и зубов с поражением пародонта в исследованиях *in vitro*.

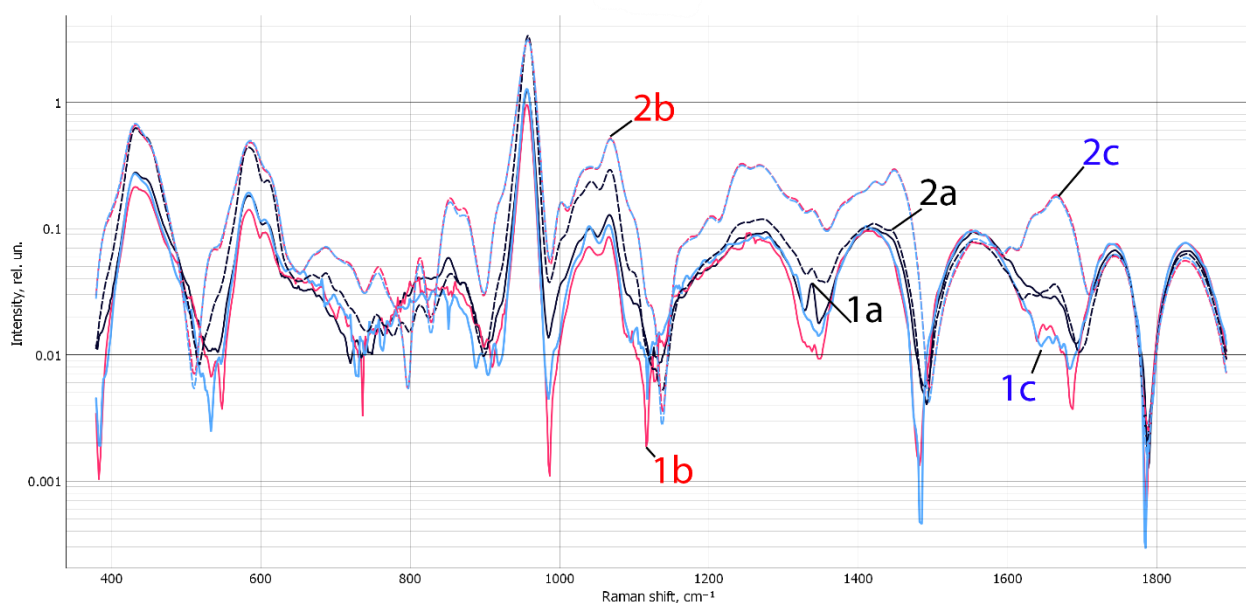


Рисунок 88 – Усредненные спектры КР, нормированные на среднее значение интенсивности, исследуемых *in vitro* 2-х групп образцов: эмаль (а), дентин (b), цемент (с). Интенсивность в безразмерных относительных единицах в зависимости от Рамановского сдвига в см⁻¹

Анализ спектров intactных тканей зубов и тканей зубов при пародонтите показывает, что основные спектральные различия тканей зубов при пародонтите проявляются в изменении амплитуды интенсивности линий органической составляющей 852 см⁻¹, 873 см⁻¹ (кольца гидроксипролина и пролина, составляющие коллаген дентина), 1664 см⁻¹ (Амид I), 1242 (Амид II) и 1446 см⁻¹ (белки и липиды), а также в изменении амплитуды интенсивности линии минеральной составляющей зуба 956 см⁻¹ (симметричные валентные колебания связи Р-О в фосфат-ионе PO₄³⁻ (мода ν₁)).

Детальная обработка исследуемых спектров комбинационного рассеяния проводилась по оригинальной методике с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics.

Анализ взаимосвязи групп по признакам наличия пародонтита и к тканям зуба представлен на рисунке 64. Видно, что большую часть дисперсии между исследуемыми группами образцов (определяющие типы тканей) описывает функция LD-1 (58,5%). Общая выборка составляет 322 спектра комбинационного

рассеяния. Дискриминантная функция LD-2 описывает дисперсию на 29,1 % между исследуемыми группами образцов тканей зубов с пародонтитом и без патологии.

Положительные значения LD-1 в главной степени характерны для спектров КР, полученных для образцов эмали, и наоборот отрицательные – для образцов цемента, дентина и зубного камня. Области групп имеют пересечение, влияющее на процент корректно классифицированных объектов. Функция LD-1 имеет физический смысл различия в спектральном составе между тканями зуба. Положительные значения LD-2 характерны для спектров КР тканей зубов при пародонтите, а отрицательные – для зубов без патологии пародонта.

Из рисунков 89 и 90 видно, что эти различия функция LD-2.

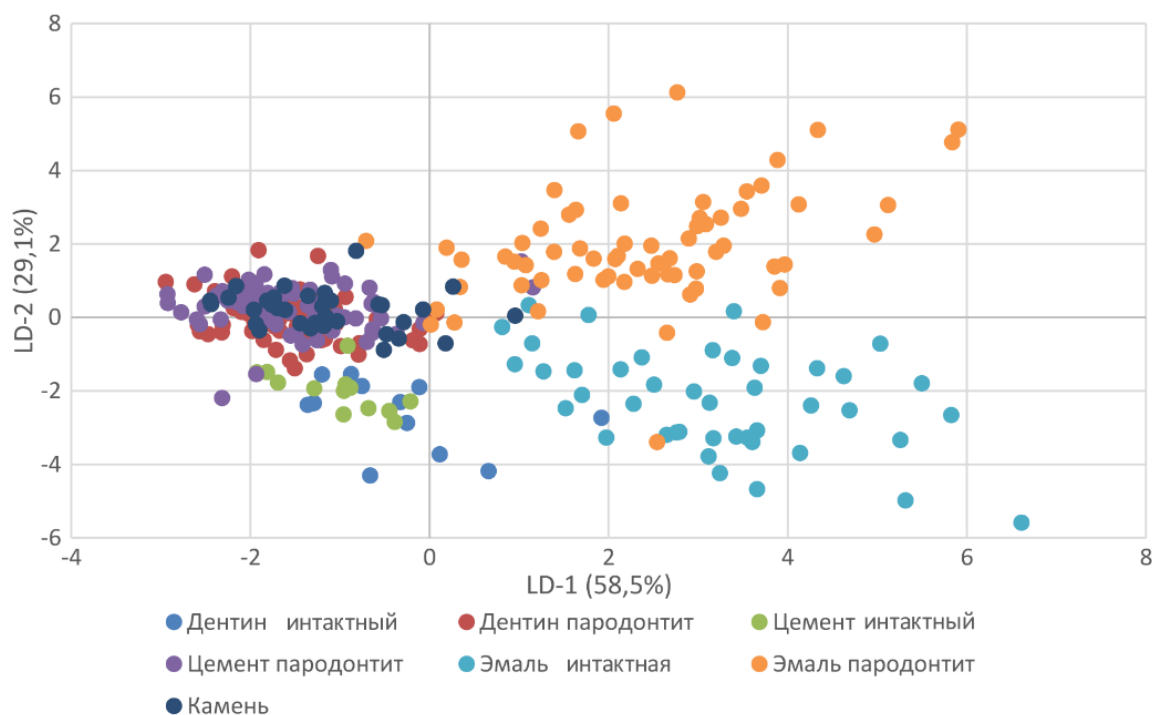


Рисунок 89 – График значений линейных дискриминантных функций для образцов тканей зубов. Значений линейных дискриминантных функций LD-1 и LD-2 для образцов тканей зубов

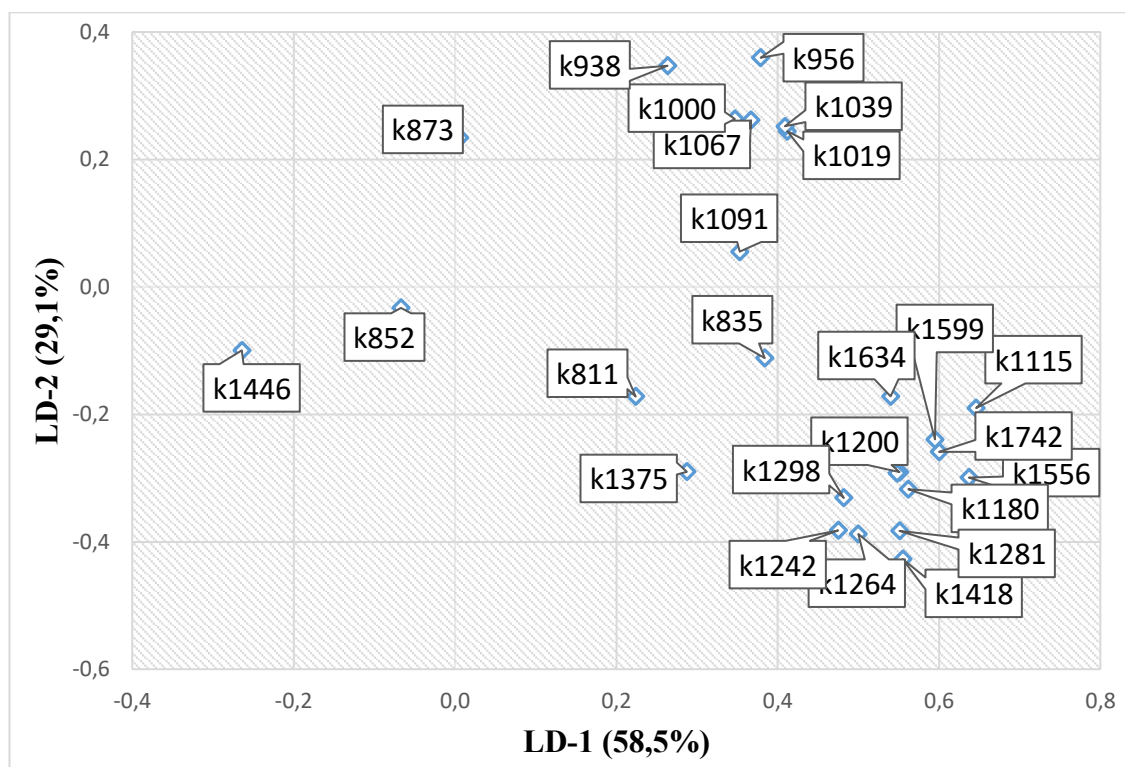


Рисунок 90 – Значения коэффициентов факторной структуры для образцов тканей зубов. Значений линейных дискриминантных функций LD-1 и LD-2 для образцов тканей зубов

Видно, что для тканей зубов: дентина, цемента при пародонтите – характерны более высокие значения относительной интенсивности линий ~1446 (ножничные CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках), ~852 (C-C валентные колебания кольца гидроксипролина) и ~873 см^{-1} (C-C валентные колебания кольца пролина) и 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. На рисунке 91 представлены результаты LDA сравнения эмали intactных зубов (43 спектра) и зубов с поражениями пародонта (67 спектров). Дискриминантная функция LD-1 описывает дисперсию на 100 %. Положительные значения LD-1 характерны для спектров КР, полученных для образцов intactной эмали (среднее значение LD-1 группы равно 1,95, стандартное отклонение = 0,912), и наоборот отрицательные – группы образцов эмали зубов с патологией пародонта. (среднее значение LD-1

группы равно $-1,25$, $СКО = 1,052$). Области групп имеют незначительное пересечение в интервале $LD-1 = \{-0,25; 2,25\}$.

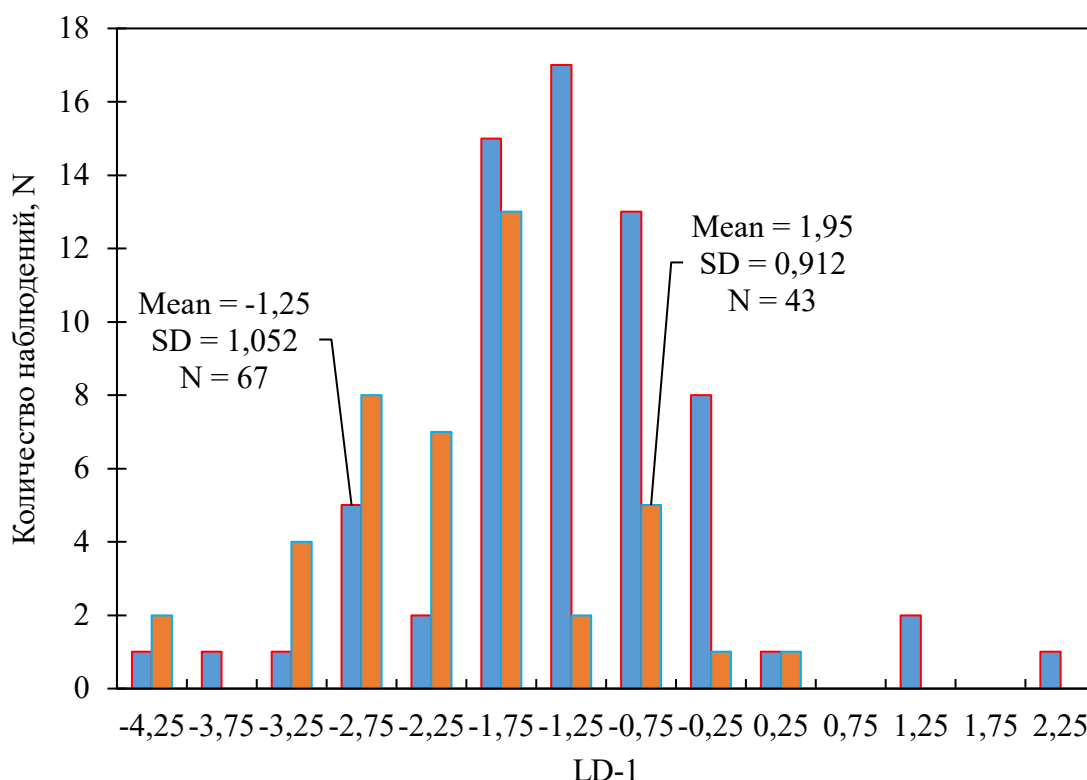


Рисунок 91 – График значений линейной дискриминантной функции для образцов эмали: красная линия – эмаль зубов при пародонтите; синяя линия – эмаль intactных зубов. Число наблюдений N в зависимости от диапазона значений линейной дискриминантной функции LD-1

На рисунке 92 представлены коэффициенты матрицы факторной структуры, являющиеся корреляциями между переменными в модели и дискриминирующей функцией. В анализе эти коэффициенты корреляции рассмотрены как факторные нагрузки переменных на каждую дискриминантную функцию.

Чем выше абсолютное значение LD-1 для переменной, тем в большей степени она определяет различие между группами образцов в полученной модели дискриминантного анализа. Так, например, значения введенных коэффициентов k_{873} , k_{956} , k_{1000} , k_{1039} , k_{1044} , k_{1067} , k_{1091} выше в группе образцов эмали зубов

с пародонтизом, что указывает на увеличение относительной интенсивности соответствующих линий при пародонтизе.

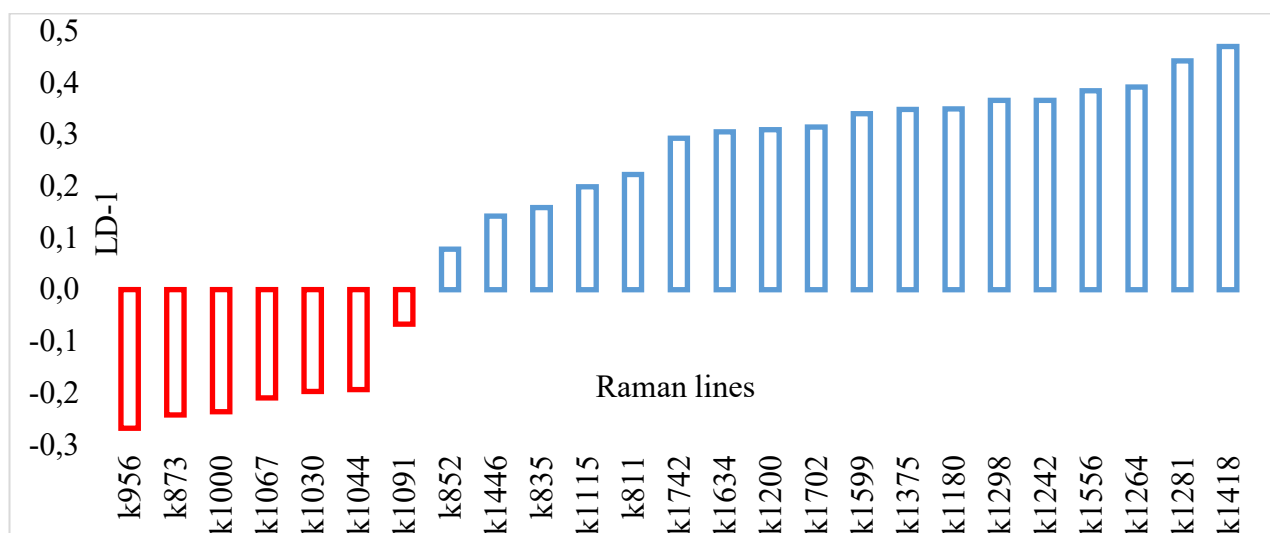


Рисунок 92 – Значения коэффициентов факторной структуры для образцов эмали. Значения коэффициентов факторной структуры для коэффициентов для разных значений Рамановского сдвига

Увеличение относительной интенсивности линий гидроксиапатита 956 (симметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), ~1044 (асимметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_3)), 1067 (валентные колебания связи C-O в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение В-типа)) и 1091 см^{-1} (валентные колебания связи C-O в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение А-типа)) может быть связано с нарушением водно-минерального обмена в тканях зубов при пародонтизе, что приводит к более интенсивному замещению гидроксид-иона OH^- в структуре апатита ионами CO_3^{2-} .

Изменение относительной интенсивности линий 1000 см^{-1} и 1039 см^{-1} , соответствующих колебаниям в молекуле фенилаланина и 873 см^{-1} (C-C валентные колебания кольца пролина), видимо связаны с нарушением синтеза коллагена, что также проявляется при изменениях в костной ткани при остеопорозе.

Также наблюдается снижение в тканях зубов с пародонтизом по сравнению с интактными относительной интенсивности линий: ~1742 (фосфолипиды), ~1556

(Амид II: параллельная/антипараллельная β -складчатая структура), 1200–1300 (Амид III), ~ 1418 и ~ 1446 см^{-1} (ножничные CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках). Данный эффект может быть вызван дегидратацией пептидных групп амидов, которые чувствительны к структурным изменениям в молекулах коллагена.

В результате дискриминантного анализа составлена модель дискриминации эмали интактных зубов и эмали зубов с пародонтитом с учетом характерных изменений относительных интенсивностей линий КР. Количество истинно положительных результатов TP (true-positive) = 64, ложноотрицательных FN (false-negative) = 3. Количество истинно отрицательных результатов TN (true-negative) = 41, ложноположительных FP (false-positive) = 2.

При анализе оцениваются полученные спектры комбинационного рассеяния эмали зубов: если положение максимума линии гидроксиапатита ($955.7 - 958.8$) см^{-1} меньше значения $956,9$ см^{-1} , то состояние эмали соответствует норме. Если положение максимума линии гидроксиапатита ($955.7 - 958.8$) см^{-1} больше $956,9$ см^{-1} , то дополнительно проводится анализ значения амплитуды линии Амида I. Если значение амплитуды линии Амида I 1654 см^{-1} больше значения амплитуды $0,024$, то состояние эмали зубов соответствует диагнозу «Хронический пародонтит».

Данные спектральные проявления обусловлены биохимическими процессами, происходящими в эмали зубов при пародонтите.

На рисунке 93 представлен ROC-анализ разработанного алгоритма для диагностики пародонтита. Дискриминационная адекватность метода характеризуется значением $\text{AUC} = 0,983$, что свидетельствует об отличном качестве диагностического инструмента. Стандартная ошибка SE составила $0,01$, 95% доверительный интервал AUC лежит в пределах $0,963-1$. Оптимальная точка отсечения для представленного алгоритма, определенная согласно условию баланса между чувствительностью и специфичностью соответствовала $0,55$ (рисунок 94). Показатели чувствительности и специфичности диагностической модели в данной точке отсечения составили $95,5\%$ и $95,3\%$ соответственно.

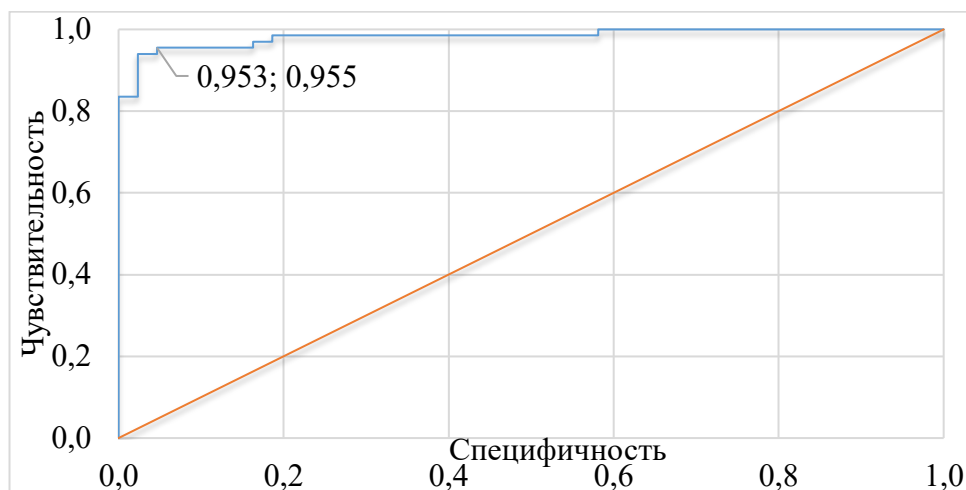


Рисунок 93 – ROC-анализ алгоритма для оценки заболевания пародонтитом методом спектроскопии комбинационного рассеяния. Соотношение коэффициентов правильно выявленных объектов носителей признака (чувствительность) и неправильно выявленных носителей признаков (специфичность) при варьировании порога обнаружения

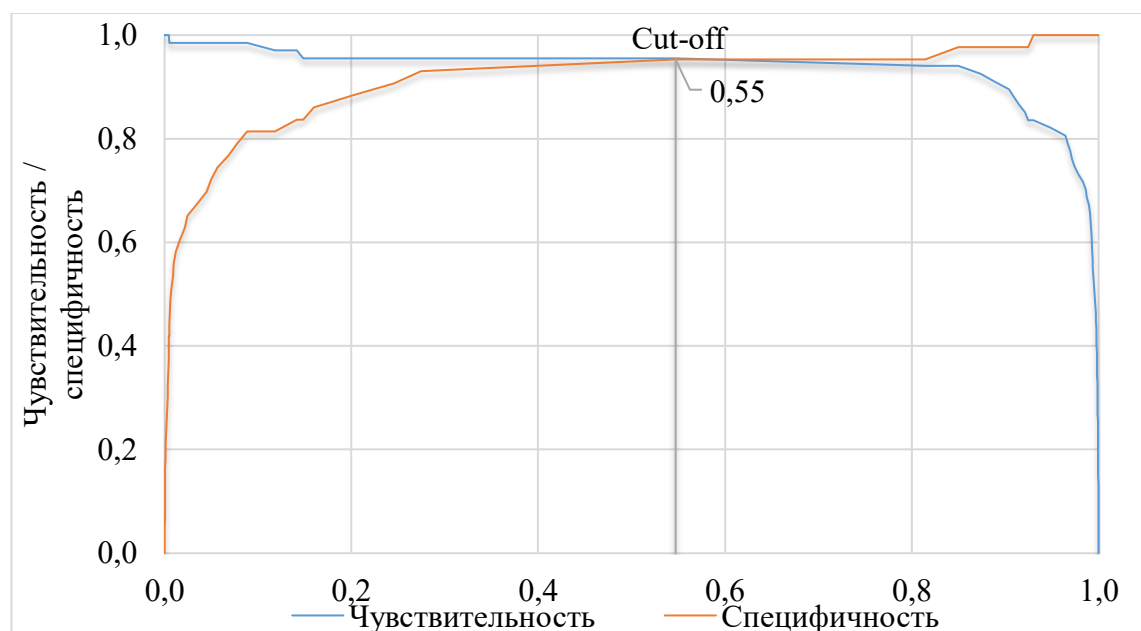


Рисунок 94 – «Точка баланса» между чувствительностью и специфичностью. Соотношение коэффициентов правильно и неправильно выявленных носителей признаков при варьировании порога обнаружения

Таким образом, получение при исследовании спектра эмали, соответствующего значениям спектров эмали при пародонтите, может служить основанием для включения пациента в группу риска по пародонтиту, осуществлять дифференциальную диагностику с другими поражениями твердых тканей зуба, и в конечном итоге повысить качество лечения пациентов с хроническим пародонтитом.

Выявление характерных спектральных изменений в эмали зубов, а также разработанный алгоритм верифицирования эмали с диагнозом пародонтита позволит идентифицировать пациентов с группой риска, осуществлять дифференциальную диагностику с другими патологиями твердых тканей, принимать взвешенные решения по поводу удаления и сохранения зубов. Чувствительность и специфичность разработанного алгоритма составили 95,5% и 95,3% соответственно.

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

5.1.3. Оценка возможности диагностики хронического пародонтита по органическому и минеральному составу окружающей костной ткани

Представлены результаты исследований костной ткани при пародонтите и в норме. В качестве метода оценки влияния пародонтита на костную ткань зубов был использован метод спектроскопии комбинационного рассеяния. Был проведен хемометрический анализ спектров комбинационного рассеяния костной ткани в норме и при пародонтите. Установлены спектральные критерии костной ткани зубов при пародонтите. Выявлено, что при пародонтите в костной ткани происходят спектральные сдвиги в органическом матриксе и изменения спектров КР минеральной составляющей, что является следствием резорбции костной ткани при данном заболевании.

В качестве объектов исследований использована костная ткань пациентов обоего пола возрастной группы от 40 до 62 лет с диагнозом хронический пародонтит.

Образцы были разделены на две группы: 1 группа – костная ткань, полученная в зоне удаленных зубов во время дентальной имплантации через 12-16 недель после удаления. (26 образцов) и 2 группа – костная ткань, полученная в области зубов с хроническим пародонтитом. (40 образцов).

В данной области было снято 138 спектров (с последующим усреднением) в различных точках костной ткани в норме и при пародонтите.

На рисунке 95 предоставлены усредненные спектры КР костной ткани в норме и при пародонтите.

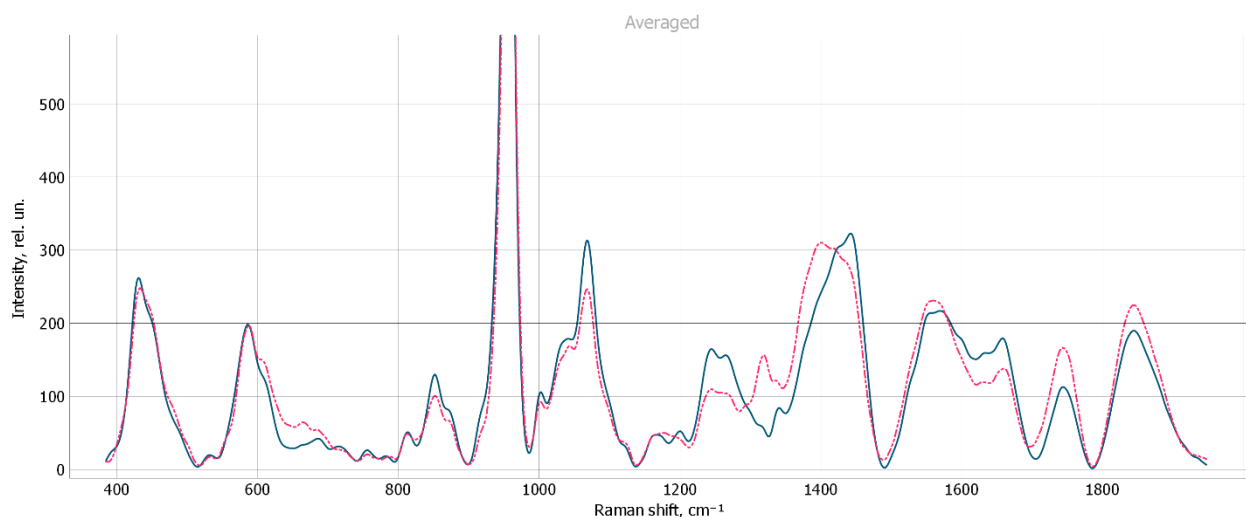


Рисунок 95 – Сравнение спектров КР костной ткани: Синий – в норме, красный – при пародонтите. Интенсивность в безразмерных относительных единицах в зависимости от Рамановского сдвига в см^{-1}

Из рисунка видно, что при пародонтите наблюдаются спектральные изменения, связанные с изменением относительной интенсивности линий 850 см^{-1} (кольца гидроксипролина), 956 см^{-1} (симметричные валентные колебания связи Р-О в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), 1069 см^{-1} (валентные колебания связи С-О в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение В-типа)), 1172 см^{-1} (деформационные

колебания связи тирозина и фенилаланина (белков)), 1242-1270 см^{-1} (Амид III), 1315 см^{-1} (Амид III (α -структура)), 1385-1441 см^{-1} (ножничные CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках), 1555 см^{-1} (N-H связи в Амиде II), 1665 см^{-1} (Амид I), 1745 см^{-1} (фосфолипиды).

Данные спектральные изменения связаны с резорбцией костной ткани и разрушением органической матрицы. Заметный сдвиг КР органической составляющей при пародонтите на линиях 1315 см^{-1} и 1385 см^{-1} обусловлен разрушением органической матрицы при пародонтите.

На рисунке 96 показаны результаты сравнения LDA двух групп образцов. Группа 1 (синий) принадлежит образцам костной ткани в норме, группа 2 (красный) костной ткани при пародонтите. Площади групп имеют пересечения. Были проанализированы различные комбинации параметров и выделено 11 линий.

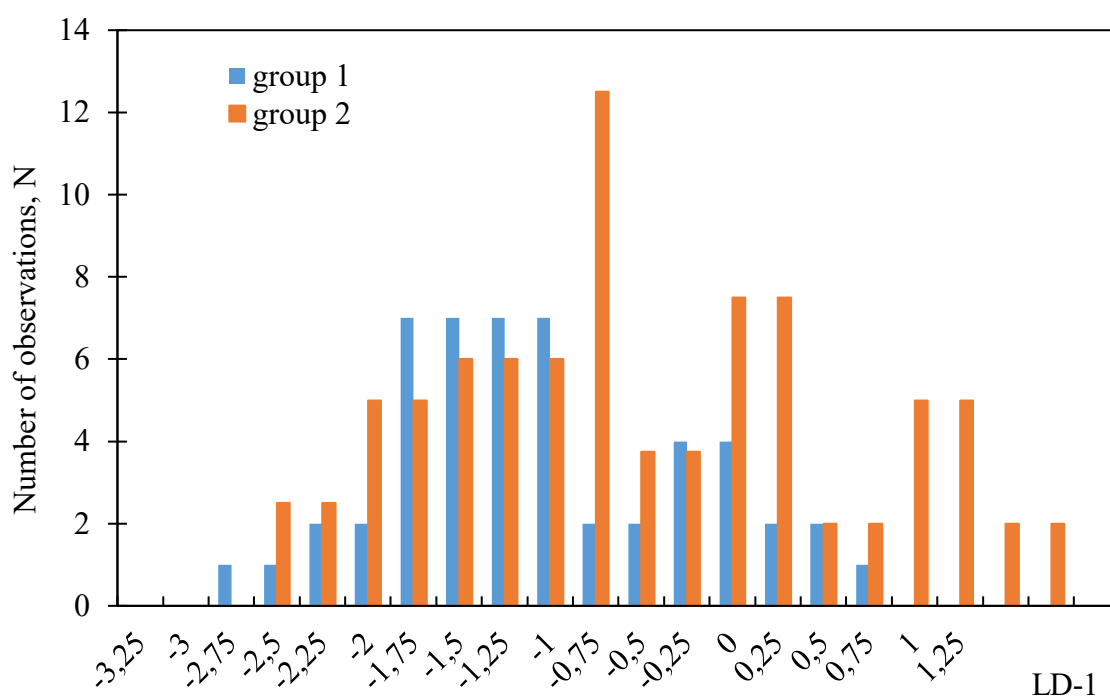


Рисунок 96 – График значений линейной дискриминантной функции. Число наблюдений N в зависимости от диапазона значений линейной дискриминантной функции LD-1

На рисунке 97 приведен график вклада весовых коэффициентов в LD-1. По данному графику видно, что основные изменения наблюдаются на линиях 850 см^{-1}

(колебания кольца гидроксипролина), 956 см^{-1} (симметричные валентные колебания связи Р-О в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), 1069 см^{-1} (валентные колебания связи С-О в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение В-типа)), 1172 см^{-1} (деформационные колебания связи тирозина и фенилаланина (белков)), 1315 см^{-1} (Амид III (α -структура)), $1385\text{-}1444\text{ см}^{-1}$ (ножничные CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках), 1555 см^{-1} (N-H связи в Амиде II), 1665 см^{-1} (Амид I), 1745 см^{-1} (фосфолипиды), которые соответствуют минеральной и органической составляющей.

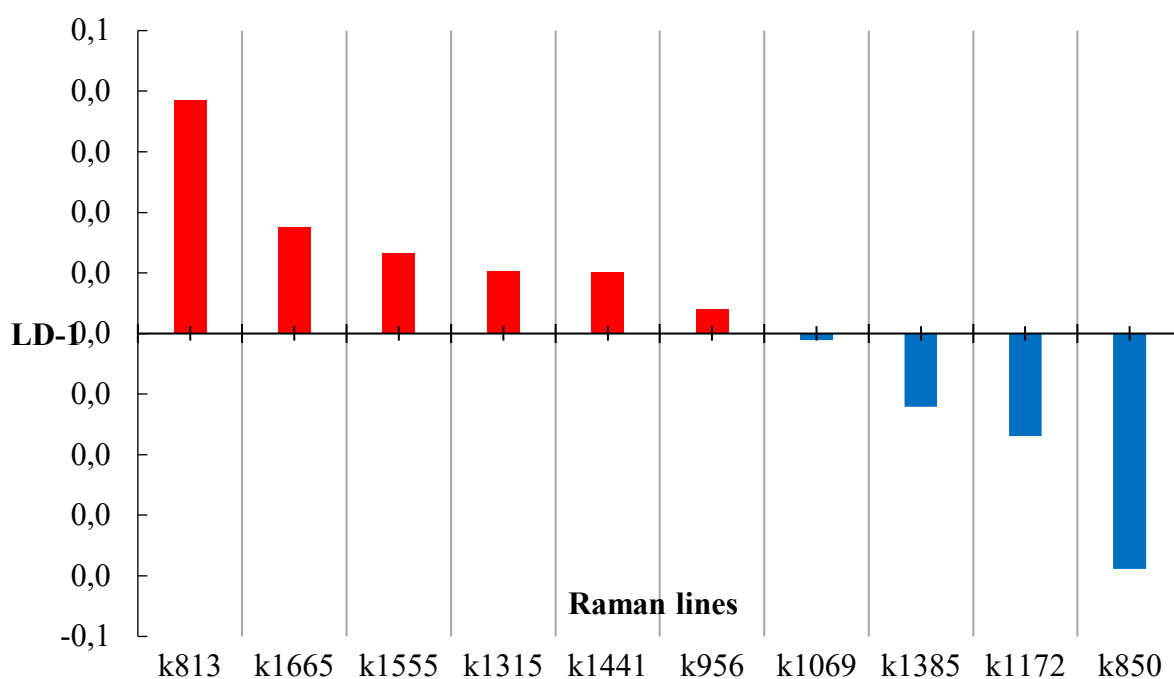


Рисунок 97 – Вклад весовых коэффициентов в LD-1

С помощью дискриминантного анализа установлены критерии, позволяющие диагностировать костную ткань с диагнозом пародонтит: если амплитуда линии $\sim 1444\text{ см}^{-1}$ (деформационные CH_2 колебания в липидах и белках) меньше или равно значению 0,155, то состояние костной ткани соответствует диагнозу «Хронический пародонтит». Если амплитуда линии $\sim 1444\text{ см}^{-1}$ (деформационные CH_2 колебания в липидах и белках) больше значения 0,155, то дополнительно проводится анализ значения амплитуды $\sim 1373\text{ см}^{-1}$.

Если значение амплитуды линии $\sim 1373 \text{ см}^{-1}$ больше 0,249, то состояние костной ткани соответствует диагнозу «Хронический пародонтит». Если значение амплитуды линии $\sim 1373 \text{ см}^{-1}$ меньше или равно 0,249, то дополнительно анализируется амплитуда линии $\sim 1630 \text{ см}^{-1}$.

Если значение амплитуды линии $\sim 1630 \text{ см}^{-1}$ меньше или равно 0,115, то состояние костной ткани соответствует диагнозу «Хронический пародонтит». Если значение амплитуды линии $\sim 1630 \text{ см}^{-1}$ больше 0,115, то дополнительно анализируется амплитуда линии $\sim 1045 \text{ см}^{-1}$.

Если значение амплитуды линии $\sim 1045 \text{ см}^{-1}$ меньше или равно 0,084 соответствует диагнозу «Хронический пародонтит». Если значение амплитуды линии $\sim 1045 \text{ см}^{-1}$ больше 0,084, то оценивается как интактная костная ткань.

Таким образом, в результате проведенного хемометрического анализа спектров комбинационного рассеяния были выявлены спектральные изменения в костной ткани при пародонтите, которые проявляются в изменении относительной интенсивности линий КР 850 см^{-1} (колебания кольца гидроксипролина), 956 см^{-1} (симметричные валентные колебания связи Р-О в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), 1069 см^{-1} (валентные колебания связи С-О в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение В-типа)), 1172 см^{-1} (деформационные колебания связей тирозина и фенилаланина (белков)), $1242\text{-}1270 \text{ см}^{-1}$ (Амид III), 1315 см^{-1} (Амид III (α -структура)), $1385\text{-}1441 \text{ см}^{-1}$ (ножничные CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках), 1555 см^{-1} (N-H связи в Амиде II), 1665 см^{-1} (Амид I), 1745 см^{-1} (фосфолипиды).

При пародонтите в костной ткани происходят спектральные изменения, схожие с изменениями при остеопорозе, обусловленные разрывом поперечных связей в органическом матриксе, что в свою очередь влечет изменения в минеральном составе костной ткани. 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. Таким образом, Рамановская спектроскопия может

стать дополнительным методом исследования при планировании дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом.

Клинический пример возможности использования Рамановской спектроскопии при уточнении диагноза «Хронический пародонтит»

Пациентка Л., 36 лет, обратилась в «Центр восстановительной стоматологии» по рекомендации стоматолога с целью уточнения этиологии боли в области зубов нижней челюсти слева. Пациентка предъявляла жалобы на боль, застревание пищи и кровоточивость десны в области зубов 36-37. В анамнезе лечение кариеса 36 более трех лет назад. При внешнем осмотре: визуально лицо симметрично, цвет кожных покровов бледно-розовый, регионарные лимфоузлы не пальпируются. При осмотре полости рта: архитектура мягких тканей без особенностей, слизистая оболочка бледно-розового цвета, в зоне 36-37 определяется отечность и гиперемия в области межзубного сосочка и маргинальной десны. Полость рта санирована, множественные пломбы на жевательных поверхностях, гигиена полости рта удовлетворительная. На зубе 36 композитная реставрация с нависающим краем с дистальной стороны 36, контактный пункт 36-37 отсутствует. При зондировании отмечается кровоточивость межзубного сосочка 36-37 (Индекс 2 по Мюллеману-Коуэлл – возникает менее чем через 30 секунд), в области остальных зубов кровоточивость отсутствует. С вестибулярной стороны 36 выявлен пародонтальный карман глубиной 5 мм с переходом на зону межзубного сосочка с серозно-гнойным отделяемым. Результаты компьютерной томографии представлены на рисунках 98 и 99.

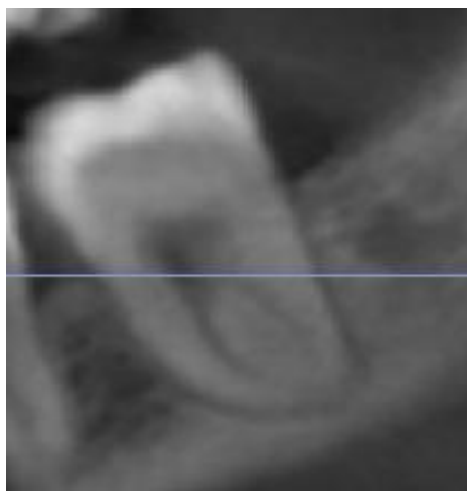


Рисунок 98 – Фрагменты компьютерной томограммы: область 46-47



Рисунок 99 – Фрагменты компьютерной томограммы: область 36-37

Рентгенологически в области 36-37 определяется расширение периодонтальной щели, резорбция верхушек межзубных перегородок до $1\frac{1}{2}$ длины корня, разрушение кортикальной пластинки. В области остальных зубов высота межзубных перегородок сохранена. Для уточнения диагноза использован метод Рамановской спектроскопии. Процедура снятия спектра представлена на рисунке 100.



Рисунок 100 – Проведение Рамановской спектроскопии эмали зуба

При анализе спектров выявлены спектральные различия зубов 36-37 с зубами 46-47, а именно в изменении амплитуды интенсивности линий органической составляющей 852 см^{-1} , 873 см^{-1} (кольца гидроксипролина и пролина, составляющие коллаген дентина), 1664 см^{-1} (Амид I), 1242 см^{-1} (Амид III) и 1446 см^{-1} (белки и липиды), а также линии минеральной составляющей зуба 956 см^{-1} (симметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)). Усредненные спектры КР, нормированные на среднее значение интенсивности исследуемых *in vivo* 2-х групп зубов: для интактной эмали (Ia) и эмали зуба при локализованном хроническом пародонтите (IIa).

После проведенных клинического и дополнительных методов обследования поставлен диагноз: «Хронический локализованный пародонтит зуба 36» (K05.30). Пациентка направлена к стоматологу-терапевту с целью устранения травмирующих факторов, изготовления корректной реставрации с комплексом последующих мероприятий, направленных на восстановление пародонта 36 зуба.

5.2. Рамановская спектроскопия в качестве дополнительного метода оценки свойств микроорганизмов, выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом

5.2.1. Определение гемолитической активности штаммов *Staphylococcus epidermidis*, выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом

Одним из потенциальных участников патологического процесса при заболеваниях полости рта могут быть коагулазонегативные стафилококки с определенным фактором патогенности, которые на протяжении последнего столетия являются наиболее значимыми оппортунистическими патогенами в медицинской практике. Однако роль данного микроорганизма в патологии органов полости рта (в том числе при пародонтите) остается до сих пор малоизученной, несмотря на наличие значительного числа факторов патогенности, к одному из которых можно отнести их гемолитическую активность.

В 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.

Проведено исследование 12 штаммов *S. epidermidis*, выделенных из клинического материала от пациентов с хроническим пародонтитом (из пародонтальных карманов).

Идентификацию всех выделенных штаммов проводили с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе MicroflexLT (Bruker) с использованием стандартного метода пробоподготовки и библиотек масс-спектров. У всех изолятов дополнительно определяли гемолитическую активность, при этом 50% штаммов обладали выраженной гемолитической активностью, которая была выявлена при посеве в аэробных условиях на 5% кровяном агаре с бараньей кровью (HiMedia). Для постановки эксперимента из суточных культур штаммов стафилококка получали инокулюм 1,0 по МакФарланду в физиологическом растворе, что соответствовало 3×10^8 КОЕ/мл. В качестве отрицательного контроля использовали неинокулированный физиологический раствор.

Исследуемые образцы поделены на 2 группы: I – образцы без гемолитической активности (28 спектра КР), II – образцы с гемолитической активностью (27 спектра).

В качестве основного метода анализа штаммов *S. epidermidis* с гемолитической активностью был использован метод спектроскопии КР. В исследованиях установлена мощность лазера 350 мВт при времени экспозиции 60 сек, что обеспечило стабильность измерений и получаемых результатов. Регистрация спектров КР проводилась с помощью оптического зонда, который располагался над объектом на расстоянии 7 мм.

Для исключения вклада автофлуоресценции в КР спектре использовался метод вычитания флуоресцентной составляющей полиномиальной аппроксимацией Improved Modified Multi-Polynomial Fitting (I-ModPoly) со степенью полинома 11. В данной работе анализ КР спектров проводился в диапазоне 450-2000 см^{-1} .

На рисунке 101 представлены усредненные спектры комбинационного рассеяния 2-х групп образцов. Незначительные спектральные различия проявляются на линиях 1265 см^{-1} (Амид III), 1338 см^{-1} , 1414 см^{-1} (колебания С-С связи в хиноидном кольце), 1556 см^{-1} (Амид II). Наиболее выраженные спектральные различия проявляются на линии 1647 см^{-1} (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.

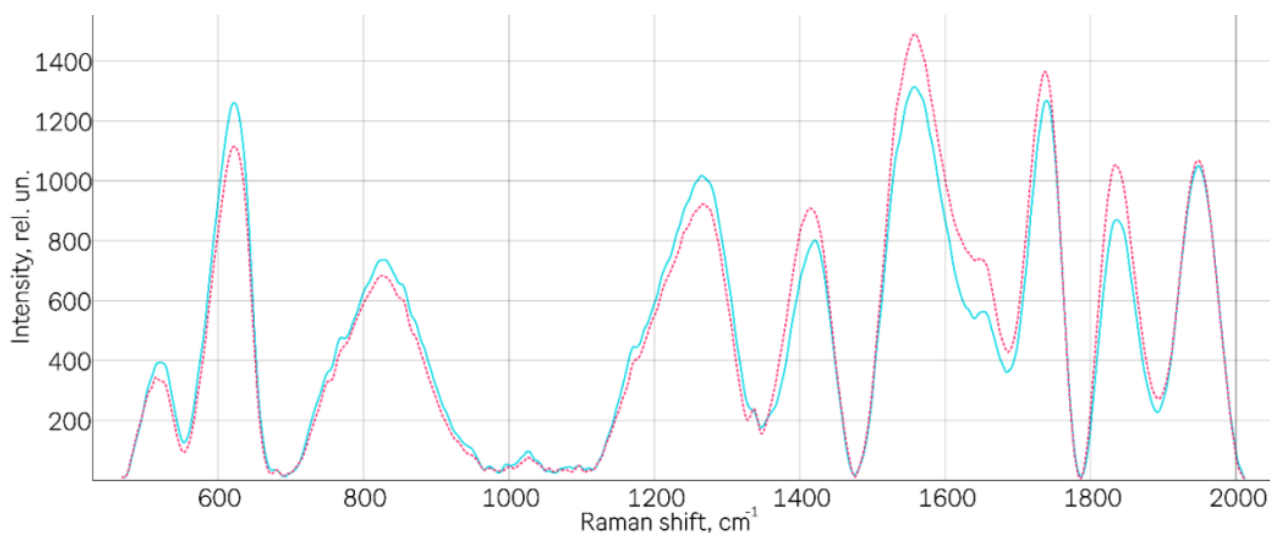


Рисунок 101 – Усредненные спектры КР исследуемых образцов: I – образцы без гемолитической активности (27 спектров КР), II – образцы с гемолитической активностью (28 спектров). Интенсивность в безразмерных относительных единицах в зависимости от Рамановского сдвига в см^{-1}

На рисунке 102 представлены результаты сравнения LDA двух групп образцов. Положительные значения LD-1 (от 0 до 10) преимущественно

характеризуют спектры комбинационного рассеяния образцов бактерий с гемолитической активностью, а отрицательные значения (от -10 до 0) характеризуют спектры комбинационного рассеяния бактерий без гемолитической активности. Дискриминантная функция LD-1 описывает дисперсию на 100 %.

В результате проведенных исследований были установлены спектральные отличия штаммов эпидермального стафилококка с гемолитической активностью и без гемолитической активности.

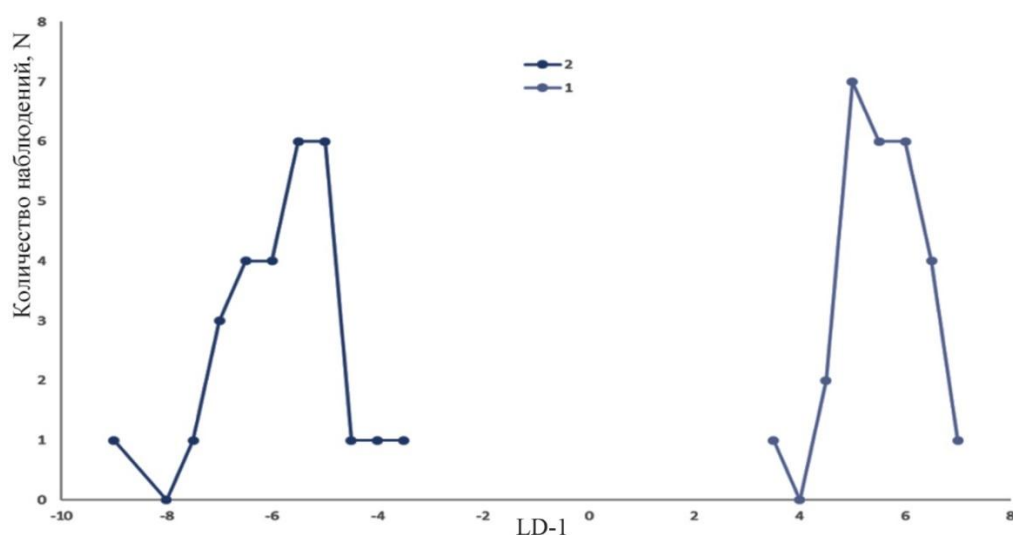


Рисунок 102 – График значений линейной дискриминантной функции образцов бактерий: 1 – без гемолитической активности (28); 2 – с гемолитической активностью (27). Число наблюдений N в зависимости от диапазона значений линейной дискриминантной функции LD-1

Для оценки влияния гемолитической активности на изменения в спектрах КР были проведены нелинейный регрессионный анализ спектров КР, состоящий в их разложении на сумму ассиметричных линий Гаусса, а также дискриминантный анализ. В результате 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.

5.2.2. Определение возможности дифференциации *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis* и *Streptococcus oralis*, выделенных от пациентов с хроническим пародонтитом

В качестве объектов исследований были использованы 4 штамма *S. mitis*, 4 штамма *S. oralis* и 3 штамма *S. pneumoniae*.

Все изоляты были получены из клинического материала пациентов с заболеваниями полости рта. Рост культур получен на 5% кровяном агаре (HiMedia, Индия) с добавлением бараньей крови (ООО ГЕМ, Россия). Инкубирование посевов проводилось в микроаэрофильных условиях. Идентификацию проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе MicroflexLT (Bruker, Германия). Для всех штаммов дополнительно проводилось исследование с определением чувствительности к желчи и оптохину. Суточные культуры стрептококка суспензировали в физиологическом растворе с получением инокулюма плотностью 0,5 единиц по МакФарланду.

Для каждого вида были получены спектры: *S.pneumoniae* (45 спектров КР (комбинационного рассеяния)), *S.oralis* (60 спектров КР), *S.mitis* (56 спектров КР). В качестве основного метода анализа штаммов *S.mitis*, *S.oralis*, *S.pneumoniae* был использован метод спектроскопии КР.

Спектры КР снимались с помощью спектрографа Sharmrock SR-303i с интегрированной цифровой камерой ANDOR DV-420A-OE (разрешение 0,15 нм по длине волны), охлаждаемой до -60°C, включающего в себя полупроводниковый лазер (LML-785.0RB-04), оптический модуль комбинационного рассеяния (PBL 785) и лазера 785 нм (до 450 мВт).

Для исключения вклада автофлуоресценции в спектры комбинационного рассеяния использовался метод вычитания флуоресцентной составляющей полиномиальной аппроксимацией ImprovedModified Multi-PolynomialFitting

(ExModPoly) со степенью полинома 8. Анализ спектров комбинационного рассеяния (КР) образцов проводился в диапазоне 450-1800 см^{-1} .

На рисунке 103 представлены усредненные спектры комбинационного рассеяния всех исследуемых образцов. Как видно из рисунка 1, основные спектральные отличия проявляются на линиях КР 527 (валентные колебания S-S дисульфидной связи, характерны для цистеина в белках, конформация гош-транс-гош), 621 (деформационные колебания C-C в ароматическом кольце фенилаланина (белки)), 1280 (Амид III, колебания C-N и N-H в пептидных связях, а также деформационные колебания CH_2 -групп в глициновом каркасе или боковых цепях пролина), 1333 (Гуанин), 1445 (CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках), 1525 (Амид II), 1692 (валентные колебания C=O), 1749 (валентные колебания C=O в сложноэфирных группах липидов) см^{-1} .

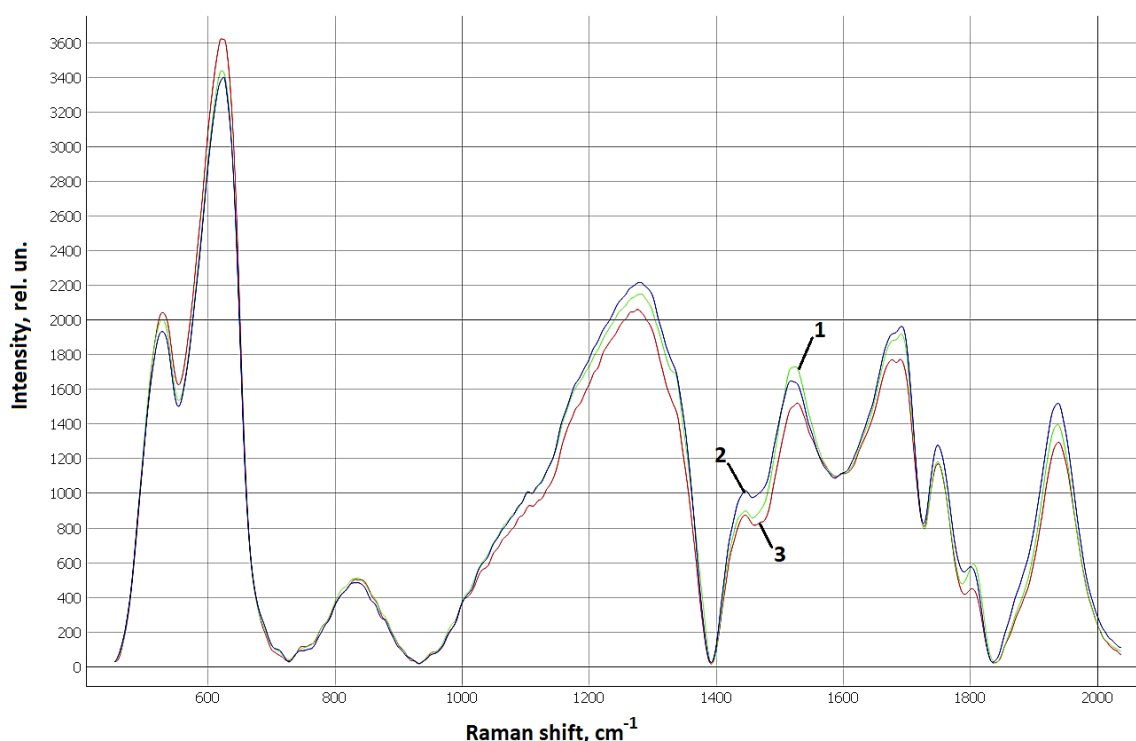


Рисунок 103 – Усредненные спектры комбинационного рассеяния исследуемых групп образцов: 1 – *S.pneumoniae*, 2 – *S.oralis*, 3 – *S.mitis*. Интенсивность в безразмерных относительных единицах в зависимости от Рамановского сдвига в см^{-1}

На линии КР 621 см^{-1} (деформационные колебания С-С в ароматическом кольце фенилаланина (белки)) у образцов группы *S. mitis* наблюдается заметное увеличение интенсивности пика. На линии КР 1280 см^{-1} , соответствующей Амид III (колебания С-N и N-H в пептидных связях, а также деформационные колебания CH_2 -групп в глициновом каркасе или боковых цепях пролина) происходят изменения амплитуды интенсивности всех исследуемых групп. На линии КР 1445 см^{-1} (CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках) наибольшую интенсивность имеет группа образцов *S. oralis*. На линии комбинационного рассеяния 1525 см^{-1} (Амид II) наибольшую интенсивность имеет группа образцов *S. pneumoniae*.

На линии КР $\sim 1692 \text{ см}^{-1}$ группа образцов *S. mitis* имеет заметно меньшую амплитуду. Также на линии $\sim 1749 \text{ см}^{-1}$ (валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ в сложноэфирных группах липидов) наибольшую интенсивность имеет группа образцов *S. oralis*.

Для дополнительного анализа после разделения спектральных линий исследуемых образцов был выбран метод линейного дискриминантного анализа. Группе 1 преимущественно соответствуют значения $\text{LD-2} < 2$. Группе 2 соответствуют значения $\text{LD-1} < -8$ и $\text{LD-2} > 1$. Значения $\text{LD-1} > -9$ преимущественно соответствуют группе 3. На рисунке 104 показаны результаты LDA сравнения 3 групп образцов.

На рисунке 105 показаны значения весовых коэффициентов при статистическом анализе. Чем выше по модулю значение LD-1 для переменной, тем в большей степени она определяет разницу в дискриминационной модели между группами образцов.

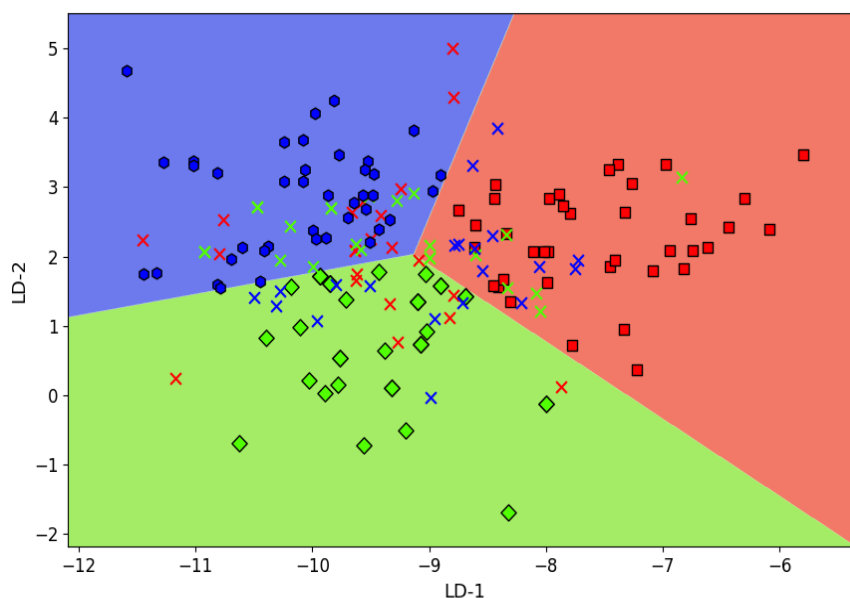


Рисунок 104 – Значения линейных дискриминантных функций LD-1 и LD-2 для образцов культур микроорганизмов

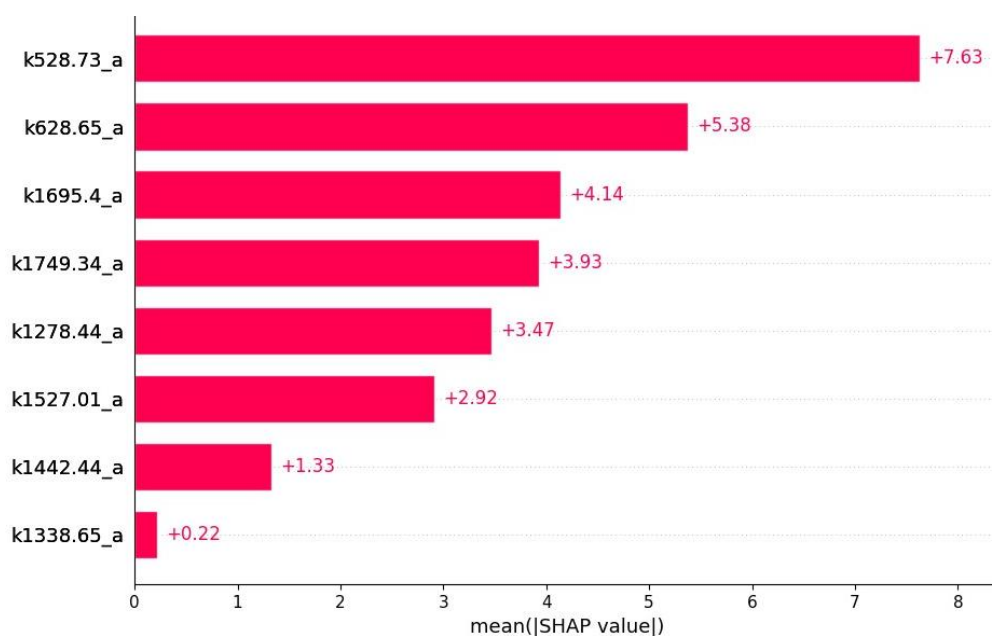


Рисунок 105 – Значения весовых коэффициентов при статистическом анализе

С помощью дискриминантного анализа установлены следующие критерии дифференциации *S.pneumoniae*, *S.mitis* и *S.oralis*: для штаммов *S.mitis* характерна амплитуда линии КР $\sim 1182 \text{ см}^{-1}$ больше значения 1258 и амплитуда линии КР $\sim 1805 \text{ см}^{-1}$ больше 573. Для штаммов *S.oralis* характерна амплитуда линии КР $\sim 1182 \text{ см}^{-1}$

меньше значения 1258 и амплитуда линии КР $\sim 1881 \text{ см}^{-1}$ меньше 414. Для штаммов *S. pneumoniae* характерна амплитуда линии КР $\sim 1805 \text{ см}^{-1}$ меньше значения 573 или амплитуда линии 1881 см^{-1} больше 414.

На рисунке 106 показаны ROC – кривые для каждой группы образцов. Рассчитанная с помощью ROC анализа специфичность разработанного алгоритма составила 81-91% в зависимости от определяемой группы.

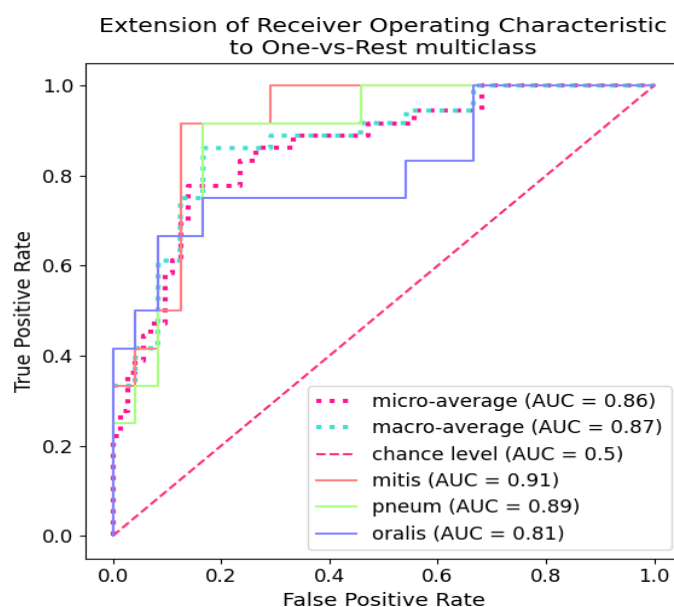


Рисунок 106 – ROC-кривые для всех групп образцов

В данной части работы установлены спектральные отличия штаммов *S.mitis*, *S.oralis*, *S.pneumoniae*. Основные спектральные отличия видны на 527 (валентные колебания дисульфидной связи S-S (характерны для цистеина в белках, конформация гош-транс-гош)), 621 (деформационные колебания C-C в ароматическом кольце фенилаланина (белки)), 1280 (Амид III, колебания C-N и N-H в пептидных связях, а также деформационные колебания CH_2 -групп в глициновом каркасе или боковых цепях пролина), 1333 (Гуанин), 1445 (CH_2 и CH_3 деформационные колебания в липидах и белках), 1525 (Амид II), 1692 (валентные колебания C=O), 1749 (валентные колебания C=O в сложноэфирных группах липидов) см^{-1} .

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический пародонтит широко распространен среди населения всего земного шара, является мультифакторным заболеванием, которое на поздних стадиях утрачивает первичные этиологические черты, наращивая фактор полиэтиологичности. Не вызывает сомнения, что инфекционная составляющая оказывает прямое и однозначное влияние на факторы активности и рефрактерности процесса, при этом данные анамнеза и клинико-лабораторные признаки позволяют предполагать вероятность развития хронического воспаления в тканях пародонта с участием представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах и других представителей микробиоты, которых ранее не считали участниками патологического процесса [1, 87].

В то же время при интактном пародонте в содержимом десневой борозды доминируют представители стабилизирующей резидентной микробиоты. Наличие малых концентраций патогенных микроорганизмов не вызывает воспалительных реакций в пародонте, что обусловлено компенсаторными механизмами защиты организма. При развитии воспаления существующее равновесие нарушается, повышается количество и концентрация пародонтопатогенов при постепенном снижении показателей стабилизирующих резидентных видов, изменяется стабильность самой микробной ассоциации. Таким образом, для инициации воспалительного процесса важен не только негативный потенциал пародонтопатогена, но и количество, и концентрация стабилизирующей микробиоты. В результате продолжительного хронического процесса снижаются компенсаторные способности организма к поддержанию баланса в тканях, одновременно с увеличением факторов агрессии анаэробных микроорганизмов. В конечном итоге происходят необратимые реакции в системе микроциркуляции пародонта и развитие обширных деструктивных изменений в тканевых структурах. [30, 41].

Начальная стадия заболевания нередко протекает бессимптомно, не вызывая беспокойства ни самого пациента, ни стоматологов, и первичное выявление

процесса часто происходит уже на уровне произошедшей необратимой деструкции тканей пародонта. Существующая диагностика является преимущественно клинической и рентгенологической, что подразумевает выявление заболевания только после возникновения биологического повреждения с очевидными ограничениями в плане точности и способности идентифицировать начальные формы или оценивать активность заболевания и риск дальнейшего прогрессирования. Своевременная диагностика пародонтита важна для правильной верификации, определения тактики, оценки результатов лечения, профилактики, прогнозирования и планирования дальнейших мероприятий.

Наиболее важными осложнениями хронического генерализованного пародонтита, кроме обширной деструкции тканей пародонта, является прогрессирующая потеря зубов, с серьезными окклюзионными нарушениями, вызванными деформацией зубных рядов и значительной атрофией альвеолярного отростка/части. Потеря зубов, сопряженная с активной деструкцией костной ткани челюстей, приводит к изменениям рецепторов, мышц, и, как следствие, ухудшению большинства функций полости рта и структуры лица [144, 156, 347]. Негативное влияние на качество жизни и общее состояние здоровья также оказывает нарушение речи, боль и неудовлетворенность внешним видом. При этом использование съемных частичных зубных протезов увеличивает количество зубного налета, повышает риск развития кариеса, гингивита, увеличение подвижности сохранившихся зубов и не становится комфортной реабилитацией утраченных функций для большого количества пациентов [149, 155, 269, 297, 308, 344, 347].

Ортопедическое лечение с применением дентальных имплантатов в настоящее время считается одним из наиболее надежных и прогнозируемых методов, но требует создания оптимальных условий для их установки [85, 225].

По данным некоторых авторов хронический пародонтит является противопоказанием к имплантации из-за отсутствия достаточного объема костной ткани, нарушения структуры кортикального слоя кости, большого межальвеолярного расстояния, при котором высота ортопедической конструкции

окажется значительно больше внутрикостной части имплантата, при этом основной проблемой указывается высокая вероятность воспалительных осложнений. По данным литературы у пациентов с пародонтитом риски потери дентальных имплантатов значительно выше, чем у пациентов со здоровыми тканями пародонта [109, 117, 238]. В связи с этим профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом, являются приоритетной задачей стоматологии [25, 26, 80, 283, 302, 307]. Следует учитывать, что наличие пародонтита в анамнезе может значительно повысить риск неудачной дентальной имплантации [214].

За последние 20 лет накоплен обширный научный материал, позволяющий оптимизировать ведение пациентов с хроническим пародонтитом на этапах имплантации. Систематические обзоры подтверждают принципиальную возможность успешной имплантации при условии предварительного лечения пародонтита, одновременно подчеркивая повышенные риски. Исследования показали, что пародонтопатогенная микробиота при хроническом пародонтите сходна с таковой при периимплантите, а пародонтальные карманы способны служить резервуаром инфекции.

Особенно высокому риску подвергаются пациенты с неконтролируемым пародонтитом, что диктует необходимость тщательной подготовки и наблюдения таких пациентов. Первоочередной задачей является устранение активного воспаления и модификация факторов риска до этапа имплантации, достижение устойчивой ремиссии. Таким образом, после подготовки к дентальной имплантации пациент должен иметь удовлетворительную гигиену, контролируемые системные факторы и отсутствие признаков воспаления тканей пародонта. Критериями стабильности принято считать отсутствие пародонтальных карманов глубже 5 мм и кровотечения при зондировании. Выполнение этого принципа, подтвержденного клиническими исследованиями, позволяет существенно снизить риски осложнений, связанных с дентальными имплантатами у пациентов с хроническим пародонтитом. Также установлено, что неадекватная

оральная гигиена и нерегулярное посещение врача (отсутствие поддерживающей терапии) значительно повышают риск осложнений вокруг имплантатов.

Эти данные согласуются с рядом клинических наблюдений, демонстрирующих успешное функционирование имплантатов, в том числе установленных сразу после удаления пародонтально скомпрометированных зубов, особенно при профилактическом применении антисептиков и антибиотиков. Важно отметить, что при немедленной имплантации в условиях пародонтита требуется особенно тщательное соблюдение протокола. Рекомендуется проведение антимикробной подготовки: например, за несколько дней до операции и в послеоперационном периоде назначаются антисептические полоскания (0,12–0,2% хлоргексидин), а непосредственно перед вмешательством пациент обрабатывает рот антисептиком в течение ~1–2 минут. Многие клиницисты также прибегают к системной антибиотикопрофилактике в таких случаях, например, амоксициллин в день операции и несколько дней после.

Состояние микробиоты полости рта пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке пациентов к дентальной имплантации во многих случаях требует применения противовоспалительных антибактериальных препаратов. При этом существующие современные тенденции ограничивают рутинное применение антибактериальных средств, требуя взвешенной персонифицированной тактики, основанной на принципах обоснованности, разумности и доказательности, с учетом осложнений, вызванных чрезмерным неконтролируемым назначением антибиотиков. Особую озабоченность ученых во всем мире вызывает растущая проблема антибиотикорезистентности.

Современные стратегии предполагают прогнозирование развития заболевания и разработку персонифицированных подходов к ведению пациента. Использование концепции индивидуальной оценки рисков может оказать значительную помощь при планировании ортопедического лечения у пациентов с хроническим пародонтитом. В литературе описаны специальные индексы развития периимплантита (например, Implant Disease Risk Assessment, IDRA), учитывающие анамнез пародонтита, процент кровоточащих участков, качество гигиены, глубину

пародонтальных карманов и т. д.; метод оценки факторов риска для профилактики прогрессирования пародонтита «Risk Assessment-Based Individualized Treatment (RABIT)», который позволяет индивидуализировать программу поддерживающей терапии и оценивает риск других аспектов здоровья полости рта в дополнение к пародонтологическому статусу; калькулятор пародонтального риска (PRC), учитывающий возраст, историю курения, диабет, глубину кармана, поражения фуркации, проведенную пародонтальную хирургию, и т. д.; Periodontal risk assessment (PRA), учитывающие наличие диабета, курение и другие факторы. В то же время не существует универсальных калькуляторов для оценки риска развития периимплантита в зависимости от различных клинических проявлений хронического пародонтита [147, 193, 213, 236, 238, 324, 355].

Пациентам следует заранее разъяснять, что имплантация при пародонтите – не универсальное средство излечения, а совместный с врачом проект, требующий дисциплины и ухода. При соблюдении перечисленных мер, таких как проведение лечебных мероприятий, направленных на достижение стойкой ремиссии пародонтита, контроле факторов риска, адекватной регенерации тканей, взвешенном выборе сроков имплантации и регулярном мониторинге, прогноз дентальных имплантатов у пациентов с хроническим пародонтитом может быть сопоставим с таковым у здоровых пациентов.

В связи с этим была поставлена цель работы, для достижения которой были определены задачи. 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

распространенным у пациентов, включенных в исследование, оказался клинический признак «Смещение зубов и патологическая миграция зубов», выявленный у 81,2% и ранее не встречающийся в такой роли в литературных источниках. При этом гиперемия, отек и цианоз десны были выявлены в 66,2% случаев, экссудат из пародонтальных карманов в 58,8%, неприятный запах изо рта отмечался у 49,2%, гиперестезия шеек и корней зубов у 40,9%. Несмотря на проведенные предварительно профессиональные гигиенические мероприятия, 32,9% пациентов имели неудовлетворительную гигиену полости рта, у 16,3 % пациентов выявлены нависающие края коронок и реставраций, у 8,3% пациентов в патологический процесс были вовлечены фуркации зубов, 4% пациентов имели эндопародонтальные поражения.

Диагноз пародонтита в первую очередь основывается на клинической оценке пародонтального комплекса (измерении интерпроксимальной потери прикрепления и глубины кармана, кровоточивости при зондировании и тд.), а также рентгенографического исследования. Однако скорость прогрессирования заболевания с помощью данных параметров оценки предугадать не предоставляется возможным [38].

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). Представителей рода *Neisseria* выделено 14 видов, рода *Actinomyces* 9 видов, 5 видов представителей рода *Veillonella*, 3 представителя рода *Rothia*, 11 видов рода *Prevotella*. Среди представителей рода *Staphylococcus* выделено 7 видов, *Campylobacter* 5 видов, *Fusobacterium* 4 вида, 2 представителя рода *Capnocytophaga*, 2 представителя рода *Porphyromonas* – *P.gingivalis* и *P.endodontalis*, *E. corrodens*. 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*. Остальные представители пародонтопатогенов первого порядка (*A.actinomycetemcomitans*, *T.forsythia*) были выделены в составе добавочной микробиоты. В постоянную микробиоту пародонтальных карманов вошел также один из представителей пародонтопатогенов второго порядка – *F.nucleatum*.

При анализе выделенная культурным 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%).

Следует отметить, что отдельные представители рода *Streptococcus* по классификации комплексов пародонтопатогенных микроорганизмов относятся к «желтому» пародонтопатогенному комплексу: *S.mitis*, входящий в постоянную микробиоту; *S.sanguinis*, относящийся к добавочной микробиоте; *S.gordonii* и *S.intermedius*, входящие в случайную микробиоту. Кроме того, *S.constellatus*,

входящий в случайную микробиоту пародонтальных карманов, относится к «оранжевому» пародонтопатогенному комплексу. Следует отметить, что только *N.macasaе* вошла в состав постоянной микробиоты, остальные виды были отнесены к добавочной. При этом входящий в добавочную микробиоту *A.odontolyticus* также относится к «пурпурному» пародонтопатогенному комплексу.

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.concисus*, *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.

Смещение зубов и патологическая миграция зубов, как наиболее часто встречающийся признак, достоверно был ассоциирован с наличием мукозита, отсутствием экссудата, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, а также более низкими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный признак связан с выделением

отдельных представителей рода *Neisseria*: *N.subflava*, *N.macacae*, *N.elongata*, *N.oralis*, а также грибов (*C.lustaniae*) и стрептомицет (*S.lavendulae*).

Выявлено, что признак «гиперемия, отек и цианоз десны» был достоверно ассоциирован с наличием ФДАК, АПМТ, НГПР и отсутствием экссудата и ГДОШКЗ, а также отсутствием выделения отдельных представителей нормобиоты слизистой оболочки полости рта: *G.oxydans*, *L.antri*, *A.baumannii*, *P.cactophila*, *A.flavescens* и пародонтопатогена *P.intermedia*.

Наличие экссудата достоверно было ассоциировано с наличием периимплантита, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР и отсутствием СЗПМЗ и ГОЦД, а также выделением *S.cristatus* в микробиоте пародонтального кармана. При этом *S.sanguinis*, *S.infantis*, *L.salivarius*, *P.goodfellowii*, *F.nucleatum* у пациентов с выделением экссудата выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического признака. Факт более редкого выделения *F.nucleatum* у пациентов с наличием экссудата актуализирует проблему «специфичности» микробиоты при хроническом пародонтите, а выделение отдельных представителей рода *Streptococcus* в ассоциации с наличием периимплантита меняет представление о потенциальной роли данной группы микроорганизмов в развитии осложнений, связанных с более тяжелым поражением тканей челюсти.

Неприятный запах изо рта был достоверно ассоциирован с наличием НККР, периимплантита, ФДАК, ГДОШКЗ, отсутствием АПМТ, НГПР и мукозита, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный симптом связан с более частым выделением *S.oralis*, *S.anginosus*, *S.cristatus* ($p=0,002$), *N.weaveri*, *C.dubliniensis*, *V.atypica*, *G.oxydans*, *T.forsythia* ($p=0,006$) в микробиоте пародонтального кармана. Факт ассоциации наличия неприятного запаха и периимплантита у пациентов с выделением гноеродных стрептококков, анаэробов, грибов и классических пародонтопатогенов можно рассматривать как важный элемент в прогнозировании рисков развития периимплантитов у пациентов с хроническим пародонтитом в перспективе. При этом *P.endodontalis* у пациентов с неприятным запахом изо рта выделялся достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического симптома.

Гиперестезия дентина обнаженных шеек корней зубов была достоверно ассоциирована с наличием экссудата, запаха, НККР, периимплантита, с более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА, а также отсутствием ГОЦД, СЗПМЗ, мукозита, АПМТ и НГПР. Кроме того, данный симптом связан с более частым выделением в микробиоте пародонтального кармана *C.dubliniensis*, *S.cristatus*, *G.oxydans*, *L.antri* и отсутствием выделения *S.warneri*.

Аномальное прикрепление мягких тканей достоверно ассоциировано с наличием экссудата, ГОЦД, НГПР и отсутствием запаха и ГДОШКЗ, а также выделением целого ряда стрептококков: *S.mitis*, *S.salivarius*, *S.cristatus*, *S.gordonii*, *S.infantis*, *S.lutetiensis*, *S.sobrinus*; а также других представителей нормобиоты полости рта и пародонтопатогенов: *N.cinerea*, *E.yurii*, *K.oralis*, *L.curvatus*, *L.kimchi*, *P.baroniae*, *V.atypica*, *V.dispar*, *S.haemolyticus*, *L.nagelli*, *T.forsythia*, *A.actinomycescomitans*, *F.nucleatum* в микробиоте пародонтального кармана. При этом *N.lactamica* у пациентов с выявлением аномального прикрепления мягких тканей выделялась достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического признака.

Неудовлетворительная гигиена полости рта была достоверно ассоциирована с наличием экссудата, ГОЦД, АПМТ и отсутствием запаха, ГДОШКЗ и мукозита, а также выделением стрептококков, актиномицет и классических пародонтопатогенов: *S.mitis*, *S.salivarius*, *A.oris*, *S.gordonii*, *S.infantis*, *S.lutetiensis*, *S.sobrinus*, *N.oralis*, *E.yurii*, *K.oralis*, *P.baroniae*, *V.atypica*, *S.haemolyticus*, *L.nagelli*, *T.forsythia*, *A.actinomycescomitans*, *F.nucleatum* в микробиоте пародонтального кармана. При этом *A.odontolyticus* и *P.endodontalis* у пациентов с выявлением неудовлетворительной гигиены полости рта выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического признака.

Нависающие края коронок и реставраций были достоверно ассоциированы с наличием экссудата, НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный признак связан с более частым выделением *S.capitis* в микробиоте пародонтального кармана. При

этом *N.masacaе* у пациентов с нависающими краями коронок и реставраций выделялся достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического признака.

Фуркационный дефект альвеолярной кости был достоверно ассоциирован с наличием экссудата, запаха, НККР, отсутствием мукозита и СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, данный признак связан с более частым выделением *C.dubliniensis*, *A.odontolyticus*, *F.canifelinum*, *L.sakei* в микробиоте пародонтального кармана. При этом *S.salivarius*, *S.infantis*, *N.oralis* у пациентов с фуркационным дефектом альвеолярной кости выделялись достоверно реже, чем у пациентов без данного клинического признака.

Следует отметить, что при анализе данных об эндодонтальных поражениях не были выявлены связи положительной или отрицательной направленности этого клинического признака с другими признаками и симптомами. Однако было выявлено, что в случае наличия эндодонтальных поражений достоверно чаще в микробиоте пародонтального кармана выделялись *A.lwoffii* и *P.melaninogenica*.

Выявлено, что глубина пародонтального кармана была достоверно ассоциирована с наличием НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПЗ, ИК и РМА. Кроме того, более высокие значения ПК связаны с выделением *R. dentocariosa* и *T. denticola* в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *A.aphrophilus* и *P.endodontalis*.

По нашим данным подвижность зубов достоверно ассоциирована с наличием НЗР, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ИК и РМА. Кроме того, более высокие значения ПЗ связаны с выделением *R.dentocariosa*, *S.parasanguinis*, *S.maltophilia* в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *A.aphrophilus*, *L.fermentum*, *E.cloacae*.

Выявлено, что индекс кровоточивости был достоверно ассоциирован с наличием запаха, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ и РМА. Кроме того, более высокие значения ИК связаны с выделением *S.cristatus*, *K.oralis*, *L.gasseri*,

H.haemolyticus в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *N.lactamica*, *N.oralis*, *F.canifelinum*, *L.fermentum*, *L.lactis*, *H.pittmaniae*, *P.gingivalis*. В то время, как индекс РМА был достоверно ассоциирован с наличием экссудата, запаха, ФДАК, ГДОШКЗ, НККР, периимплантитом, отсутствием СЗПМЗ, а также более высокими значениями ПК, ПЗ и ИК. Кроме того, более высокие значения РМА связаны с выделением *L.plantarum*, *R.dentocariosa*, *S.cristatus* в микробиоте пародонтального кармана, а более низкие значения – с выделением *A.aphrophilus*, *F.canifelinum*, *P.endodontalis*.

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.

По результатам исследования Н. В. Богачевой и Н. Туновой (2023) у лиц с периимплантитом, протекающим без пародонтита, выявлена очень высокая значимость выделения *T.forsythia*, средняя – для *Peptostreptococcus* spp. и *P.gingivalis*; у лиц с периимплантитом, протекающим совместно с пародонтитом, очень высокая значимость определена для *Rothia* spp., высокая – для *T.denticola*, *Actinomyces* spp. и *Bacteroides* spp., средняя – для *Staphylococcus aureus*, *Prevotella*

spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *A. actinomycetemcomitans*, низкая – для *C. albicans*; у лиц с периимплантитом как без, так и с пародонтитом одинаково высокая значимость выявлена для *Staphylococcus* spp. и *Helicobacter pylori* [10]. Полученные в нашем исследовании данные о роли микробиоты в качестве элемента воспаления при хроническом пародонтите в ассоциации с периимплантитом и мукозитом частично совпадают и дополняют ранее опубликованные данные других исследователей.

Под данным литературы известно, что основным этиологическим фактором развития осложнений в области имплантатов является микробный фактор. В опубликованных данных выявлена корреляция между неудовлетворительной гигиеной полости рта и периимплантитом, таким образом, воздействие на микробиоту полости рта является важным элементом профилактики мукозита и периимплантита. Также отмечено, что у пациентов с пародонтитом успешность сохранения имплантатов достоверно ниже, чем у здоровых [25, 26, 80, 302, 307].

Таким образом, в первой главе собственных исследований была впервые выявлена корреляция клинических симптомов и признаков с составом постоянной, добавочной и случайной микробиоты пародонтальных карманов. По данным литературы имеется информация о связи пародонтита и периимплантита с пародонтопатогенами и некоторыми представителями нормобиоты без выделения отдельных симптомов, признаков и симптомокомплексов. Профилактика периимплантита в области дентальных имплантатов у пациентов с хроническим пародонтитом по данным научной литературы остается крайне актуальной задачей в стоматологии и микробиологии [80, 302, 307].

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 [256]. Во 2 группе сравнения (105 человек) назначали внутрь кларитромицин 500 мг (250 мг) 2 раза в сутки 7 дней [50]. Дополнительно пациентам второй группы изготавливали индивидуальные каппы 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 каппах 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. При этом в 1 группе значения индекса достоверно уменьшились в 2,86 раз (медианное значение

23,8% (18,4-28,2%)), во 2 группе – в 6,83 раз – до 9,0% (5,4-12,3%), что свидетельствует об уменьшении тяжести и распространенности воспалительного процесса до легкой степени, в 3 группе значения индекса достоверно уменьшились в 1,88 раз, составили 37,1% (26,4-44,4%), что соответствует средней степени тяжести и распространенности воспалительного процесса. При сравнении индекса РМА после лечения между группами выявлены достоверные различия. Значения в 1 и 2 группе достоверно отличались в 2,64 раза ($p < 0,001$), в 1 и 3 группы в 1,56 раз ($p < 0,001$), 2 и 3 группы в 4,12 раз ($p < 0,001$). Таким образом, наименьшие значения индекса РМА после лечения получены во 2 группе.

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, в 1 группе значения составили 3,9 (3,1-4,5) мм, во 2 группе 3,6 (3,0-4,2) мм, в 3 группе 4,7 (3,8-5,2) мм. Значения глубины пародонтального кармана после лечения в 1 и 2 группах были статистически сопоставимы между собой, но достоверно отличались от значений в 3 группе ($p < 0,001$).

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.

Полученные данные коррелируют с уже опубликованными результатами других исследователей. Улучшение на фоне терапии отмечается в ряде работ отечественных и зарубежных исследователей [142, 256, 257].

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.

Однако следует учитывать, что в современной стоматологии все большее значение придается не только купированию клинических симптомов воспаления и эрадикации пародонтопатогенов, но и сохранению микроэкологической ниши, что отражено даже в клинических рекомендациях [50].

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. При этом максимальное количество синергидных связей было выявлено в группе пациентов, которые получили только местную терапию стоматологическим гелем, содержащим метронидазол бензоат и хлоргексидин

диглюконат в индивидуальных капках, а минимальное количество – в первой группе пациентов.

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.

Таким образом, можно сделать вывод, что комбинированная терапия кларитромицином и метронидазолом, примененная у пациентов красного кластера менее агрессивно воздействует на биологическое разнообразие пародонтального кармана, чем комбинированная терапия амоксициллином и метронидазолом, и монотерапия метронидазолом. Полученные данные соотносятся с данными опубликованными другими исследователями [3, 54, 118, 253, 340].

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 персонифицированного 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.

Для групп пациентов с наличием имплантатов (группы В и С) выявлены наиболее важные (коэффициент важности признака $> 0,05$) клинические признаки: гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов (важность – 0,4749); экссудат (важность – 0,1252); мукозит (важность – 0,1243); аномалии прикрепления мягких тканей (важность – 0,0766); гиперемия, отек, цианоз десны (важность – 0,0675).

Специфичность составила 91,67% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 66,67% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,92 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,67 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,86, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,7884.

Наиболее значимыми комбинациями симптомов для групп В и С оказались (коэффициент важности признака $> 0,05$): Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + Смещение зубов, патологическая миграция зубов (важность – 0,291733), Мукозит + Экссудат (важность – 0,123293), Мукозит + Смещение зубов, патологическая миграция зубов (важность – 0,117168), Мукозит + Эндопародонтальные поражения + Аномалии прикрепления мягких тканей

(важность – 0,059504), Мукозит + Экссудат + Смещение зубов, патологическая миграция зубов (важность – 0,059504).

Специфичность составила 83% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 83% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,83 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,83 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,83, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,83.

Наиболее важными (коэффициент важности признака $> 0,05$) микроорганизмами с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов данных групп оказались: *V.atypica* (важность – 0,215095), *R.dentocariosa* (важность – 0,120301), *S.sanguinis* (важность – 0,085131), *S.anginosus* (важность – 0,065426), *T.forsythia* (важность – 0,056738), *N.flavescens* (важность – 0,051064).

Специфичность составила 66,67% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 91,67% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,67 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 0,92 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,79, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,7884.

Наиболее важными (коэффициент важности признака $> 0,05$) комбинациями микроорганизмов, с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов данных групп, оказались: *S.mitis* + *N.macacae* + *V.atypica* (важность – 0,129106), *S.australis* + *S.infantis* (важность – 0,111909), *T.forsythia* + *P.gingivalis* (важность – 0,100867), *S.vestibularis* + *R.dentocariosa* (важность – 0,096322), *S.anginosus* + *S.sanguinis* + *R.mucilaginosa* (важность – 0,075094), *S.sanguinis* + *V.atypica* + *A.actinomycetemcomitans* (важность – 0,070047), *S.oralis* + *S.mitis* + *S.epidermidis* + *R.dentocariosa* (важность – 0,066489), *A.odontolyticus* + *R.dentocariosa* (важность – 0,063185), *N.macacae* + *R.mucilaginosa* + *S.australis* + *P.gingivalis* (важность – 0,056738).

Специфичность составила 83,33% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 100% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,83 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 1,0 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,92, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,9161.

Наиболее важными (коэффициент важности признака $> 0,05$) комбинациями симптомов, признаков и выделенных микроорганизмов с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов данных групп с наличием имплантов оказались: Смещение зубов, патологическая миграция зубов + *R.dentocariosa* (важность – 0,201613), Мукозит + *V.atypica* (важность – 0,185130), Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов + *R.dentocariosa* (важность – 0,094602), Мукозит + *S.infantis* (важность – 0,060846), Аномалии прикрепления мягких тканей + *T.forsythia* (важность – 0,052730). Следует отметить, что для комбинаций мукозита и *V.atypica*, а также *S.infantis*; АПМТ и *T.forsythia* были выявлены корреляционные связи на предыдущем этапе исследования.

Специфичность составила 83,33% для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 100% для прогнозирования риска развития периимплантита, чувствительность составила 0,83 для прогнозирования отсутствия риска развития периимплантита и 1,0 для прогнозирования риска развития периимплантита, площадь под кривой (ROC-AUC) – 0,92, согласованность (F1 – гармоническое среднее точности и полноты) – 0,9161.

Проведенное исследование подтвердило возможность использования методов машинного обучения, в частности модели *Decision Tree Classifier*, для диагностики периимплантита. Определенные предикторы были включены в дальнейшую работу по оценке эффективности построенных моделей на общей выборке пациентов с хроническим пародонтитом для персонифицированной оценки риска развития осложнений дентальной имплантации у данной группы пациентов.

Таким образом, построенная модель обладает высокой диагностической ценностью и может использоваться для дальнейших исследований в области машинного обучения и стоматологии.

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.actinomycescomitans* (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 имплантатов 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.

Таким образом, разработанная модель Древа Решений эффективно классифицирует периимплантит, минимизируя внутриклассовую дисперсию и повышая точность предсказаний. 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. Сводные данные представлены в таблице 51.

Таблица 51 – 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> +	83,33	100,00	83,00	100,00	0,92	0,9161

	<i>S.sanguinis</i> + <i>R.mucilaginosa</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.mucilaginosa</i> + <i>S.australis</i> + <i>P.gingivalis</i>						
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> +	64,00	63,64	64,00	64,00	0,64	0,6148

	<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>						
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

Полученные данные использования прогностических моделей показали необходимость разработки комплексных подходов в оптимизации персонифицированной 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. Применение данного метода, основанного на анализе спектров колебаний неорганических компонентов и изменений белковой матрицы, делает возможным проводить оценку состояния твердых тканей зуба при различных заболеваниях полости рта и оценивать эффективность лечения [94, 208, 266].

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. Изменения структуры микротвердости эмали при прогрессировании пародонтита отмечаются и в работе других авторов [81, 143, 170, 264, 289, 290].

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 (C-C валентных колебаний), а также более низкие значения остальных спектральных линий по сравнению с эмалью, что следует из различий в органоминеральном составе этих тканей.

Более подробно были проанализированы изменения эмали. Увеличение относительной интенсивности следующих спектральных линий: 956 (симметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_1)), ~1044 (асимметричные валентные колебания связи P-O в фосфат-ионе PO_4^{3-} (мода ν_3)), 1067 (валентные колебания связи C-O в карбонат-ионе CO_3^{2-} (мода ν_1 , замещение В-типа)) и 1091 см^{-1} (валентные колебания связи C-O 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. Схожие изменения проявляются при остеопорозе костной ткани [16, 164, 170, 258, 262, 351, 353].

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.

В результате исследования 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 микробиоты 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-спектроскопия. Особенно остро этот вопрос стоит в стоматологии, так как в ротовой полости выделяются близкородственные виды, имеющие различное клиническое значение. В связи с чем видовая идентификация стрептококков является актуальной задачей современной стоматологии.

В качестве альтернативного метода идентификации стрептококков может быть использован метод спектроскопии комбинационного рассеяния, который нашёл широкое распространение в биомедицинской практике.

Ранее другими авторами проводилось подобное исследование, однако в нем был сделан акцент на видовую идентификацию пневмококка, как основного возбудителя генерализованных инфекций (пневмония и менингит). С учетом возрастающей роли стрептококков в качестве возбудителей заболеваний различной локализации требуется продолжение исследований в данном направлении [12, 13, 111, 263, 316, 321, 328, 352].

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 и проанализированы с помощью Рамановской спектроскопии.

Основные спектральные отличия выявлены на линиях комбинационного рассеяния характерных для цистеина в белках (валентные колебания S-S

дисульфидной связи, конформация гош-транс-гош), фенилаланина (деформационные колебания С-С в ароматическом кольце (белки)), амида II, амида III, пептидных связей в целом (колебания С-N и N-H), а также глицинового каркаса или боковых цепей пролина (деформационные колебания CH_2 групп) и гуанина, липидов и белков (CH_2 и CH_3 деформационные колебания, валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ в сложноэфирных группах) в частности.

С помощью дискриминантного анализа установлены следующие критерии дифференциации *S.pneumoniae*, *S.mitis* и *S.oralis*: для штаммов *S.mitis* характерна амплитуда линии КР $\sim 1\ 182\ \text{см}^{-1}$ больше значения $1\ 258$ и амплитуда линии КР $\sim 1\ 805\ \text{см}^{-1}$ больше 573 . Для штаммов *S.oralis* характерна амплитуда линии КР $\sim 1\ 182\ \text{см}^{-1}$ меньше значения $1\ 258$ и амплитуда линии КР $\sim 1\ 881\ \text{см}^{-1}$ меньше 414 . Для штаммов *S.pneumoniae* характерна амплитуда линии КР $\sim 1\ 805\ \text{см}^{-1}$ меньше значения 573 или амплитуда линии $1\ 881\ \text{см}^{-1}$ 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 персонифицированного клинико-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 общеизвестные 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 и приводит к постоянной ишемизации десны. Мы считаем, что 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.

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 клинико-микробиологической диагностики и оценки эффективности консервативных методов терапии с учетом биологического разнообразия и симбиотических свойств микробиоты пародонтальных карманов.

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.

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.actinomycetemcomitans* ($p=0,030$) 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПМТ	Аномальное прикрепление мягких тканей
ГДОШКЗ	Гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов
ГОЦД	Гиперемия, отек, цианоз десны
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИИ	Искусственный интеллект
ИК	Индекс кровоточивости
НГПР	Неудовлетворительная гигиена полости рта
НЗР	Неприятный запах изо рта
КР	Комбинационное рассеяние
НККР	Нависающие края коронок и реставраций
ОДА	Опорно-двигательный аппарат
ПЗ	Подвижность зубов
ПИ	Пародонтальный индекс
ПК	Глубина пародонтального кармана
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СЗПМЗ	Смещение зубов и патологической миграции зубов
ССС	Сердечно-сосудистая система
ФДАК	Фуркационный дефект альвеолярной кости
ХГП	Хронический генерализованный пародонтит
ЭП	Эндопародонтальные поражения
IL	Интерлейкин
MALDI ToF	Матрично-ассоциированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия
NGS	Секвенирование нового поколения
ОHI-S	Упрощенный индекс гигиены полости рта
PMA	Папилляро-маргинально-альвеолярный индекс
TNF	(англ. Tumor necrosis factor) фактор некроза опухолей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активная инфекция *Candida* spp. и *Actinomyces* spp. как возможная причина рефрактерности при лечении пародонтита / Д. М. Нейзберг, Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 61–73.
2. Актуализация эффективности применения системного комбинированного антибактериального препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Е. В. Косова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 90–91. (313)
3. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Е. В. Косова [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 217–223.
4. Анализ негативных исходов результатов протезирования мостовидными ортопедическими конструкциями в боковых отделах зубных рядов / С. С. Комлев, И. В. Бажутова, С. А. Пугачев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 38–40.
5. Анализ ошибок и осложнений имплантологического лечения / М. В. Корнеева, В. Е. Томилин, А. М. Хусаинов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2024. – Т. 25, № 2(118). – С. 22–25.
6. Атрушкевич, В. Г. Особенности микробиоценоза зубного налета у пациентов с агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом / В. Г. Атрушкевич, Е. А. Тихомирова, И. В. Зудина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 88–97.
7. Бактерии рода *Filifactor* у больных пародонтитом и сахарным диабетом по данным метагеномного анализа микробиома пародонта / Т. В. Царева, О. О. Янушевич, В. Н. Царев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2023. – Т. 100, № 6. – С. 485–494.
8. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани / А. А. Кулаков, В. А. Бадалян, Т. К. Хамраев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 114–118.

9. Блашкова, Ю. В. Роль поддерживающей терапии в комплексном лечении заболеваний пародонта / Ю. В. Блашкова, В. Г. Атрушкевич, С. Л. Блашкова // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста. Сборник трудов. VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (Казань, 09 февраля 2024 года). – Казань : Казанский государственный мед. университет, 2024. – С. 28–34.
10. Богачева, Н. В. Оценка значимости участия микроорганизмов в развитии периимплантитов / Н. В. Богачева, Н. А. Тунева // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 88–89.
11. Вакуум-лазерная терапия в комплексном лечении хронического гингивита / С. Н. Ермольев, И. С. Агафонова, Ш. Л. Шиманский [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 84–91.
12. Видовое разнообразие стрептококков при заболеваниях пародонта / И. В. Бажутова, Д. Д. Исмагуллин, А. В. Лямин, Д. А. Трунин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 1. – С. 81–86.
13. Видовое разнообразие стрептококков при локальных и системных инфекциях / Д. Д. Исмагуллин, П. В. Бочкарёва, И. В. Бажутова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 10. – С. 597–603.
14. Виром полости рта: начало пути (обзор литературы) / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, Р. Ш. Гветадзе [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 115–124.
15. Влияние рекомбинантного лактоферрина на антимикробную активность фитокомпозиции Мукосефт в отношении *S. intermedius* и *C. albicans* / Ю. С. Кипарисов, Д. Г. Кипарисова, А. П. Варуха [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 66–75.
16. Возможности применения рамановской микроспектроскопии для исследования структурных особенностей твердых тканей зубов человека / Ю. В. Мандра, А. С. Ивашов, С. Л. Вотяков [и др.] // Экспериментально-клиническая стоматология. – 2011. – № 1 – С. 24–28.

17. Волоконно-оптические системы для диагностики стоматологической патологии (обзор литературы). Часть II / Т. В. Гайворонская, А. В. Арутюнов, Ф. С. Аюпова [и др.] // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 54–60.
18. Галеева, З. Р. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологии эндодонта и пародонта / З. Р. Галеева // Эндодонтия today. – 2012. – № 2. – С. 3–7.
19. Геворкян, А. А. Варианты снижения риска возникновения периимплантита, вызванного цементом для фиксации реставраций / А. А. Геворкян, А. С. Иванов // Главный врач Юга России. – 2018. – № 6(64). – С. 39–41.
20. Гимранова, И. А. Сравнительная характеристика видового состава микробиома ротовой полости у пациентов с гингивитом и пародонтитом / И. А. Гимранова, В. А. Гриценко, Г. М. Акмалова // Клиническая стоматология. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 76–81.
21. Григорович, Э. Ш. Хронический генерализованный пародонтит: клинико-морфологические и молекулярно-генетические основы гетерогенности заболевания, обоснование прогноза и персонификация терапии : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Григорович Эльмира Шадиловна. – Москва, 2016. – 327 с.
22. Грудянов, А. И. Антибактериальный эффект иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов при хроническом генерализованном пародонтите / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин // Стоматология. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 16–19.
23. Грудянов, А. И. Частота встречаемости эндодонто-пародонтальных поражений и информированность врачей об особенностях их диагностики и лечения / А. И. Грудянов, М. К. Макеева // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 11–14.

24. Гуляева, О. А. Влияние индивидуальной гигиены полости рта на результат поддерживающей терапии в отдаленные сроки после дентальной имплантации / О. А. Гуляева, С. В. Аверьянов, Б. А. Якупов // Dental Forum. – 2019. – № 4(75). – С. 30–31.
25. Гуляева, О. А. Оптимизация поддерживающей пародонтальной терапии у пациентов группы риска с дентальными имплантатами / О. А. Гуляева, С. В. Аверьянов, Б. А. Якупов // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 309–314.
26. Гуляева, О. А. Профилактика воспалительных осложнений после дентальной имплантации / О. А. Гуляева, С. В. Аверьянов // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 84–88.
27. Дададжанов, Х. Р. Диагностика зубоальвеолярных удлинений / Х. Р. Дададжанов, А. А. Аббосов, М. Б. Каримов // Молодой учёный. – 2021. – № 29(371). – С. 156–159.
28. Денситометрия в динамике у пациентов с заболеваниями пародонта / Г. И. Ронь, Л. В. Уварова, Т. М. Еловикова [и др.] // Dental Magazine. – 2016. – № 5(149). – С. 10–15.
29. Диагностическая и прогностическая роль ротовой жидкости при периимплантатном мукозите / В. С. Тлустенко, Ф. Н. Гильмиярова, В. П. Тлустенко [и др.] // Институт стоматологии. – 2023. – № 4(101). – С. 26–27.
30. Дмитриева, Л. А. Пародонтология : национальное руководство / Л. А. Дмитриева. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 712 с.
31. Доклад о состоянии здоровья полости рта в мире: на пути к достижению всеобщего охвата услугами в области охраны здоровья полости рта к 2030 г.: резюме. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/> (дата обращения: 26.03.2025).
32. Заболевания пародонта и атеросклероз: микрoэкологические, метаболические и иммунологические механизмы взаимосвязи / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, Е. Н. Ющук [и др.] // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 4. – С. 370–380.

33. Зависимость регионарного кровообращения в тканях пародонта от состояния окклюзионно-артикуляционных нарушений у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / В. С. Тлустенко, Д. А. Трунин, В. П. Тлустенко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2024. – Т. 28, № 2. – С. 139-148.

34. Зудилин, А. Ю. Повышение эффективности диагностики и планирования ортодонтического лечения у пациентов с зубочелюстными аномалиями и патологией мягких тканей полости рта на основании трехмерной реконструкции зубочелюстной системы / А. Ю. Зудилин, В. А. Тугарин, А. И. Ерохин // Dental Forum. – 2017. – № 4. – С. 33.

35. Изменение микрофлоры полости рта при пародонтите различной степени тяжести / И. Д. Брофман, А. Ю. Созаева, Л. Р. Жанимова [и др.] // Успехи современной науки. – 2016. – Т.10, № 11. – С. 39–42.

36. Изучение клинической эффективности комплекса природных цитокинов и антимикробных пептидов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин [и др.] // Стоматология для всех. – 2021. – № 4(97). – С. 16–20.

37. Изучение состояния гигиены полости рта с помощью индекса гигиены полости рта на фоне применения разработанного комплексного подхода к лечению гиперестезии зубов, сопровождающейся рецессией десны у пациентов с пародонтитом / Н. В. Чиркова, В. А. Токарев, Н. Г. Деревнина [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 120–128.

38. Информативность количественной оценки иммунорегуляторных медиаторов кревикулярной жидкости в прогнозировании характера течения воспалительных заболеваний пародонта / О. В. Еремин, Л. Ю. Островская, Н. Б. Захарова [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 209–216.

39. Ипполитов, Е. В. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии / Е. В. Ипполитов, Л. В. Диденко, В. Н. Царев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 12. – С. 59–64.
40. Использование тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении заболеваний пародонта / Д. В. Монаков, В. А. Монаков, И. В. Бажутова [и др.] // Главный врач Юга России. – 2024. – № 3(95). – С. 28–29.
41. Каличкина, Е. Л. Изменение бактериальной структуры пародонта и его морфо-функционального состояния при развитии воспалительного процесса / Е. Л. Каличкина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 23–27.
42. Калюжин, О. В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов / О. В. Калюжин // Аллергология и иммунология. – 2016. – № 3(17). – С. 186–188.
43. Канноева, М. В. Оценка эффективности применения различных антибактериальных препаратов в дентальной имплантации / М. В. Канноева, Э. Г. Борисова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2019. – Т. 21, № 11. – С. 48–55.
44. Катола, В. М. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии / В. М. Катола, В. Е. Комогорцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 117–122.
45. Клинико-лабораторная характеристика слизистой оболочки полости рта при пародонтите / В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, Е. А. Семенцова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 9. – С. 518.
46. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степени тяжести с учетом молекулярно-генетической характеристики микробиоты полости рта / А. Булгакова, А. Мавзютов, Э. Тамарова [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 70–73.

47. Клинико-морфометрические результаты комплексного лечения гипертрофического гингивита при дистальном глубоком прикусе у подростков / О. Н. Рисованная, С. И. Рисованный, И. Ю. Майчуб [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4(159). – С. 102 – 106.

48. Клиническая и экспериментальная оценка эффективности применения нового реминерализующего геля в комплексном лечении кариеса и некариозных поражений зубов пациентов старших возрастных групп / Ю. В. Мандра, Е. А. Семенцова, С. С. Григорьев [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2024. – Т. 24, № 3(91). – С. 220–229.

49. Клиническая оценка результатов комплексного применения сульфидных минеральных вод, «Мелаксена» и фитококтейля «FK-RS» для иммунной коррекции хронических гингивитов / З. К. Козырева, С. Н. Гонтарев, К. М. Козырев [и др.] // Институт Стоматологии. – 2017. – № 74(1). – С. 67–69.

50. Клинические рекомендации «Хронический пародонтит» (K05.3) Утверждены Постановлением № 1 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 20 декабря 2024 года.

51. Клинический анализ хирургических методов лечения заболеваний пародонта (по материалам лечебно-профилактических учреждений города Якутска) / И. Д. Ушницкий, О. С. Унусян, А. А. Иванова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. Сборник статей Межрегиональной научно-практической конф., посвящ. 65-летию ГАУ РС (Я) «Якутский специализированный стоматологический центр» с международным участием (Якутск, 03 июня 2024 года). – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2024. – С. 161–167.

52. Клинический результат использования геля, обладающего одновременно реминерализующим и противовоспалительным действием, при лечении заболеваний тканей пародонта / Н. Б. Ванченко, К. Г. Караков, С. В. Новиков [и др.] // Главный врач Юга России. – 2019. – № 3(67). – С. 19–20.

53. Клиническое значение представителей рода *Streptococcus* при развитии пародонтита / И. В. Бажутова, Д. Д. Исматуллин, А. В. Лямин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 51–58.
54. Комбинированная антимикробная химиотерапия (фторхинолоны и имидазолы) в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Р. В. Ушаков, Н. Н. Нуруев, Т. В. Ушакова [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – № 1(97). – С. 60–65.
55. Компьютерная капилляроскопия в оценке микроциркуляции в тканях пародонта при его воспалительных заболеваниях / Е. К. Кречина, Т. Н. Смирнова, И. Е. Гусева [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 6-2. – С. 65.
56. Копецкий, И. С. Современные аспекты методов лечения периимплантитов / И. С. Копецкий, Е. Б. Страндстрем, А. И. Копецкая // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 5-6. – С. 324–327.
57. Крикун, Е. В. Клинико – иммунологическое обоснование применения диодного лазера в комплексном лечении эндопародонтальных поражений : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крикун Елена Валерьевна. – Казань, 2019. – 163 с.
58. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина. – Москва : МГМСУ, 2019. – 304 с.
59. Легких, А. В. Сравнительная оценка степени минерализации твердых тканей зубов методом Рамановской спектроскопии / А. В. Легких, Ю. В. Мандра, Д. В. Киселева // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 6(129). – С. 5–8.
60. Магсумова, О. А. Оценка изменений кислотоустойчивости и минерального состава эмали при химическом отбеливании зубов / О. А. Магсумова // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 13–19.

61. Максимовская, Л. Н. Применение электромиографии при обследовании пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, при различной степени выраженности частичной вторичной адентии / Л. Н. Максимовская, Г. Куликов // Стоматология для всех. – 2019. – № 2(87). – С. 12–15.

62. Метагеномный анализ микробиоты зубодесневой борозды и патогенез пародонтита, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа / Э. А. Бабаев, И. П. Балмасова, А. М. Мкртумян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 6. – С. 682–686.

63. Методы исследования пародонтального микробиома / Н. В. Круглова, Н. В. Тиунова, А. В. Кочубейник [и др.] // Стоматология для всех. – 2015. – № 3. – С. 20–21.

64. Микляев, С. В. Анализ распространенности хронических заболеваний тканей пародонта / С. В. Микляев, О. М. Леонова, А. В. Сущенко. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27454> (дата обращения: 26.03.2025).

65. Микроэкология пародонта / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, О. О. Янушевич [и др.] // Взаимосвязь локальных и системных эффектов. – Москва, 2021. – С. 175–225.

66. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 127–131.

67. Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите / А. А. Кулаков, Е. А. Коган, Т. В. Брайловская [и др.] // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. – 2020. – Т. 492, № 1. – С. 300–304.

68. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – Москва : Медпресс-информ, 2019. – 928 с.

69. Олескин, А. В. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов / А. В. Олескин Б. А. Шендеров, В. С. Роговский. – Москва : изд-во Московского университета, 2020. – 286 с. : ил.
70. Оптимизация сроков поддерживающей пародонтальной терапии при использовании фотоактивированной дезинфекции / В. Г. Атрушкевич, Л. Ю. Орехова, О. О. Янушевич [и др.] // Пародонтология. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 121–126.
71. Опыт применения аквакинетического метода для лечения периимплантита / Р. Т. Буляков, О. А. Гуляева, Т. С. Чемикосова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 4. – С. 24–28.
72. Оценка гемодинамики тканевого кровотока в периапикальных тканях после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита / Е. К. Кречина, Л. Б. Ярыгина, Ю. А. Винниченко [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 97, № 6-2. – С. 66.
73. Оценка органического и минерального состава эмали зубов методом Рамановской спектроскопии: экспериментальное нерандомизированное исследование / И. В. Бажутова, О. А. Магсумова, О. О. Фролов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 118–132.
74. Пародонтопатогенная микрофлора и гены антибиотикорезистентности у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом / А. С. Оправин, А. С. Галиева, Н. В. Давидович [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 39–47.
75. Патент RU 2531446 C1 Российская Федерация, МПК A12B 17/24 (2006.01). Способ вестибулопластики полости рта : заявка № 2013130186/14, 01.07.2013 : опубл. 20.10.2014 / И. В. Бажутова, Д. А. Трунин [и др.]. – Бюл. № 29. – 9 с.

76. Патент RU 2794355 C1 Российская Федерация, МПК C12Q 1/04 (2006.01), C12Q 1/06 (2006.01), C12Q 1/24 (2006.01), C12N 1/20 (2006.01). Способ первичного посева отделяемого из пародонтальных карманов : заявка № 2022126835, 15.10.2022 : опубл. 17.04.2023 / И. В. Бажутова, А. В. Лямин, Д. А. Трунин [и др.]. – Бюл. № 11. – 8 с.

77. Патогенетический подход к коррекции морфофункциональных нарушений в тканях пародонта у пациентов с хроническим гингивитом / И. С. Агафонова, С. Н. Ермольев, Р. А. Айвазова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2024. – Т. 24, № 1(89). – С. 34–40.

78. Персонализированный подход к диагностике пародонтита у пациенток со сниженной минеральной плотностью костной ткани в период климакса / Л. Ю. Островская, А. И. Ханина, А. В. Лысов [и др.] // Head and Neck = Голова и шея. Российский журнал. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 19–25.

79. Применение наночастиц металлов и их оксидов в стоматологических композитных материалах и конструкциях. Обзор (часть 1) / С. Ю. Иванов, Я. Н. Карасенков, Н. В. Латута [и др.] // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 159–165.

80. Профилактика периимплантита в области дентальных имплантатов у пациентов с генерализованным пародонтитом в анамнезе / Б. А. Якупов, О. А. Гуляева, С. В. Аверьянов [и др.] // Институт стоматологии. – 2024. – № 2(103). – С. 39–41.

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

82. Распространенность заболеваний пародонта у пациентов с различным индексом массы тела / Е. С. Слажнева, В. Г. Атрушкевич, Л. Ю. Орехова [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 202–208.

83. Распространенность пародонтита и его этиопатогенетические и клинические взаимосвязи с постменопаузальным остеопорозом / И. В. Чайковская, Э. А. Майлян, А. А. Соболева [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 107–114.

84. Реализация прогностической стратегии в диагностике воспалительных заболеваний пародонта / О. В. Еремин, Л. Ю. Островская, Н. Б. Захарова [и др.] // Пародонтология. – 2024. – Т. 29, № 2. – С. 151–157.

85. Результаты клинических исследований метода сохранения костной ткани перед имплантацией / И. П. Рыжова, Н. М. Погосян, В. В. Чуев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 37–42.

86. Рисованная, О. Н. Изучение микробного пейзажа десневой борозды в зависимости от клинического состояния тканей пародонта и уровня эмоционального напряжения / О. Н. Рисованная, З. В. Лалиева // проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 135–140.

87. Роль взаимосвязи оральной микробиоты и факторов местного иммунитета в развитии воспалительных заболеваний пародонта / И. Н. Усманова, Л. П. Герасимова, М. М. Туйгунов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 9(177). – С. 45–49.

88. Роль оральной микробиоты в этиологии, патогенезе пародонтита и в системной патологии / И. А. Гимранова, В. А. Гриценко, И. М. Рабинович [и др.] // Клиническая стоматология. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 179–185.

89. Самохвалова, Д. Д. Калькулятор пародонтального риска в системе поддержки принятия клинических решений / Д. Д. Самохвалова, М. Д. Перова. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – № 1. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-1/1-3.pdf> (дата обращения: 24.01.2024).

90. Самусенков, В. О. Клинико-лабораторный мониторинг применения фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний полости рта : специальность 3.1.7 «Стоматология» ; 1.5.11 «Микробиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Самусенков Вадим Олегович. – Москва, 2022. – 262 с. : ил.

91. Светлакова, Е. Н. Воспалительные заболевания пародонта: клинико-патогенетическое обоснование новых подходов к диагностике и назначению регенеративной терапии : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Светлакова Елена Николаевна. – Пермь, 2022. – 299 с.

92. Связь состояния соматического здоровья с заболеваниями тканей пародонта и зубов в реальной клинической практике / М. Н. Мамедов, В. А. Куценко, Э. Ф. Керимов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – № 25(2). – С. 66–73. (126)

93. Симакова, Т. Г. Методика и эффективность применения препарата Коэнзим Композитум в комплексном лечении пародонтита у военнослужащих / Т. Г. Симакова, Н. В. Алькузи // Институт стоматологии. – 2016. – № 2(71). – С. 44–45.

94. Систематический обзор / Л. Ю. Орехова, Н. А. Артемьев, О. А. Биричева [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 19–30.

95. Скрининг - диагностика заболеваний слизистой оболочки рта с позиции онконастороженности / В. В. Шкарин, Ю. А. Македонова, И. Д. Шульман [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 123–129.

96. Современное представление о применении эндоскопической техники на пародонтологическом приеме. Систематический обзор / Л. Ю. Орехова, Н. А. Артемьев, О. А. Биричева [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 19–30.

97. Современные аспекты консервативного подхода к лечению воспалительных заболеваний пародонта у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста / Е. А. Олейник, И. А. Беленова, О. И. Олейник [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45, № 2. – С. 178–197.

98. Современные методы лечения хронического пародонтита (обзор литературы) / Л. П. Герасимова, Ф. Х. Камилов, И. Ф. Ибрагимова [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 28–39.

99. Создание молекулярно-генетической тест-системы для ранней диагностики и оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта / Э. Р. Тамарова, К. Ю. Швец, А. Р. Мавзютов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 55–60.

100. Сохранить молодость пародонта: правда или миф? Стратегия и тактические подходы в периодонтологии на основе профилактической, предиктивной, персонифицированной медицины / И. А. Беленова, В. А. Митронин, А. В. Сударева [и др.] // Эндодонтия today – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 90–98.

101. Сравнительная оценка возникновения гиперестезии зубов после курса домашнего отбеливания различными системами / М. А. Постников, О. А. Магсумова, С. Е. Чигарина [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 27–31.

102. Сравнительная оценка фторсодержащих препаратов при лечении гиперестезии зубов у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / С. Н. Гаража, С. Г. Шилова, Ф. С. С. Хубаева [и др.] // Главный врач Юга России. – 2020. – № 3(73). – С. 8–10.

103. Сравнительный анализ современных методов лечения пациентов с заболеваниями пародонта / Н. А. Полушкина, Н. В. Чиркова, Ж. В. Вечеркина [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 62–66.

104. Сравнительный анализ эффективности хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, применяемых в пародонтологии и имплантологии / Р. М. Богатырева, Е. С. Слажнева, Ю. В. Блашкова [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 264–275.
105. Стариков, Н. А. Опыт реабилитации пациентов с феноменом патологической миграции зубов / Н. А. Стариков, Е. В. Хазина // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 6-2. – С. 74–75.
106. Субанова, А. А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) / А. А. Субанова // Вестник КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 7. – С. 152–155.
107. Терапевтическая стоматология / Д. А. Трунин, М. А. Постников, С. Е. Чигарина [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 920 с.
108. Терапевтическая стоматология : национальное руководство / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 888 с.
109. Тимофеев, А. А. Хирургические методы дентальной имплантации / А. А. Тимофеев. – Киев : РРР Червона Рута-Турс, 2007. – 128 с.
110. Трунин, Д. А. Способ хирургического лечения пародонтита с применением композиции аллоимплантатов / Д. А. Трунин, В. П. Кириллова, И. В. Бажутова // Пародонтология. – 2008. – № 1(46). – С. 40–44.
111. Тунева, Н. А. Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите. Обзор / Н. А. Тунева, Н. В. Богачева // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. – 2021. – Вып. 2. – С. 101–109.
112. Факторы развития и современные методы профилактики и лечения ранних и отсроченных воспалительных осложнений дентальной имплантации (обзор) / И. С. Мащенко, А. А. Гударьян, С. В. Ширинкин [и др.] / Медицинские науки. – 2019. – № 10-3(56). – С. 234–250.

113. Факторы, влияющие на процесс ремоделирования костной ткани после проведенной дентальной имплантации (обзор литературы) / А. А. Ремизова, П. А. Битаров, А. А. Гогичаева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – Т. 31, № 4. – С. 44–48.

114. *Fusobacterium nucleatum*: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза / К. А. Каюмов, А. В. Лямин, А. В. Жестков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 13–18.

115. Хайтович, А. Б. Чувство кворума микроорганизмов как фактор патогенности / А. Б. Хайтович, Е. А. Мурейко // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 214–220.

116. Халиуллина, Г. Р. Принципы патогенетической терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени / Г. Р. Халиуллина, С. Л. Блашкова, Н. А. Макарова // Практическая медицина. – 2013. – Т. 4, № 72. – С. 78–80.

117. Хирургическая подготовка полости рта перед ортопедическим лечением : учеб.-метод. пособие / А. А. Кочубинская, А. С. Артюшкевич, О. С. Яцкевич [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2015. – 16 с.

118. Царев, В. Н. Генетические маркеры резистентности к антибиотикам у биопленкоформирующих штаммов возбудителей анаэробной инфекции / В. Н. Царев, Е. В. Ипполитов, Е. Н. Николаева // Национальные приоритеты России. – 2016. – № 2(20). – С. 136–141.

119. Царев, В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта / В. Н. Царев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 720 с.

120. Царев, В. Н. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 5. – С. 101–112.

121. Царева, Т. В. Поддесневой микробиом при заболеваниях пародонта и коморбидной патологии (метаанализ) / Т. В. Царева, И. П. Балмасова, В. Н. Царев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101, № 2. – С. 281–292.

122. Цимбалистов, А. В. Восстановление апроксимальных контактов пломбированием для сохранения устойчивости зубов / А. В. Цимбалистов, А. А. Копытов // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 6-2. – С. 16.

123. Шапошникова, А. А. Особенности диагностики и лечения эндопародонтальных поражений / А. А. Шапошникова, М. П. Харитонов, С. С. Григорьев // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 6. – С. 23–25.

124. Шейдеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 томах. Том 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б. А. Шен-деров. – Москва : Грант, 1998. – 287 с.

125. Эндодонто-пародонтальные поражения: актуальные вопросы / Д. Т. Галиева, В. Г. Атрушкевич, В. Н. Царев [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 85–91.

126. Этиология, клинические проявления и микробиота красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: обзор научной литературы / Н. П. Теплюк, М. А. Степанов, Б. Ш. Дамдинова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 553–562.

127. Ювенильный пародонтит – видовая принадлежность выделенных микроорганизмов / А. К. Абдрахманов, Е. В. Мамаева, Г. Ю. Яковлева [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3(58). – С. 4–9.

128. Яшнова, Н. Б. Микробный состав пародонтального кармана при хроническом генерализованном пародонтите / Н. Б. Яшнова, Ю. И. Пинелис, А. А. Дутова // Актуальные проблемы медицины. – 2024. – Т. 47, № 1. – С. 89–98.

129. A 5-year randomized clinical trial comparing minimally with moderately rough implants in patients with severe periodontitis / M. Raes, R. D'hondt, W. Teughels [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2018. – Vol. 45(6). – P. 711–720.

130. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification / J. G. Caton, G. Armitage, T. Berglundh [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2018. – Jun., vol. 45, suppl 20. – P. S1–S8. (20), (251),
131. A pilot study comparing the outcome of scaling/root planning with and without Perioscope™ technology / C. M. Blue, P. Lenton, S. Lunos [et al.] // Journal of dental hygiene: JDH American Dental Hygienists' Association. – 2013. – Vol. 87(3). – P. 152–157.
132. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome / S. M. Ganesan, V. Joshi, M. Fellows [et al.] // ISME J. – 2017. – Sep., vol. 11(9). – P. 2075–2089.
133. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci / J. Kurkivuori, V. Salaspuro, P. Kaihovaara [et al.] // Oral Oncol. – 2007. – Feb., vol. 43(2). – P. 181–186.
134. Adjunctive non-surgical therapy of inflamed periodontal pockets during maintenance therapy using diode laser: a randomized clinical trial / N. T. Nguyen, M. R. Byarlay, R. A. Reinhardt [et al.] // J. Periodontol. – 2015. – Vol. 86. – P. 1133–1140.
135. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naïve oral microbiome / S. M. Ganesan, S. M. Dabdoub, H. N. Nagaraja [et al.]. – Text : electronic // Sci Adv. – 2020. – Vol. 6(22). – eaaz0108. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32518820/> (date accessed: 24.01.2025).
136. Aishwarya, D. R. Enhanced Periodontal Debridement with Periodontal Endoscopy (Perioscopy) for Diagnosis and Treatment in Periodontal Therapy / D. R. Aishwarya, G. J. Priyanka, A. M. Deepika // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2022. – Vol. 16(8). – P. 13–16.
137. Alteration of Streptococcus salivarius in Buccal Mucosa of Oral Lichen Planus and Controlled Clinical Trial in OLP Treatment / Y. Li, F. Shao, S. Zheng [et al.] // Probiotics Antimicrob Proteins. – 2020. – Dec., vol. 12(4). – P. 1340–1348.

138. Altveş, S. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases / S. Altveş, H. K. Yildiz, H. C. Vural // Biosci Microbiota Food Health. – 2020. – Vol. 39(2). – P. 23–32.

139. Antibiotic resistance in the microbiota of periodontitis patients: an update of current findings / E. Ng, J. R. H. Tay, S. K. Boey [et al.] // Crit. Rev. Microbiol. – 2024. – May, vol. 50(3). – P. 329–340.

140. Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: Systematic review and meta-analysis / E. Q. M. Souza, T. E. da Rocha, L. F. Toro [et al.]. – Text : electronic // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2020. – Sep., vol. 31. – 101808. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413509/> (date accessed: 24.01.2025).

141. Antimicrobial photodynamic therapy for managing the peri-implant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of randomized clinical trials / R. Bahrami, N. Nikparto, F. Gharibpour [et al.]. – Text : electronic // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2024. – Feb., vol. 45. – 103990. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38278339/> (date accessed: 24.01.2025).

142. Antimicrobial photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct in the treatment of periodontitis and peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, R. Pu, Y. Qian [et al.]. – Text : electronic // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2021. – Jun., vol. 34. – 102231. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33621702/> (date accessed: 24.01.2025).

143. Applications of Raman spectroscopy in dentistry: Analysis of tooth structure / R. Ramakrishnaiah, G. Rehman, S. Basavarajappa [et al.] // Appl. Spectrosc. Rev. – 2015. – Vol. 50(4). – P. 332–350.

144. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life / S. L. Buset, C. Walter, A. Friedmann [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2016. – Vol. 43. – P. 333–344.

145. Asociación entre Infección por *Fusobacterium nucleatum* y Cáncer Colorrectal: Un Estudio Mexicano / H. Cuellar-Gómez, M. E. Ocharán-Hernández, C. C. Calzada-Mendoza [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Méx.* – 2022. – Vol. 87. – P. 277–284.

146. Assessment of Risk Factors and Prognostic Predictors for Endo-Perio Lesions in Indian Cohorts: An Observational Study / L. B. Shiggaon, A. Kingaonkar, T. Kour [et al.]. – Text : electronic // *Cureus.* – 2024. – Sep. 17, vol. 16(9). – e69598. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39421113/> (date accessed: 24.01.2025).

147. Assessment of the association between the Implant Disease Risk Assessment (IDRA) tool and peri-implantitis: a retrospective cohort study with up to 8 years of follow-up / T. Rebeiz, L. Nasr, A. R. Kassir [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2024. – Oct., vol. 53(10). – P. 845–852.

148. Association of Novel *Streptococcus sanguinis* Virulence Factors with Pathogenesis in a Native Valve Infective Endocarditis Model / A. M. Martini, B. S. Moricz, A. K. Ripperger [et al.]. – Text : electronic // *Front Microbiol.* – 2020. – Jan. 31, vol. 11. – 10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082276/> (date accessed: 24.01.2025).

149. Association of removable partial denture use with oral and systemic health / P. M. Preshaw, A. W. Walls, N. S. Jakubovics [et al.] // *J. Dent.* – 2011. – Vol. 39. – P. 711–719.

150. Bacterial interactions and successions during plaque development / P. E. Kolenbrander, Rj. Jr. Palmer, A. H. Rickard [et al.] // *Periodontol.* 2000. – 2006. – Vol. 42. – P. 47–79.

151. Bartold, P. M. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis / P. M. Bartold, T. E. Van Dyke // *J. Clin. Periodontol.* – 2019. – Vol. 46. – P. 6–11.

152. Belibasakis, G. N. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis / G. N. Belibasakis, D. Manoil // *J. Dent. Res.* – 2021. – Vol. 100(1). – P. 21–28.

153. Biochemical and immunohistochemical studies of matrix metalloproteinases in periodontal disease pathogenesis affecting children with connective tissue dysplasia syndrome / D. A. Domenyuk, F. N. Gilmiyarova, V. V. Shkarin [et al.]. – Text : electronic // Archiv. EuroMedica. – 2023. – Vol. 13(1). – URL: <https://scispace.com/papers/biochemical-and-immunohistochemical-studies-of-matrix-3plz0ad1> (date accessed: 24.01.2025).

154. Biologics-based regenerative technologies for periodontal soft tissue engineering / L. Tavelli, M.K. McGuire, G. Zucchelli [et al.] // Journal of periodontology. – 2020. – Vol. 91(2). – P. 147–154.

155. Biting and chewing in overdentures, full dentures, and natural dentitions / F. A. Fontijn-Tekamp, A. P. Slagter, A. Van Der Bilt [et al.] // J. Dent. Res. – 2000. – Vol. 79. – P. 1519–1524.

156. Borgnakke, W. S. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? / W. S. Borgnakke // Dent. Clin. North Am. – 2015. – Oct., vol. 59(4). – P. 885–917.

157. Brignardello-Petersen, R. No benefits important to patients from the use of chlorhexidine rinse as an adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis / R. Brignardello-Petersen // JADA. – 2017. – Nov., vol. 148(11). – P. 172.

158. Carvalho, R. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: An updated systematic review / R. Carvalho // J. Clin. Periodontol. – 2021. – Vol. 48(8). – P. 1019–1036.

159. Cellular senescence with SASP in periodontal ligament cells triggers inflammation in aging periodontal tissue / K. Ikegami, M. Yamashita, M. Suzuki [et al.] // Aging (Albany NY). – 2023. – Mar. 1, vol. 15(5). – P. 1279–1305

160. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administred amoxicillin or metronidazole / M. Feres, A. D. Haffajee, K. Allard [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2001. – Vol. 28. – P. 597–609.

161. Chapple, I. Time to take gum disease seriously / I. Chapple // Br. Dent. J. – 2022. – Vol. 232(6). – P. 360–361.

162. Chapple, I. L. Time to take periodontitis seriously / I. L. Chapple. – Text : electronic // BMJ. – 2014. – Apr. 10, vol. 348. – g2645. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721751/> (date accessed: 24.01.2025).

163. Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study / W. Dukić, I. Bago, A. Aurer [et al.] // J. Periodontol. – 2013. – Aug., vol. 84(8). – P. 1111–1117.

164. Collagen–hydroxyapatite–water interactions investigated by XRD, piezogravimetry, infrared and Raman spectroscopy / L. F. Sukhodub, C. Moseke, L. B. Sukhodub [et al.] // J. Mol. Struct. – 2004. – Vol. 704. – P. 53–58.

165. Corrigendum to "All-ceramic or metal-ceramic tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs)? A systematic review of the survival and complication rates. Part II: Multiple-unit FDPs" [Dental Materials 31 (6) (2015) 624-639] / B. E. Pjetursson, I. Sailer, N. A. Makarov [et al.] // Dent. Mater. – 2017. – Jan., vol. 33(1). – P. e48–e51.

166. Costalonga, M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries / M. Costalonga, M. C. Herzberg // Immunology Letters. – 2014. – Vol. 162. – P. 22–38.

167. Current Progress and Challenges of Using Artificial Intelligence in Clinical Dentistry—A Narrative Review / Z. Surlari, D. G. Budală, C. I. Lupu [et al.]. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12. – 7378. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38068430/> (date accessed: 24.01.2025).

168. Czochrowska, E. M. The orthodontic/periodontal interface / E. M. Czochrowska, M. Rosa // Seminars in Orthodontics. – 2015. – Vol. 21, issue 1. – P. 3–14.

169. Daif, E. T. Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures / E. T. Daif // Dent. Traumatol. – 2013. – Vol. 29. – P. 399–403.

170. Daniel Spectral Analysis of Rat Bone Tissue During Long Antiorthostatic Hanging and at Introduction of Allogeneic Hydroxyapatite / E. V. Timchenko, P. E. Timchenko, E. V. Pisareva [et al.] // Optics and Spectroscopy. – 2020. – Vol. 128(7). – P. 989–997.

171. Darveau, R. P. Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease / R. P. Darveau, G. Hajishengallis, M. A. Curtis // J. Dent. Res. – 2012. – Vol. 91. – P. 816–820.
172. Deep learning in periodontology and oral implantology: A scoping review / H. Mohammad-Rahimi, S. R. Motamedian, Z. Pirayesh [et al.] // J. Periodontal Res. – 2022. – Vol. 57. – P. 942–951.
173. Detection of Red complex bacteria, P. gingivalis, T. denticola and T. forsythia in infected root canals and their association with clinical signs and symptoms. / S. Tiwari, S. Saxena, A. Kumari [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2020. – Apr. 30, vol. 9(4). – P. 1915–1920.
174. Development of a prognostic tool: based on risk factors for tooth loss after active periodontal therapy / S. Rahim-Wöstefeld, D. Kronsteiner, S. ElSayed [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2022. – Vol. 6(1). – P. 813–822.
175. Development of Prevotella intermedia-Specific PCR Primers Based on the Nucleotide Sequences of a DNA Probe Pig27 / M. J. Kim, K. H. Hwang, Y. S. Lee [et al.] // J. Microbiol. Methods. – 2011. – Vol. 84. – P. 394–397.
176. Dhingra, K. Are partially edentulous patients with a history of severe periodontitis more prone to develop peri-implantitis over the long term? / K. Dhingra, J. H. Jeng // Evid. Based Dent. – 2022. – Jun., vol. 23(2). – P. 81–83.
177. Diabetes mellitus and periodontitis share intracellular disorders as the main meeting point / J. Portes, B. Bullón, J. L. Quiles [et al.]. – Text : electronic // Cells. – 2021. – Vol. 10(9). – 2411. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572060/> (date accessed: 24.01.2025).
178. Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm / J. H. Lee, D. H. Kim, S. N. Jeong [et al.] // J. Periodontal Implant. Sci. – 2018. – Vol. 48. – P. 114–123.
179. Differences between inflammatory and catabolic mediators of periimplantitis and periodontitis lesions following initial mechanical therapy: An exploratory study / M. Ghighi, A. Llorens, B. Baroukh [et al.] // J. Periodontal. Res. – 2018. – Vol. 53(1). – P. 29–39.

180. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing / A. L. Griffen, C. J. Beall, J. H. Campbell [et al.] // ISME J. – 2012. – Vol. 6. – P. 1176–1185.
181. Dual lifestyle of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms and gingival cells / A. Sakanaka, H. Takeuchi, M. Kuboniwa [et al.] // Journal of Microbial Pathogenesis. – 2016. – Vol. (94). – P. 42–47.
182. Duran-Pinedo, A. E. Beyond microbial community composition: functional activities of the oral microbiome in health and disease / A. E. Duran-Pinedo, J. Frias-Lopez // Microbes Infect. – 2015. – Vol. 17(7). – P. 505–516.
183. Durrani, F. Implant therapy in patients with chronic periodontitis: A short follow-up with a successful outcome / F. Durrani, A. Shukla, H. Painuly // J. Adv. Periodontol. Implant. Dent. – 2019. – Aug. 31, vol. 11(1). – P. 39–45.
184. Early intervention of peri-implantitis and periodontitis using a mouse model / R. L. Wong, S. Hiyari, A. Yaghseizian [et al.] // J. Periodontol. – 2018. – Vol. 89(6). – P. 669–679.
185. Efficacy of adjunctive therapies in patients with gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis / E. Figuero, S. Roldán, J. Serrano [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2020. – Vol. 47, suppl 22. – P. 125–143.
186. Efficacy of periodontal endoscope-assisted non-surgical treatment for severe and generalized periodontitis / J. H. Shi, J. J. Xia, L. Lei [et al.] // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 38(4). – P. 393–397.
187. Efficacy of photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: A systematic review and meta-analysis / Z. Akram, T. Hyder, N. Al-Hamoudi [et al.] // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2017. – Sep., vol. 19. – P. 86–92.
188. Eklund, S. A. Risk factors for total tooth loss in the United States; longitudinal analysis of national data / S. A. Eklund, B. A. Burt // J. Public Health Dent. – 1994. – Vol. 54(1). – P. 5–14.

189. Endoscope-assisted subgingival scaling and root planning in the treatment of periodontitis: systematic evaluation of effects / X. U. Ruonan, Yir Wei, Ke Liu [et al.] // *Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases*. – 2022. – Vol. 30(5). – P. 338–344.
190. *Epidemiology of Periodontal Disease* / F. O. Costa, C. Susin, J. R. Cortelli [et al.] // *Int. J. Dent.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–2.
191. Evaluating the effect of mechanical debridement with adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in comparison with mechanical debridement alone on the peri-implant parameters in type 2 diabetic mellitus patients with peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis / S. Afrasiabi, M. Heidari, S. Younespour [et al.]. – Text : electronic // *BMC Oral Health*. – 2023. – Oct. 12, vol. 23(1). – 751. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828479/> (date accessed: 24.01.2025).
192. Evaluation of PCR Primers to Identify *Porphyromonas endodontalis* in Apical Periodontitis Clinical Samples / J. Astorga, M. Hernández, D. Bravo [et al.]. – Text : electronic // *Arch. Microbiol.* – 2022. – Vol. 204. – 652. – URL: <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03260-7> (date accessed: 24.01.2025).
193. Evaluation of the implant disease risk assessment (IDRA) tool: A retrospective study in patients with treated periodontitis and implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) / S. P. De Ry, A. Rocuzzo, N. P. Lang [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2021. – Nov., vol. 32(11). – P. 1299–1307.
194. Exploring Oral Microbiome in Healthy Infants and Children: A Systematic Review / S. D'Agostino, E. Ferrara, G. Valentini [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Sep. 10, vol. 19(18). – 11403. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36141674/> (date accessed: 24.01.2025).
195. Exploring the relationship among dental caries, nutritional habits, and peri-implantitis / J. Vilarrasa, M. Peña, L. Gumbau [et al.] // *J. Periodontol.* – 2021. – Sep., vol. 92(9). – P. 1306–1316.
196. Extended use of perioperative antibiotics in head and neck microvascular reconstruction / S. Saunders, S. Reese, J. Lam [et al.] // *Am. J. Otolaryngol.* – 2017. – Vol. 38. – P. 204–207.

197. Extraction socket preservation graft before implant placement with calcium sulfate hemihydrate and platelet-rich plasma: a clinical and histomorphometric study in humans / A. Kutkut, S. Andreana, H. L. Kim [et al.] // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 83(4). – P. 401–409.
198. Farina, R. Tooth loss in complying and non-complying periodontitis patients with different periodontal risk levels during supportive periodontal care / R. Farina // *Clin. Oral Investig.* – 2021. – Vol. 25(10). – P. 5897–5906.
199. Fermentative 2-carbon metabolism produces carcinogenic levels of acetaldehyde in *Candida albicans* / E. Marttila, P. Bowyer, D. Sanglard [et al.] // *Mol. Oral Microbiol.* – 2013. – Aug., vol. 28(4). – P. 281–291.
200. Fragkioudakis, I. Understanding the microbial components of periodontal diseases and periodontal treatment-induced microbiological shifts / I. Fragkioudakis, M. P. Riggio, D. A. Apatzidou. – Text : electronic // *J. Med. Microbiol.* – 2021. – Jan., vol. 70(1). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295858/> (date accessed: 24.01.2025).
201. From beyond the pale to the pale riders: the emerging association of bacteria with oral cancer / Z. R. Fitzsimonds, C. J. Rodriguez-Hernandez, J. Bagaitkar [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 99. – P. 604–612.
202. Functional Nano assemblies of Cyclic Polymers Show Amplified Responsiveness and Enhanced Protein-Binding Ability / L. Trachsel, M. Romio, B. Grob [et al.] // *ACS Nano.* – 2020. – Aug. 25, vol. 14(8). – P. 10054–10067.
203. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial meta transcriptome analysis / S. Yost, A. E. Duran-Pinedo, R. Teles [et al.]. – Text : electronic // *Genome Med.* – 2015. – Vol. 7. – 27. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918553/> (date accessed: 24.01.2025).
204. Galstyan, A. Boronic Acid Functionalized Photosensitizers: A Strategy To Target the Surface of Bacteria and Implement Active Agents in Polymer Coatings / A. Galstyan, R. Schiller, U. Dobrindt // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2017. – Aug. 21, vol. 56(35). – P. 10362–10366.

205. Gasner, N. S. Periodontal Disease. [Updated 2023 Apr 10] / N. S. Gasner, R. S. Schure. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025 Jan. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/> (date accessed: 24.01.2025).
206. Global burden of severe periodontitis in 1990- 2010: a systematic review and meta-regression / N. J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya [et al.] // J. Dent. Res. – 2014. – Vol. 93(11). – P. 1045–1053.
207. Gram-Negative Bacteria Holding Together in a Biofilm: The *Acinetobacter baumannii* Way / A. Pompilio, D. Scribano, M. Sarshar [et al.]. – Text : electronic // Microorganisms. – 2021. – Jun. 22, vol. 9(7). – 1353. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34206680/> (date accessed: 24.01.2025).
208. Gu, Y. Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease / Y. Gu, X. Han. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21(9). – 3329. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397173/> (date accessed: 24.01.2025).
209. Gum fluid biomarkers in personalized diagnostics of inflammatory periodontal diseases / L. Yu. Ostrovskaya, O. V. Eremin, N. B. Zakharova [et al.] // Archiv. EuroMedica. – 2021. – Vol. 11(4). – P. 130–135.
210. Gunpinar, S. Analysis of risk indicators for prevalence of peri-implant diseases in Turkish population / S. Gunpinar, B. Meraci, M. Karas. – Text : electronic // Int. J. Implant. Dent. – 2020. – May 20, vol. 6(1). – 19. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430762/> (date accessed: 24.01.2025).
211. Hajishengallis, G. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology / G. Hajishengallis, R. J. Lamont // Mol. Oral Microbiol. – 2012. – Vol. 27. – P. 409–419.
212. Hajishengallis, G. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities / G. Hajishengallis, T. Chavakis // Nat. Rev. Immunol. – 2021. – Vol. 21(7). – P. 426–440.

213. Heitz-Mayfield, L. J. A. Implant Disease Risk Assessment IDRA-a tool for preventing peri-implant disease / L. J. A. Heitz-Mayfield, F. Heitz, N. P. Lang // Clin. Oral Implants Res. – 2020. – Apr., vol. 31(4). – P. 397–403.

214. History of periodontitis as a risk factor for implant failure and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis / M. Serroni, W. S. Borgnakke, L. Romano [et al.] // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. – 2024. – Vol. 26(3). – P. 482–508

215. Holt, S. C. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: The “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis / S. C. Holt, J. L. Ebersole // Periodontol. 2000. – 2005. – Vol. 38. – P. 72–122.

216. Horizontal and vertical transfer of oral microbial dysbiosis and periodontal disease / M. A. Payne, A. Hashim, A. Alsam [et al.] // J. Dent. Res. – 2019. – Vol. 98(13). – P. 1503–1510.

217. Howard, K. C. Porphyromonas gingivalis: where do we stand in our battle against this oral pathogen? / K. C. Howard, O. A. Gonzalez, S. Garneau-Tsodikova // RSC Med. Chem. – 2021. – Vol. 12(5). – P. 666–704.

218. Human Herpesviruses, Bacteria, and Fungi in Gingivitis and Periodontitis Pediatric Subjects: A Systematic Review / F. Di Spirito, M. Pisano, M. Caggiano [et al.]. – Text : electronic // Children (Basel). – 2024. – Dec. 29, vol. 12(1). – 39. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39857870/> (date accessed: 24.01.2025).

219. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: A population-based nested case-control study / X. Fan, A. V. Alekseyenko, J. Wu [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67. – P. 120–127.

220. Hyaluronic acid treatment outcome on the post-extraction wound healing in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled split-mouth study / S. Marin, S. Popovic-Pejicic, B. Radošević-Carić [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2020. – Vol. 25(2). – P. 154–160.

221. Identification of dynamic load for prosthetic structures / D. Zhang, X. Han, Z. Zhang [et al.] // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. – 2017. – Vol. 33(12). – P. 1–18.

222. Identification of microbiota in peri-implantitis pockets by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry / H. C. Yeh, J. J. Lu, S. C. Chang [et al.]. – Text: electronic // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9(1). – 774. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30692557/> (date accessed: 24.01.2025).

223. Identification of oral anaerobic bacteria and the beta-lactamase resistance genes from Iranian patients with periodontitis / N. Kalali, Z. Kadkhoda, R. Amid [et al.]. – Text: electronic // *Anaerobe.* – 2022. – Jun., vol. 75. – 102515. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026418/> (date accessed: 24.01.2025).

224. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M. S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 456–462.

225. Implant-supported fixed dental prosthesis with a micro locking implant prosthetic system: A clinical report / J. W. Choi, J. J. Lee, E. B. Bae [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 2020. – Vol. 123(1). – P. 15–19.

226. Influence of Periodontitis, Implant, and Prosthesis Characteristics on the Peri-Implant Status: A Cross-Sectional Study / I. Papalou, P. Vagia, A. Cakir [et al.]. – Text: electronic // *Int. J. Dent.* – 2022. – Feb. 7, vol. 2022. – 9984871. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35178092/> (date accessed: 24.01.2025).

227. Integrating Artificial and Human Intelligence: A Partnership for Responsible Innovation in Biomedical Engineering and Medicine / K. Dzobo, S. Adotey, N. E. Thomford [et al.] // *OMICS.* – 2020. – Vol. 24. – P. 247–263. (71),

228. Integrating recognition elements with nanomaterials for bacteria sensing / J. Chen, S. M. Andler, J. M. Goddard [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – Mar. 6, vol. 46(5). – P. 1272–1283.

229. Inter-personal diversity and temporal dynamics of dental, tongue, and salivary microbiota in the healthy oral cavity / M. W. Hall, N. Singh, K. F. Ng [et al.]. – Text: electronic // *NPJ Biofilms Microbiomes.* – 2017. – Vol. 26(3). – 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649403/> (date accessed: 24.01.2025).

230. Interrelation of Cardiovascular Diseases with Anaerobic Bacteria of Subgingival Biofilm / E. N. Nikolaeva, V. N. Tsarev, T. V. Tsareva [et al.] // Contemporary clinical dentistry. – 2019. – Vol. 10, issue 4. – P. 637–642.

231. Intrinsic stimuli-responsive nanocarriers for smart drug delivery of antibacterial agents-An in-depth review of the last two decades / N. Devnarain, N. Osman, V. O. Fasiku [et al.]. – Text: electronic // Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. – 2021. – Jan., vol. 13(1). – e1664. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808486/> (date accessed: 24.01.2025).

232. Khan, A. A. COVID-2019-associated overexpressed Prevotella proteins mediated host-pathogen interactions and their role in coronavirus outbreak / A. A. Khan, Z. Khan // Bioinformatics. – 2020. – Vol. 36. – P. 4065–4069.

233. Kierce, E. A. Improving Periodontal Disease Management with Artificial Intelligence / E. A. Kierce, R. J. Kolts // Compend. Contin. Educ. Dent. – 2023. – Vol. 44. – P. 1–4.

234. Knowledge, attitude and perception on endo-perio lesions in practicing dentists- A qualitative research study / A. Khandelwal, J. Billore, B. Gupta [et al.] // J. Adv. Med. Dent. Scie Res. – 2020. – Vol. 8(11). – P. 31–34.

235. Ko, T. J. The Chairside Periodontal Diagnostic Toolkit: Past, Present, and Future / T. J. Ko, K. M. Byrd, S. A. Kim. – Text: electronic // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11(6). – 932. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067332/> (date accessed: 24.01.2025).

236. Lang, N. P. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review / N. P. Lang, J. E. Suvan, M. S. Tonetti // J. Clin. Periodontol. – 2015. – Apr., 42, suppl 16. – P. S59–S70.

237. Lee, J. H. Diagnosis of cystic lesions using panoramic and cone beam computed tomographic images based on deep learning neural network / J. H. Lee, D. H. Kim, S. N. Jeong // Oral Dis. – 2020. – Vol. 26. – P. 152–158.

238. Longitudinal assessment of peri-implant diseases in patients with and without history of periodontitis: A 20-year follow-up study / A. Rocuzzo, L. Weigel, C. Marruganti [et al.] // *Int. J. Oral. Implantol. (Berl.)*. – 2023. – Sep. 28, vol. 16(3). – P. 211–222.

239. Long-term evaluation of periodontal parameters and implant outcomes in periodontally compromised patients: a systematic review / M. S. Zangrando, C. A. Damante, A. C. Sant'Ana [et al.] // *J. Periodontol.* – 2015. – Feb., vol. 86(2). – P. 201–221.

240. Machine Learning in Predicting Tooth Loss: A Systematic Review and Risk of Bias Assessment / A. Hasuike, T. Watanabe, S. Wakuda [et al.]. – Text : electronic // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 9(10). – 1682. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36294820/> (date accessed: 24.01.2025).

241. Management of periodontal disease with adjunctive therapy with ozone and photobiomodulation (PBM): a randomized clinical trial / A. Scribante, S. Gallo, M. Pascadopoli [et al.]. – Text : electronic // *Photonics*. – 2022. – Vol. 9(3). – URL: https://www.researchgate.net/publication/358877985_Management_of_Periodontal_Disease_with_Adjunctive_Therapy_with_Ozone_and_Photobiomodulation_PBM_A_Randomized_Clinical_Trial (date accessed: 24.01.2025).

242. Mark Welch, J. L. Oral microbiome geography: micron-scale habitat and niche / J. L. Mark Welch, S. T. Ramirez-Puebla, G. G. Borisy // *Cell. Host Microbe*. – 2020. – Vol. 28. – P. 160–168.

243. Marsh, P. D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease / P. D. March. – Text : electronic // *BMC Oral Health*. – 2006. – 6 Suppl 1(Suppl 1). – S14. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16934115/> (date accessed: 24.01.2025).

244. Martínez-García, M. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview / M. Martínez-García, E. Hernández-Lemus. – Text : electronic // *Front Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – 709438. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34776994/> (date accessed: 24.01.2025).

245. McGowan, T. A Novel Evidence-Based Periodontal Prognosis Model / T. McGowan, K. McGowan, S. Ivanovski // J. Evid. Based Dent. Pract. – 2017. – Dec., vol. 17(4). – P. 350–360.

246. Metagenomic analysis of healthy and diseased peri-implant microbiome under different periodontal conditions: a cross-sectional study / L. Song, Z. Feng, Q. Zhou [et al.]. – Text : electronic // BMC Oral Health. – 2024. – Jan. 17, vol. 24(1). – 105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38233815/> (date accessed: 24.01.2025).

247. Metatranscriptomics of the human oral microbiome during health and disease / P. Jorth, K. H. Turner, P. Gumus [et al.] // mBio. – 2014. – Vol. 5. – P. e01012–01014. (117)

248. Meurman, J. H. Oral microbiota and cancer / J. H. Meurman. – Text : electronic // J. Oral Microbiol. – 2010. – Aug. 19, vol. 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523227/> (date accessed: 24.01.2025).

249. Microbial boundaries in peri-implantitis: a review of pathogen-related advances / E. Q. Talib, G. I. Taha, D. M. Ali [et al.] // Folia Med. (Plovdiv). – 2024. – Dec. 31, vol. 66(6). – P. 763–769.

250. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky, A. D. Haffajee, M. A. Cugini [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1998. – Feb., vol. 25(2). – P. 134–144.

251. Microbiological diversity of peri-implantitis biofilms / M. Faveri, L. C. Figueiredo, J. A. Shibli [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 830. – P. 85–96.

252. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review / G. I. Lafaurie, M. A. Sabogal, D. M. Castillo [et al.] // J. Periodontol. – 2017. – Oct., vol. 88(10). – P. 1066–1089.

253. Microbiome changes in young periodontitis patients treated with adjunctive metronidazole and amoxicillin / M. Feres, B. Retamal-Valdes, D. Fermiano [et al.] // J. Periodontol. – 2021. – Vol. 92(4). – P. 467–478.

254. Microbiota of Peri-Implant Healthy Tissues, Peri-Implant Mucositis, and Peri-Implantitis: A Comprehensive Review / F. Di Spirito, F. Giordano, M. P. Di Palo [et al.]. – Text : electronic // *Microorganisms*. – 2024. – Vol. 12(6). – 1137. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38930519/> (date accessed: 24.01.2025).

255. Miklossy, J. Bacterial amyloid and DNA are important constituents of senile plaques: Further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques / J. Miklossy // *J. Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53. – P. 1459–1473.

256. Mombelli, A. Antibiotikarichtlinien Parodontologie [Antibiotics in Periodontics] / A. Mombelli, C. Walter // *Swiss Dent. J.* – 2019. – Oct. 14, vol. 129(10). – P. 835–838.

257. Mombelli, A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy / A. Mombelli // *Periodontol.* 2000. – 2018. – Feb., vol. 76(1). – P. 85–96.

258. Motulsky, H. J. Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting / H. J. Motulsky, A. Christopoulos. – San Diego CA : GraphPad Software Inc., 2003. – 351 p.

259. New β -Lactam Antibiotics and Ceragenins - A Study to Assess Their Potential in Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa* / P. Paprocka, B. Durnaś, A. Mańkowska [et al.] // *Infect. Drug. Resist.* – 2021. – Dec. 25, vol. 14. – P. 5681–5698.

260. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements / H. Satam, K. Joshi, U. Mangrolia [et al.]. – Text : electronic // *Biology (Basel)*. – 2023. – Jul. 13, vol. 12(7). – 997. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37508427/> (date accessed: 24.01.2025).

261. Noninvasive in-vivo imaging of oral mucosa: state-of-the-art / F. Fiori, R. Rullo, M. Contaldo [et al.] // *Minerva dental and oral science*. – 2021. – Vol. 70(6). – P. 286–293.

262. Optical analysis of bone tissue by Raman spectroscopy in experimental osteoporosis and its correction using allogeneic hydroxyapatite / E. V. Timchenko, P. E. Timchenko, E. V. Pisareva [et al.] // Journal of Optical Technology. – 2020. – Vol. 87(3) – P. 161–167.

263. Optical Assessment of Dentin Materials / P. E. Timchenko, E. V. Timchenko, L. T. Volova [et al.] // Optical Memory and Neural Networks. – 2020. – Vol. 29(4). – P. 354–357.

264. Optical Methods for Periodontitis Early Rapid Diagnosis / E. V. Timchenko, P. E. Timchenko, O. O. Frolov [et al.]. – Text : electronic // Conference: 2019 IEEE International Conference on Electrical Engineering and Photonics (EExPolytech). – 2019. – Oct. – URL: https://www.researchgate.net/publication/337525829_Optical_Methods_for_Periodontitis_Early_Rapid_Diagnosis (date accessed: 24.01.2025).

265. Optimization of antibacterial therapy in patients with endo-periodontal lesions / R. Saleev, S. L. Blashkova, E. V. Krikun [et al.] // Biomedical Photonics. – 2021. – Vol. 10(1). – P. 17–24.

266. Optimization of periodontal disease diagnosis by the results of clinical laboratory tests / M. Al-Qufaish, I. N. Usmanova, M. M. Tuigunov [et al.] // Parodontologiya. – 2021. – Vol. 26(2). – P. 170–174.

267. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis / S. Abati, C. Bramati, S. Bondi [et al.]. – Text : electronic // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17(24). – 9160. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302498/> (date accessed: 24.01.2025).

268. Oral Fluid Biomarkers for Diagnosing Gingivitis in Human: A Cross-Sectional Study / I. Hong, H.-Ch. Pae, Y. W. Song [et al.]. – Text : electronic // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9(6). – 1720. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503210/> (date accessed: 24.01.2025).

269. Oral health-related quality of life in partially edentulous patients: Assessments before and after implant therapy / H. J. Nickenig, M. Wichmann, S. K. Andreas [et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2008. – Vol. 36. – P. 477–480.

270. Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Area of China / X. Chen, B. Winckler, M. Lu [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Dec. 7, vol. 10(12). – e0143603. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641451/> (date accessed: 24.01.2025).

271. Oral streptococci: modulators of health and disease / S. Bloch, F. F. Hager-Mair, O. Andrukhov [et al.]. – Text : electronic // Front Cell. Infect. Microbiol. – 2024. – Feb. 22, vol. 14. – 1357631. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38456080/> (date accessed: 24.01.2025).

272. Ostrovskaya, L. Yu. Gingival fluid as apotential object for diagnostics process / L. Yu. Ostrovskaya, D. Beybulatova, N. B. Zakharova // Archiv. EuroMed. – 2020. – Vol. 10(2). – P. 104–106.

273. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis / Z. Cheng, J. Meade, K. Mankia [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 31. – P. 19–30.

274. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease / D. Liccardo, A. Cannavo, G. Spagnuolo [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Mar. 20, vol. 20(6). – 1414. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897827/> (date accessed: 24.01.2025).

275. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms / R. Bhuyan, S. K. Bhuyan, J. N. Mohanty [et al.]. – Text : electronic // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10(10). – 2659. – URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102659> (date accessed: 24.01.2025).

276. Personalized augmented reality for anatomy education / M. Ma, P. Fallavollita, I. Seelbach // Clinical Anatomy. – 2016. – May, vol. 29(4). – P. 446–453.

277. Photodynamic Therapy as Novel Treatment for Halitosis in Adolescents: A Case Series Study / R. G. Lopes, M. E. Onofre de Santi, B. E. Franco [et al.] // J. Lasers Med. Sci. – 2014. – Summer, vol. 5(3). – P. 146–152.

278. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study / D. S. Michaud, J. Izard, C. S. Wilhelm-Benartzi [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 1764–1770.

279. Poppolo Deus, F. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects / F. Poppolo Deus, A. Ouanounou // Int. Dent. J. – 2022. – Vol. 72(3). – P. 269–277.

280. Porphyromonas gingivalis induces cardiovascular dysfunction / D. Stanisic, N. Jeremic, M. Singh [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2023. – Aug. 1, vol. 101(8). – P. 413–424.

281. Prevalence of Actinomyces spp. in patient with chronic periodontitis / P. Vielkind, H. Jentsch, K. Eschrich [et al.] // International Journal of Medical Microbiology. – 2015. – Vol. 305. – P. 682–688.

282. Prevalence of red and orange microbial complexes in endodontic-periodontal lesions: a systematic review and meta-analysis / D. J. Gambin, F. C. Vitali, J. P. De Carli [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2021. – Dec., vol. 25(12). – P. 6533–6546.

283. Prevalence, risk indicators, and clinical characteristics of peri-implant mucositis and peri-implantitis for an internal conical connection implant system: A multicenter cross-sectional study / K. Apaza-Bedoya, M. E. Galarraga-Vinueza, B. B. Correa [et al.] // J. Periodontol. – 2024. – Jun., vol. 95(6). – P. 582–593.

284. *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions / E. Könönen, D. Fteita, U. K. Gursoy [et al.]. – Text : electronic // J. Oral Microbiol. – 2022. – May 26, vol. 14(1). – 2079814. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36393976/> (date accessed: 24.01.2025).

285. Primary prevention of periodontitis: Managing gingivitis / I. L. Chapple, F. Van der Weijden, C. Doerfer [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2015. – Vol. 42(Suppl 16). – P. S71–S76.

286. PRP and BMAC for Musculoskeletal Conditions via Biomaterial Carriers / F.S.M. Yamaguchi, S. Shams, E.A. Silva [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20(21). – 5328. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717698/> (date accessed: 24.01.2025).

287. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants / P. S. Kumar, M. R. Mason, M. R. Brooker [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2012. – May, vol. 39(5). – P. 425–433.

288. Quigley, E. M. M. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases / E. M. M. Quigley. – Text : electronic // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2017. – Vol. 17(12). – 94. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039142/> (date accessed: 24.01.2025).

289. Raman spectroscopy of changes in the tissues of teeth with periodontitis / E. Timchenko, P. Timchenko, L. Volova [et al.]. – Text : electronic // Diagnostics. – 2020. – Oct. 28, vol. 10(11). – 876. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126522/> (date accessed: 24.01.2025).

290. Raman Spectroscopy: Application in Periodontal and Oral Regenerative Surgery for Bone Evaluation / E. Gatin, P. Nagy, I. Paun [et al.] // IRBM. – 2019. – Vol. 40, issue 5. – P. 279–285.

291. Rams, T. E. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota / T. E. Rams, J. E. Degener, A. J. van Winkelhoff // J. Periodontol. – 2014. – Vol. 85(1). – P. 160–169.

292. Randomized controlled clinical trial of digital and conventional workflows for the fabrication of zirconia-ceramic posterior fixed partial dentures. Part II: Time efficiency of CAD-CAM versus conventional laboratory procedures / S. Muhlemann, G. I. Benic, V. Fehmer [et al.] // The Journal of prosthetic dentistry. – 2019. – Vol. 121(2). – P. 252–257.

293. Rathee, M. Gingivitis 2023 / M. Rathee, P. Jain. – Text : electronic // StatPearls[Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/> (date accessed: 24.01.2025).

294. Ravald, N. Tooth loss in periodontally treated patients: A long-term study of periodontal disease and root caries / N. Ravald, C. S. Johansson // J. Clin. Periodontol. – 2012. – Vol. 39. – P. 73–79.

295. Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review / R. Mohanty, S. J. Asopa, M. D. Joseph [et al.] // J. Fam. Med. Prim. Care. – 2019. – Vol. 8. – P. 3480–3486.

296. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site / S. S. Socransky, A. D. Haffajee, C. Smith [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1991. – Nov., vol. 18(10). – P. 766–775.

297. Relationship between remaining teeth and self-rated chewing ability among population aged 45 years or older in Kaohsiung City, Taiwan / K. J. Hsu, Y. Y. Yen, S. J. Lan [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 27. – P. 457–465.

298. Retrospective health-care associated infection surveillance in oral and maxillofacial reconstructive microsurgery / M. Pathy, I. Sejben, G. Cserni [et al.] // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* – 2014. – Vol. 61. – P. 407–416.

299. Revisiting Socransky's Complexes: A Review Suggesting Updated New Bacterial Clusters (GF-MoR Complexes) for Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / G. V. O. Fernandes, G. A. Mosley, W. Ross [et al.]. – Text : electronic // *Microorganisms.* – 2024. – Vol. 12(11). – 2214. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39597602/> (date accessed: 24.01.2025).

300. Risk Factors for Tooth Loss in Patients Undergoing Mid-Long-Term Maintenance: A Retrospective Study / H. Kawahara, M. Inoue, K. Okura [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Aug. 27, vol. 17(17). – 6258. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867387/> (date accessed: 24.01.2025).

301. Risk factors for tooth loss over a 28-year period / B. A. Burt, A. I. Ismail, E. C. Morrison [et al.] // *J. Dent. Res.* – 1990. – May, vol. 69(5). – P. 1126–1130.

302. Risk indicators for mucositis and peri-implantitis : results from a practice-based cross-sectional study / S. Rinke, M. Nordlohne, A. Leha [et al.] // *J. Periodontal Implant Sci.* – 2020. – Jun., vol. 50(3). – P. 183–196.

303. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants / H. R. Dalago, G. Schuldt Filho, M. A. Rodrigues [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2017. – Vol. 28. – P. 144–150.

304. Role of diode lasers (800-980 nm) as adjuncts to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review / T. Qadri, F. Javed, G. Johannsen [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* – 2015. – Nov., vol. 33(11). – P. 568–575.

305. Role of vitamin C in wound healing after dental implant surgery in patients treated with bone grafts and patients with chronic periodontitis / X. Li, L. Tang, Y. F. Lin [et al.] // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. – 2018. – Vol. 20(5). – P. 793–798.

306. Rosenbaum, J. T. The microbiome: A revolution in treatment for rheumatic diseases? / J. T. Rosenbaum, M. J. Asquith // Curr. Rheumatol. Rep. – 2016. – Vol. 18(10). – 62. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641915/> (date accessed: 24.01.2025).

307. Safii, S. H. Risk of implant failure and marginal bone loss in subjects with a history of periodontitis: a systematic review and meta-analysis / S. H. Safii, R. M. Palmer, R. F. Wilson // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. – 2010. – Sep., vol. 12(3). – P. 165–174.

308. Saintrain, M. V. Impact of tooth loss on the quality of life / M. V. Saintrain, E. H. de Souza // Gerodontology. – 2012. – Jun., vol. 29(2). – P. 632–636.

309. Sánchez, F. R. Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis / F. R. Sánchez, C. R. Andrés, I. Arteagoitia // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2018. – Vol. 46(4). – P. 722–736.

310. SASP in periodontal ligament cells triggers inflammation in aging periodontal tissue // Aging. – 2023. – Vol. 15(5). – P. 1279–1305.

311. Saydzai, S. Comparison of the efficacy of periodontal prognostic systems in predicting tooth loss / S. Saydzai // J. Clin. Periodontol. – 2022. – Vol. 49. – P. 740–748.

312. Scannapieco, F. A. Dysbiosis revisited: Understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis: A critical assessment / F. A. Scannapieco, A. Dongari-Bagtzoglou // J. Periodontol. – 2021. – Aug., vol. 92(8). – P. 1071–1078.

313. Schwendicke, F. Association, prediction, generalizability: Cross-center validity of predicting tooth loss in periodontitis patients / F. Schwendicke. – Text: electronic // J. Dent. – 2021. – Vol. 109. – 103662. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857544/> (date accessed: 24.01.2025).

314. Smart Antibacterial Surfaces with Switchable Bacteria-Killing and Bacteria-Releasing Capabilities / T. Wei, Z. Tang, Q. Yu [et al.] // ACS Appl Mater Interfaces. – 2017. – Nov. 1, vol. 9(43). – P. 37511–37523.

315. Smoking, pregnancy and the subgingival microbiome / A. D. Paropkari, B. Leblebicioglu, L. M. Christian [et al.]. – Text : electronic // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – 30388. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461975/> (date accessed: 24.01.2025). Dysbiotic subgingival microbial communities in periodontally healthy patients with rheumatoid arthritis / I. Lopez-Oliva, A. D. Paropkari, S. Saraswat [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol. 70. – P. 1008–1013.
316. Spectral Analysis of Organic Components of Demineralized Bone Biografts / P. E. Timchenko, E. V. Timchenko, L. T. Volova [et al.] // Optics and Spectroscopy. – 2019. – Vol. 126(6). – P. 769–775.
317. Stimuli-Responsive Antibacterial Materials: Molecular Structures, Design Principles, and Biomedical Applications / X. Wang, M. Shan, S. Zhang [et al.]. – Text : electronic // Adv. Sci (Weinh). – 2022. – May, vol. 9(13). – e2104843. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35224893/> (date accessed: 24.01.2025).
318. Streptococcus sanguinis biofilm formation & interaction with oral pathogens / B. Zhu, L. C. Macleod, T. Kitten [et al.] // Future Microbiol. – 2018. – Vol. 13(8). – P. 915–932.
319. Strong oral plaque microbiome signatures for dental implant diseases identified by strain-resolution metagenomics / Paolo Ghensi, Paolo Manghi, Moreno Zolfo [et al.]. – Text : electronic // NPJ Biofilms and Microbiomes. – 2020. – Oct. 30, vol. 6(1). – 47. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127901/> (date accessed: 24.01.2025).
320. Substantiation of antibacterial chemotherapy in periodontics based on the assessment of antibiotic resistance according to different research methods / A. A. Arutyunyan, E. V. Ippolitov, M. A. Sarkisyan [et al.] // Bulletin of Stomatology and Maxillofacial Surgery. – 2023. – Vol.19(1). – P. 170–176.
321. Surface-enhanced Raman scattering as a discrimination method of Streptococcus spp. And alternative approach for identifying capsular types of S. Pneumonia isolates / S. Berus, E. Witkowska, K. Niciński [et al.]. – Text : electronic // Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2020. – Jun. 5, vol. 233. – 118088. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146423/> (date accessed: 24.01.2025).

322. Surgical and non-surgical treatment perspectives for peri-implantitis: An overview of systematic reviews / B. G. S. Martins, J. C. H. Fernandes, A. G. Martins [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2022. – Vol. 37. – P. 660–676.

323. Tandon, D. Present and future of artificial intelligence in dentistry / D. Tandon, J. Rajawat // J. Oral Biol. Craniofac. Res. – 2020. – Vol. 10. – P. 391–396.

324. Teich, S. T. Risk Assessment-Based Individualized Treatment (RABIT): a comprehensive approach to dental patient recall / S. T. Teich // J. Dent. Educ. – 2013. – Apr., vol. 77(4). – P. 448–357.

325. Teles, F. R. F. The microbiome of peri-implantitis: is it unique? / F. R. F. Teles // Compend. Contin. Educ. Dent. – 2017. – Vol. 38. – P. 22–25.

326. Th17-related cytokines in mucositis: is there any difference between peri-implantitis and periodontitis patients? / M. K. S. Teixeira, R. Lira-Junior, D. M. Telles [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2017. – Vol. 28(7). – P. 816–822.

327. The benefit of antimicrobial photodynamic therapy to mechanical debridement in the treatment of smokers with peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, Q. Yan, X. Wu [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2022. – Oct., vol. 37(8). – P. 3051–3066.

328. The Characterization of Chitosan Nanoparticles by Raman Spectroscopy / Xiao Dan Ren, Qing Shan Liu, Hui Feng [et al.] // Applied Mechanics and Materials. – 2014. – Vol. 665. – P. 367–370. Ultrastructural Changes Accompanying the Mechanical Deformation of Bone Tissue: A Raman Imaging Study / A. Carden, R. M. Rajachar, M. D. Morris [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 2003. – Vol. 72. – P. 166–175.

329. The effect of factors related to periodontal status toward peri-implantitis / S. P. Arunyanak, N. Sophon, T. Tangsathian [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2019. – Vol. 30(8). – P. 791–799.

330. The Effectiveness of Salivary Sampling for the Detection and Quantification of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Periodontitis Patients / N. Khzam, O. Kujan, D. Haubek [et al.]. – Text : electronic // Pathogens. – 2024. – Vol. 13(12). – 1073. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39770333/> (date accessed: 24.01.2025).

331. The effectiveness of using the perioscope as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy: clinical and radiographic results / M. Naicker, L. H. Ngo, A. J. Rosenberg [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2022. – Vol. 93(1). – P. 20–30.

332. The Human Microbiome and Its Impacts on Health / G. A. Ogunrinola, J. O. Oyewale, O. O. Oshamika [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Microbiol.* – 2020. – Vol. 2020. – 8045646. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612660/> (date accessed: 24.01.2025).

333. The Impact of *Candida albicans* in the Development, Kinetics, Structure, and Cell Viability of Biofilms on Implant Surfaces—An In Vitro Study with a Validated Multispecies Biofilm Model / E. Bravo, M. Arce, H. Ribeiro-Vidal [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25(6). – 3277. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25063277> (date accessed: 24.01.2025).

334. The Impact of Healthcare-Associated Infections in Patients Undergoing Oncological Microvascular Head and Neck Reconstruction: A Prospective Multicentre Study / A. Ramos-Zayas, F. López-Medrano, I. Urquiza-Fornovi [et al.]. – Text : electronic // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Apr. 27, vol. 13(9). – 2109. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925543/> (date accessed: 24.01.2025).

335. The Main Bacterial Communities Identified in the Sites Affected by Periimplantitis: A Systematic Review / S. A. L. Iușan, O. P. Lucaciu, N. B. Petrescu [et al.]. – Text : electronic // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10(6). – 1232. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744750/> (date accessed: 24.01.2025).

336. The natural history of periodontal disease in man. Risk factors for progression of attachment loss in individuals receiving no oral health care / A. L. Neely, T. R. Holford, H. Löe [et al.]. – Text : electronic // *J. Periodontol.* – 2001. – Aug., vol. 72(8). – P. 1006–1015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11525431/> (date accessed: 24.01.2025).

337. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease / L. Sedghi, V. DiMassa, A. Harrington [et al.] // *Periodontol.* 2000. – 2021. – Vol. 87(1). – P. 107–131.

338. The prevalence of novel periodontal pathogens and bacterial complexes in Stage II generalized periodontitis based on 16S rRNA next generation sequencing / S. Abu Fanas, C. Brigi, S. R. Varma [et al.]. – Text : electronic // J. Appl. Oral Sci. – 2021. – Vol. 29. – e20200787. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34008792/> (date accessed: 24.01.2025).

339. The Role of Epigenetic and Biological Biomarkers in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Systematic Review Approach / E. Faulkner, A. Mensah, A. M. Rodgers [et al.]. – Text : electronic // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12(4). – 919. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453967/> (date accessed: 24.01.2025).

340. The role of the oral microbiota in the causal effect of adjunctive antibiotics on clinical outcomes in stage III–IV periodontitis patients / S. Kleine Bardenhorst, D. Hagenfeld, J. Matern [et al.]. – Text : electronic // Microbiome. – 2024. – Oct. 26, vol. 129(1). – 220. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39462428/> (date accessed: 24.01.2025).

341. Thoma, D. S. A systematic review of the survival and complication rates of resin-bonded fixed dental prostheses after a mean observation period of at least 5 years / D. S. Thoma, I. Sailer, A. Ioannidis // Clinical oral implants research. – 2017. – Vol. 28(11). – P. 1421–1432.

342. TLR9 ligation in pancreatic stellate cells promotes tumorigenesis / C. P. Zambirinis, E. Levie, S. Nguy [et al.] // J. Exp. Med. – 2015. – Vol. 212. – P. 2077–2094.

343. Tonetti, M. S. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases / M. S. Tonetti, T. E. Van Dyke ; working group 1 of the joint, EFP/AAP workshop // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84. – P. S24–S29.

344. Tooth loss and oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis / A. E. Gerritsen, P. F. Allen, D. J. Witter [et al.]. – Text : electronic // Health Qual Life Outcomes. – 2010. – Nov. 5, vol. 8. – 126. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050499/> (date accessed: 24.01.2025).

345. Tooth loss in patients under periodontal maintenance in a private practice: A retrospective study / A. F. Stadler, M. Mendez, R. V. Oppermann [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2017. – Vol. 28. – P. 440–446.

346. Tooth loss in problem-oriented, irregular, and regular attenders at dental offices / K. Yoshino, K. Ito, M. Kuroda [et al.] // *Bull. Tokyo Dent. Coll.* – 2016. – Vol. 57. – P. 11–19.

347. Tooth loss, chewing ability and quality of life / M. C. Bortoluzzi, J. Traebert, R. Lasta [et al.] // *Contemp. Clin. Dent.* – 2012. – Oct., vol. 3(4). – P. 393–397. (353), (403),

348. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline / M. Sanz, D. Herrera, M. Kebschull [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2020. – Jul. 47, suppl 22(Suppl 22). – P. 4–60.

349. Tryptophan metabolism in the central nervous system: Medical implications / J. P. Ruddick, A. K. Evans, D. J. Nutt [et al.] // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 31. – P. 1–27.

350. Unexpected Relationships: Periodontal Diseases: Atherosclerosis-Plaque Destabilization? From the Teeth to a Coronary Event / M. R. Czerniuk, S. Surma, M. Romańczyk [et al.]. – Text : electronic // *Biology (Basel)*. – 2022. – Feb. 9, vol. 11(2). – 272. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205138/> (date accessed: 24.01.2025).

351. Use of Raman spectroscopy for diagnosis of disease in dental tissue / E. V. Timchenko, P. E. Timchenko, L. A. Zherdeva [et al.] // *J. Opt. Technol.* – 2016. – Vol. 83(5). – P. 313–317.

352. Use of Raman spectroscopy for the assessment of dentin materials during their fabrication / P. E. Timchenko, E. V. Timchenko, L. T. Volova [et al.] // *Journal of Optical Technology*. – 2021. – Vol. 88(9). – P. 485–488.

353. Using Raman spectroscopy to estimate the demineralization of bone transplants during preparation / E. V. Timchenko, P. E. Timchenko, L. A. Taskina [et al.] // *Journal of Optical Technology*. – 2015. – Vol. 82(2015). – P. 153–157.

354. Utility of Conventional Culture and MALDI-TOF MS for Identification of Microbial Communities in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Comparison with the GS Junior Next Generation Sequencing System / J. Y. Sung, Y. Hwang, M. H. Shin [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 38(2). – P. 110–118.

355. Validity and accuracy of a risk calculator in predicting periodontal disease / R. C. Page, E. A. Krall, J. Martin [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2002. – May, vol. 133(5). – P. 569–576.

356. Van Dyke, T. E. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis / T. E. Van Dyke, P. M. Bartold, E. C. Reynolds. – Text : electronic // *Front. Immunol.* – 2020. – Mar. 31, vol. 11. – 511. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296429/> (date accessed: 24.01.2025).

357. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer / J. J. Farrell, L. Zhang, H. Zhou [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 582–588.

358. Wade, W. G. Has the use of molecular methods for the characterization of the human oral microbiome changed our understanding of the role of bacteria in the pathogenesis of periodontal disease? / W. G. Wade // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38(s11). – P. 7–16.

359. Wadhwani, C. P. The role of cements in dental lant success, Part I / C. P. Wadhwani, E. R. Schwedhelm // *Dent. Today.* – 2013. – Apr., vol. 32(4). – P. 74–78. – quiz 78–79.

360. Yılmaz Çırakoğlu, N. Knowledge and awareness levels of dentists' about the endo-perio lesions: the questionnaire-based research / N. Yılmaz Çırakoğlu, F. Karayürek // *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* – 2021. – Vol. 7(1). – P. 64–70.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 2 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением экссудата

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p=0,040)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)	<i>N.macacae</i> (p=0,006)	НККР (p=0,003)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит (p=0,002)	<i>L.paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034) <i>A.actinomycetemcomitan</i> (p=0,030)	<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат	<i>S.cristatus</i> (p=0,048)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p=0,004)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)	<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p=0,027)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)	<i>G.oxydans</i> (p=0,046) <i>L.antri</i> (p=0,012) <i>A.baumannii</i> (p=0,037) <i>P.cactophila</i> (p=0,018) <i>A.flavescens</i> (p=0,045) <i>P.intermedia</i> (p=0,030)	ГОЦД (p=0,002)	-

Таблица 3 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением нависающих краев коронок и реставраций

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,040)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p=0,003)	<i>S. cristatus</i> (p=0,048)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>N.macacae</i> (p=0,006)	НККР	<i>S. capitis</i> (p=0,034)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,001)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)

Таблица 4 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением гиперемии, отека и цианоза десны

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)	<i>G.oxydans</i> (p=0,046) <i>L.antri</i> (p=0,012) <i>A.baumannii</i> (p=0,037) <i>P.cactophila</i> (p=0,018) <i>A.flavescens</i> (p=0,045) <i>P.intermedia</i> (p=0,030) <i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	ГОЦД	<i>S.cristatus</i> (p=0,048)
<i>S.mitis</i> (p=0,004) <i>S.salivarius</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,009) <i>S.gordonii</i> (p=0,001) <i>S.infantis</i> (p<0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,057) <i>S.sobrinus</i> (p=0,006) <i>N.cinerea</i> (p=0,014) <i>E.yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>L.curvatus</i> (p=0,014) <i>L.kimchi</i> (p=0,036)	АПМТ (p<0,001)	<i>N. lactamica</i> (p=0,032)	<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p=0,002)	<i>S.cristatus</i> (p=0,048)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.baroniae</i> (p=0,029) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>V.dispar</i> (p=0,010) <i>S.harmolyticus</i> (p=0,016) <i>L.nagelli</i> (p=0,029) <i>T.forsythia</i> (p=0,004) <i>A.actinomycescomitans</i> (p=0,003) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)		
<i>S.mitis</i> (p<0,001) <i>S.salivarius</i> (p=0,005) <i>A.oris</i> (p=0,041) <i>S.gordonii</i> (0,003) <i>S.infantis</i> (p=0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,017) <i>S.sobrinus</i> (p=0,039) <i>N.oralis</i> (p=0,032) <i>E. yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>P.baroniae</i> (p=0,033) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,034) <i>L.nagelli</i> (p=0,033) <i>T.forsythia</i> (p=0,007) <i>A.actinomycescomitans</i> (p<0,001) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	НГПР (p<0,001)	<i>A.odontolyticus</i> (p=0,028) <i>P.endodontalis</i> (p=0,017)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p=0,027)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)

Таблица 5 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением гиперчувствительности дентина обнаженных шеек и корней зубов

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)	<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p<0,001)	<i>S. cristatus</i> (p=0,048)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)	<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШК	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)	<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,003)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)	<i>G.oxydans</i> (p=0,046) <i>L.antri</i> (p=0,012) <i>A.baumannii</i> (p=0,037)	ГОЦД (p=0,027)	-

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)		
<i>S.macacae</i> (p=0,006)	НККР (p<0,001)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит (p<0,001)	<i>L.paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034) <i>A.actinomycetemcomitan</i> (p=0,03)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.cactophila</i> (p=0,018) <i>A.flavescens</i> (p=0,045) <i>P.intermedia</i> (p=0,030)		
<i>H.pittmaniae</i> (p=0,049)	Мукозит (p<0,001)	<i>S. mitis</i> (p=0,008) <i>S.salivarius</i> (p=0,012) <i>A.johnsonii</i> (p=0,026) <i>S.gordonii</i> (p=0,032) <i>S.infantis</i> (p=0,010) <i>A.pitti</i> (p=0,014) <i>V.atypica</i> (p=0,001) <i>E.asburiae</i> (p=0,024)
<i>S.mitis</i> (p=0,004) <i>S.salivarius</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,009) <i>S.gordonii</i> (p=0,001) <i>S.infantis</i> (p<0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,057) <i>S.sobrinus</i> (p=0,006) <i>N.cinerea</i> (p=0,014) <i>E.yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>L.curvatus</i> (p=0,014) <i>L.kimchi</i> (p=0,036) <i>P.baroniae</i> (p=0,029) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>V.dispar</i> (p=0,010)	АПМТ (p=0,002)	<i>N. lactamica</i> (p=0,032)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p<0,001)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dubliniensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.haemolyticus</i> (p=0,016) <i>L.nagelli</i> (p=0,029) <i>T.forsythia</i> (p=0,004) <i>A.actinomycetemcomitans</i> (p=0,003) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)		
<i>S.mitis</i> (p<0,001) <i>S.salivarius</i> (p=0,005) <i>A.oris</i> (p=0,041) <i>S.gordonii</i> (0,003) <i>S.infantis</i> (p=0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,017) <i>S.sobrinus</i> (p=0,039) <i>N.oralis</i> (p=0,032) <i>E.yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>P.baroniae</i> (p=0,033) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,034) <i>L.nagelli</i> (p=0,033) <i>T.forsythia</i> (p=0,007) <i>A.actinomycetemcomitans</i> (p<0,001) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	НГПР (p=0,035)	<i>A.odontolyticus</i> (p=0,028) <i>P.endodontalis</i> (p=0,017)

Таблица 6 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением смещения зубов и патологической миграции зубов

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>H.pittmaniae</i> (p=0,049)	Мукозит (p=0,047)	<i>S. mitis</i> (p=0,008) <i>S.salivarius</i> (p=0,012) <i>A.johnsonii</i> (p=0,026) <i>S.gordonii</i> (p=0,032) <i>S.infantis</i> (p=0,010) <i>A.pitti</i> (p=0,014) <i>V.atypica</i> (p=0,001) <i>E.asburiae</i> (p=0,024)	<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)	<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)	<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p=0,003)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018)	<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003)	Экссудат (p=0,027)	<i>S. cristatus</i> (p=0,048)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)		<i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)		
<i>S.macacae</i> (p=0,006)	HKKP (p<0,001)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)

Таблица 7 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением неприятного запаха изо рта

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p=0,004)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p=0,026)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит (p=0,009)	<i>L. paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034) <i>A. actinomycetemcomitans</i> (p=0,03)
<i>N. macacae</i> (p=0,006)	НККР (p=0,040)	<i>S. capitis</i> (p=0,034)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	НЗР	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dubliniensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p=0,004)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p=0,002)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>S.mitis</i> (p=0,004) <i>S.salivarius</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,009) <i>S.gordonii</i> (p=0,001) <i>S.infantis</i> (p<0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,057) <i>S.sobrinus</i> (p=0,006) <i>N.cinerea</i> (p=0,014) <i>E.yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>L.curvatus</i> (p=0,014) <i>L.kimchi</i> (p=0,036) <i>P.baroniae</i> (p=0,029) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>V.dispar</i> (p=0,010) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,016) <i>L.nagelli</i> (p=0,029) <i>T.forsythia</i> (p=0,004) <i>Ag.actinomycetemcomitans</i> (p=0,003) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	АПИМТ (p<0,001)	<i>N. lactamica</i> (p=0,032)
<i>S.mitis</i> (p<0,001) <i>S.salivarius</i> (p=0,005) <i>A.oris</i> (p=0,041) <i>S.gordonii</i> (0,003) <i>S.infantis</i> (p=0,001)	НГПР (p=0,003)	<i>A.odontolyticus</i> (p=0,028) <i>P.endodontalis</i> (p=0,017)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.lutetiensis</i> (p=0,017) <i>S.sobrinus</i> (p=0,039) <i>N.oralis</i> (p=0,032) <i>E. yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>P.baroniae</i> (p=0,033) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,034) <i>L.nagelli</i> (p=0,033) <i>T.forsythia</i> (p=0,007) <i>A.actinomycetemcomitans</i> (p<0,001) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)		
<i>H.pittmaniae</i> (p=0,049)	Мукозит (p<0,001)	<i>S. mitis</i> (p=0,008) <i>S.salivarius</i> (p=0,012) <i>A.johnsonii</i> (p=0,026) <i>S.gordonii</i> (p=0,032) <i>S.infantis</i> (p=0,010) <i>A.pitti</i> (p=0,014) <i>V.atypica</i> (p=0,001) <i>E.asburiae</i> (p=0,024)

Таблица 8 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением периимплантита

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p=0,011)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p=0,023)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dubliniensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,009)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dubliniensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p=0,002)	<i>S.cristatus</i> (p=0,048)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p=0,002)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит	<i>L. paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034) <i>A. actinomycetemcomitans</i> (p=0,030)

Таблица 9 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением мукозита

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p=0,047)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)
<i>H.pittmaniae</i> (p=0,049)	Мукозит	<i>S. mitis</i> (p=0,008) <i>S.salivarius</i> (p=0,012) <i>A.johnsonii</i> (p=0,026) <i>S.gordonii</i> (p=0,032) <i>S.infantis</i> (p=0,010) <i>A.pitti</i> (p=0,014) <i>V.atypica</i> (p=0,001) <i>E.asburiae</i> (p=0,024)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinsiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>S.mitis</i> (p<0,001) <i>S.salivarius</i> (p=0,005) <i>A.oris</i> (p=0,041) <i>S.gordonii</i> (0,003) <i>S.infantis</i> (p=0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,017) <i>S.sobrinus</i> (p=0,039) <i>N.oralis</i> (p=0,032) <i>E. yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>P.baroniae</i> (p=0,033) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,034) <i>L.nagelli</i> (p=0,033) <i>T.forsythia</i> (p=0,007) <i>A.actinomycescomitans</i> (p<0,001) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	НГПР (p=0,005)	<i>A.odontolyticus</i> (p=0,028) <i>P.endodontalis</i> (p=0,017)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p=0,005)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)

Таблица 10 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением фуркационного дефекта альвеолярной кости

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,002)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p=0,004)	<i>S. cristatus</i> (p=0,048)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>S.maltophilia</i> (p=0,018)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>N. macacae</i> (p=0,006)	НККР (p<0,001)	<i>S. capitis</i> (p=0,034)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>L.sakei</i> (p=0,013)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,001)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)
<i>H.pittmaniae</i> (p=0,049)	Мукозит (p=0,005)	<i>S. mitis</i> (p=0,008) <i>S.salivarius</i> (p=0,012) <i>A.johnsonii</i> (p=0,026) <i>S.gordonii</i> (p=0,032) <i>S.infantis</i> (p=0,010) <i>A.pitti</i> (p=0,014) <i>V.atypica</i> (p=0,001) <i>E.asburiae</i> (p=0,024)

Таблица 11 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением аномального прикрепления мягких тканей

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.mitis</i> (p<0,001) <i>S.salivarius</i> (p=0,005) <i>A.oris</i> (p=0,041) <i>S.gordonii</i> (0,003) <i>S.infantis</i> (p=0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,017) <i>S.sobrinus</i> (p=0,039) <i>N.oralis</i> (p=0,032) <i>E. yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>P.baroniae</i> (p=0,033) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,034) <i>L.nagelli</i> (p=0,033) <i>T.forsythia</i> (p=0,007) <i>A.actinomycescomitans</i> (p<0,001) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	НГПР (p<0,001)	<i>A.odontolyticus</i> (p=0,028) <i>P.endodontalis</i> (p=0,017)
<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003)	Экссудат (p=0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,048)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.mitis</i> (p=0,004) <i>S.salivarius</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,009) <i>S.gordonii</i> (p=0,001) <i>S.infantis</i> (p<0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,057) <i>S.sobrinus</i> (p=0,006) <i>N.cinerea</i> (p=0,014) <i>E.yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>L.curvatus</i> (p=0,014) <i>L.kimchi</i> (p=0,036) <i>P.baroniae</i> (p=0,029) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>V.dispar</i> (p=0,010) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,016) <i>L.nagelli</i> (p=0,029) <i>T.forsythia</i> (p=0,004) <i>Ag.actinomycescomitans</i> (p=0,003) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	АПМТ	<i>N.lactamica</i> (p=0,032)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p<0,001)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)		
<i>G.oxydans</i> (p=0,046) <i>L.antri</i> (p=0,012) <i>A.baumannii</i> (p=0,037) <i>P.cactophila</i> (p=0,018) <i>A.flavescens</i> (p=0,045) <i>P.intermedia</i> (p=0,030)	ГОЦД (p<0,001)	-

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p=0,002)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)

Таблица 12 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с выявлением неудовлетворительной гигиены полости рта

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.mitis</i> (p=0,004) <i>S.salivarius</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,009) <i>S.gordonii</i> (p=0,001) <i>S.infantis</i> (p<0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,057) <i>S.sobrinus</i> (p=0,006) <i>N.cinerea</i> (p=0,014) <i>E.yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>L.curvatus</i> (p=0,014) <i>L.kimchi</i> (p=0,036) <i>P.baroniae</i> (p=0,029) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>V.dispar</i> (p=0,010) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,016) <i>L.nagelli</i> (p=0,029) <i>T.forsythia</i> (p=0,004) <i>A.actinomyces</i> (p=0,003) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	АПМТ (p<0,001)	<i>N. lactamica</i> (p=0,032)	<i>S.mitis</i> (p<0,001) <i>S.salivarius</i> (p=0,005) <i>A.oris</i> (p=0,041) <i>S.gordonii</i> (0,003) <i>S.infantis</i> (p=0,001) <i>S.lutetiensis</i> (p=0,017) <i>S.sobrinus</i> (p=0,039) <i>N.oralis</i> (p=0,032) <i>E. yurii</i> (p=0,017) <i>K.oralis</i> (p<0,001) <i>P.baroniae</i> (p=0,033) <i>V.atypica</i> (p<0,001) <i>S.haemolyticus</i> (p=0,034) <i>L.nagelli</i> (p=0,033) <i>T.forsythia</i> (p=0,007) <i>A.actinomyces</i> (p<0,001) <i>F.nucleatum</i> (p<0,001)	НГПР	<i>A.odontolyticus</i> (p=0,028) <i>P.endodontalis</i> (p=0,017)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p<0,001)	<i>S. cristatus</i> (p=0,048)
<i>G.oxydans</i> (p=0,046) <i>L.antri</i> (p=0,012) <i>A.baumannii</i> (p=0,037) <i>P.cactophila</i> (p=0,018) <i>A.flavescens</i> (p=0,045) <i>P.intermedia</i> (p=0,030)	ГОЦД (p<0,001)	-

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p=0,035)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>H.pittmaniae</i> (p=0,049)	Мукозит (p=0,005)	<i>S.mitis</i> (p=0,008) <i>S.salivarius</i> (p=0,012) <i>A.johnsonii</i> (p=0,026) <i>S.gordonii</i> (p=0,032) <i>S.infantis</i> (p=0,010) <i>A.pitti</i> (p=0,014) <i>V.atypica</i> (p=0,001) <i>E.asburiae</i> (p=0,024)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,003)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)

Таблица 13 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с уровнем глубины пародонтального кармана

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018)	Периимплантит (p=0,002)	<i>L. paraplantarum</i> (p=0,009)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,004)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>N.macacae</i> (p=0,006)	НKKP (p<0,001)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046)	ПК	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>T.forsythia</i> (p=0,005)		<i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034) <i>A. actinomycetemcomitans</i> (p=0,03)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinsiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)		<i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,001)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)

Таблица 14 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с уровнем подвижности зубов

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит (p=0,023)	<i>L.paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,026)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>N.macacae</i> (p=0,006)	НKKP (p<0,001)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>A. actinomycetemcomitans</i> (p=0,03)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>S.maltophilia</i> (p=0,018)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,001)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)

Таблица 15 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с уровнем индекса кровоточивости

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА (p<0,001)	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит (p<0,001)	<i>L. paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p=0,004)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>N.macacae</i> (p=0,006)	НKKP (p<0,001)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039)	ИК	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
		<i>A. actinomycetemcomitans</i> (p=0,03)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)		<i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,001)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)

Таблица 16 – Анализ ассоциаций выделения микроорганизмов и наличия клинических признаков с уровнем папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>N.lactamica</i> (p=0,005) <i>N.oralis</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,038) <i>L.fermentum</i> (p=0,039) <i>L.lactis</i> (p=0,032) <i>H.pittmaniae</i> (p=0,037) <i>P.gingivalis</i> (p=0,029)	ИК (p<0,001)	<i>S.cristatus</i> (p=0,012) <i>K.oralis</i> (p=0,018) <i>L.gasseri</i> (p=0,029) <i>H.haemolyticus</i> (p=0,037)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,009) <i>L.fermentum</i> (p=0,036) <i>E.cloacae</i> (p=0,041)	ПЗ (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,003) <i>S.parasanguinis</i> (p=0,036) <i>S.maltophilia</i> (p=0,018)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,046) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	ПК (p<0,001)	<i>R.dentocariosa</i> (p=0,019) <i>T.denticola</i> (p=0,035)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	Запах (p<0,001)	<i>S.oralis</i> (p<0,001) <i>S.anginosus</i> (p<0,001) <i>S.cristatus</i> (p=0,002) <i>N.weaveri</i> (p=0,004) <i>C.dublinskiensis</i> (p=0,024) <i>V.atypica</i> (p=0,043) <i>G.oxydans</i> (p=0,028) <i>T.forsythia</i> (p=0,006)
<i>N.macacae</i> (p=0,006)	НККР (p<0,001)	<i>S.capitis</i> (p=0,034)
<i>S.sanguinis</i> (p=0,040) <i>S.infantis</i> (p=0,003) <i>L.salivarius</i> (p=0,042) <i>P.goodfellowii</i> (p=0,028) <i>F.nucleatum</i> (p=0,033)	Экссудат (p=0,040)	<i>S. cristatus</i> (p=0,048)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь положительной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>N.flavescens</i> (p=0,008) <i>V.dispar</i> (p=0,018) <i>T.forsythia</i> (p=0,005)	Периимплантит (p=0,011)	<i>L. paraplantarum</i> (p=0,009) <i>N.weaveri</i> (p=0,038) <i>F.villosus</i> (p=0,034) <i>A. actinomycetemcomitans</i> (p=0,030)
<i>S.salivarius</i> (p=0,011) <i>S.infantis</i> (p=0,019) <i>N.oralis</i> (p=0,015)	ФДАК (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,030) <i>A.odontolyticus</i> (p=0,038) <i>F.canifelinum</i> (p=0,005) <i>L.sakei</i> (p=0,013)
<i>S.warneri</i> (p=0,030)	ГДОШКЗ (p<0,001)	<i>C.dublinskiensis</i> (p=0,036) <i>S.cristatus</i> (p=0,001) <i>G.oxydans</i> (p=0,011) <i>L.antri</i> (p=0,028)

Связь отрицательной направленности (микроорганизмы)	Связь отрицательной направленности (признаки)	Связь положительной направленности (микроорганизмы)
<i>A.aphrophilus</i> (p=0,018) <i>F.canifelinum</i> (p=0,026) <i>P.endodontalis</i> (p=0,004)	РМА	<i>L.plantarum</i> (p=0,032) <i>R.dentocariosa</i> (p=0,002) <i>S.cristatus</i> (p=0,003)
<i>N.elongata</i> (p=0,021) <i>N.oralis</i> (p=0,021) <i>C.lustaniae</i> (p=0,034) <i>S.lavendulae</i> (p=0,034)	СЗПМЗ (p<0,001)	<i>N.subflava</i> (p=0,031) <i>N.macacae</i> (p=0,024)