

На правах рукописи

ХАЙКИН МАКСИМ БОРИСОВИЧ

**КОМПЛЕКСНЫЙ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПАРОДОНТИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЦИФРОВЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.7. Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Самара – 2025

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

Научный руководитель:

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН

Байриков Иван Михайлович

Официальные оппоненты:

Брайловская Татьяна Владиславовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, управление образовательной деятельности, руководитель управления образовательной деятельности.

Амхадова Малкан Абдрашидовна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра хирургической стоматологии и имплантологии, заведующий кафедрой.

Иорданишвили Андрей Константинович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, профессор кафедры и клиники челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>).

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

д. м. н., профессор

Степанов Григорий Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ежегодно Всемирная организация здравоохранения представляет данные о распространенности заболеваний пародонта. Данная патология встречается у 90% взрослого населения и не имеет тенденции к снижению. Сегодня ведутся многочисленные исследования, направленные на изучение патогенеза и характера развития заболеваний пародонта и, в частности, пародонтитов (Гаффоров С. А. и др., 2024; Шукруллаева Г. Д., 2024). Отдельному изучению посвящена роль генетических маркеров в развитии заболевания, которые до сих пор не определены (Тихомирова Е. А., 2022; Радушин И. С., Вязникова Д. А. 2023).

Доминирующим этиологическим фактором развития пародонтита у людей являются многочисленные бактериальные агенты (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*). Вышеуказанные микроорганизмы обладают сильной вирулентностью по отношению к тканям пародонта, однако, далеко не во всех случаях вызывают повреждение. В настоящее время доказана значимая роль микробного компонента в этиологии развития заболевания. Баланс взаимоотношений макроорганизма и микроорганизмов играет огромную роль в патогенезе и в первую очередь, определяется активностью генов Toll-подобных рецепторов, распознающих паттерны патогенности микроорганизмов.

Сегодня множество исследований посвящено совершенствованию средств и методов лечения пародонтита, в ходе которых появляются новые технологии. Но при этом доказано, что добиться ремиссии патологического процесса в тканях пародонта без стабилизации подвижных зубов невозможно, поэтому одним из этапов комплексного лечения пародонтитов является шинирование подвижных зубов. Существует целый ряд методов шинирования, которые имеют как преимущества, так и недостатки (Алиева Н. М. и др., 2022).

Перспективным представляется использование локального воздействия лекарственных композиций, содержащих иммуностропные препараты и проводник лекарственного средства в совокупности с определением взаимосвязи между

молекулярно-генетическими предпосылками и клиническими проявлениями пародонтита (Vecherkina J. V. et al., 2021; Khlystova K. A. et al., 2023). При этом на эффективность регенеративных процессов возможно влиять локально с помощью дополнительных терапевтических воздействий в виде карбокситерапии, показавшей себя перспективной при различных патологиях, связанных с нарушением хондро- и остеогенеза. Показано, что повышенное содержание углекислого газа в тканях запускает большое количество адаптивных реакций, CO_2 оказывает терапевтическое действие путем стимуляции кровотока и микроциркуляции, способствует обезболивающему и противовоспалительному эффекту. Ряд исследователей рассматривают CO_2 как мощный антиоксидант, препятствующий дисфункции эндотелия и окислительному стрессу, развивающемуся в том числе за счет выброса активных форм кислорода клетками врожденного иммунитета (Ерчик Н. Н., 2024; Романенко Н., 2024; Drogovoz S. M. et al., 2024).

Таким образом несмотря на то, что этиология и патогенез пародонтита еще недостаточно изучены, однако уже существуют различные методы медикаментозного, хирургического и ортопедического лечения позволяющие повысить качество жизни таких пациентов. Необходимо отметить, что это возможно только при использовании комплексного подхода к лечению. Поэтому дальнейшая разработка новых технологий и методов лечения в различных сферах стоматологии необходима для того, чтобы позволить с достаточно высокой степенью эффективности добиваться стойкой ремиссии в лечении данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы патогенеза и лечения болезней пародонта всегда были и остаются актуальными. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что, несмотря на значительное число работ, посвященных данной проблеме, вопросы, связанные с патогенетическим обоснованием применения медикаментозного лечения, особенно локального использования, остаются малоизученными. Существующие методы лечения пародонтита не приводят к длительной стойкой

ремиссии. Планирование лечения должно осуществляться с учетом генетических особенностей, характеризующихся дисбалансом иммунного ответа, в противомикробной защите на уровне слизистой оболочки полости рта и проведением комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство. С использованием препаратов, обладающих иммуностимулирующим действием локального применения. Это может оказаться перспективным направлением, поскольку позволит удлинить сроки ремиссии, что предотвратит потерю зубов и улучшит качество жизни пациента.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с генерализованным хроническим пародонтитом средней степени тяжести на основе клеточных, аддитивных технологий и рационального зубного протезирования.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты лечения пациентов с пародонтитами по данным литературы и лечебных учреждений г. Самары в период с 2018 по 2022 год.

2. Проанализировать ассоциацию полиморфизмов в генах рецептора TLR2, TLR3, TLR4 с развитием пародонтита и с наличием специфической патогенной флоры в ротовой полости.

3. В эксперименте провести исследование влияния локальной иммунотерапии и карбокситерапии на регенерацию пародонта.

4. Разработать и внедрить в клиническую практику новые клеточные технологии для направленной костной регенерации при лечении пародонтита.

5. Разработать и внедрить собственный способ ортопедического шинирования зубов при заболеваниях пародонта с помощью аддитивных технологий.

6. Оценить ближайшие и отдаленные анатомические, экономические и функциональные результаты лечения пациентов с пародонтитами на основе применения традиционных и новых технологий.

Научная новизна исследования

➤ Впервые методами масс-спектрометрии выявлены особенности видового разнообразия микроорганизмов, выделенных из пародонтальных карманов, что расширило представление об этиологии и патогенезе хронических форм пародонтита.

➤ Впервые доказано, что условно патогенные стрептококки и нейссерии достоверно часто встречающиеся у здоровых пациентов вызывают усиление прогрессирования заболеваний пародонта и пульпы зуба, что расширило познания специфических особенностей одонтогенных процессов. Развитие пародонтита значимо ассоциировано с генотипом TLR9 T-1237C TT, наличием *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus oralis*, протективными являются аллель TLR9 T-1237C C, генотип TLR9 T-1237C TC, наличие *Streptococcus gordonii*.

➤ Впервые проведенные экспериментальные исследования на животных локального введения CO₂ в пародонт с помощью специального инъекционного устройства выявили положительное влияние CO₂ на микроциркуляционное кровяное русло, что обогатило микроциркуляторную теорию Бора о механизме воспаления.

➤ Впервые в хирургии пародонта научно разработан метод определения объема костнопластического материала, что позволило оптимизировать процессы течения послеоперационного периода, и расширило познания гистогенеза тканей пародонта после костнопластических операций (патент № 2778352).

➤ С помощью специально разработанной компьютерной программы впервые научно обоснован способ определения объема костного трансплантата, что дало возможность создать абсолютно конгруэнтную конструкцию, это расширило познания в области планирования объемных конструкций в костнопластической хирургии (патент № 2020666557).

➤ Впервые разработан и научно обоснован многокомпонентный остеогенный трансплантат, который предопределил создание собственной концепции развития процессов остеогенеза после костной пластики пародонтальных карманов (патент 2766978).

➤ Впервые автором научно обоснован способ укладки и стабилизации гранулированных костнопластических материалов, что не только научно обосновало оперативные этапы укладки гранул, но и позволило описать новую концепцию влияния техники укладки на остеопластические процессы в условиях одонтогенного инфицирования переимплантатных тканей (патент № 2766977).

➤ Впервые в пародонтологии для шинирования зубов разработано многосвязное назубное устройство, что позволило снизить подвижность зубов и повысить качество жизни пациентов с патологией пародонта (патент РФ №208525).

Теоретическая и практическая значимость

➤ Выявленные ассоциации между носительством отдельных генетических вариантов и генотипов toll-подобных рецепторов и присутствием или отсутствием того или иного микроорганизма в ротовой полости могут представлять самостоятельную теоретическую и практическую ценность в рамках исследований влияния генетики человека на микробиоту его ротовой полости.

➤ Предложен новый теоретический подход к персонификации комплексной терапии пародонтита на основе оценки полиморфизма генов toll-подобных рецепторов.

➤ Теоретически обоснована необходимость включать в оценку видового разнообразия не только клинически значимую микробиоту, но и нормобиоту, это позволит более целенаправленно проводить медикаментозную терапию одонтогенных воспалительных процессов.

➤ Впервые полученные электронно-окклюзиографические данные парадонтологических больных позволили научно обосновать системный подход в диагностике и анализе окклюзионных взаимоотношений с помощью компьютерной программы T-scan3.

➤ Впервые, для оценки результатов комплексного лечения пациентов с хроническим пародонтитом средней тяжести разработанными автором новыми терапевтическими, хирургическими и ортопедическими методами использован

гигиенический статус. Это повысило объективность оценки проводимой гигиены полости рта.

➤ Впервые в пародонтологической практике разработана методика введения раствора CO₂ в пародонт специальным аппаратом под давлением. Это позволило активизировать микроциркуляцию кровяного русла и снизить воспалительную реакцию окружающих тканей (патент РФ № 2725243).

➤ Впервые для прогнозирования результатов, разработанных автором новых методов лечения пародонтитов применена логистическая регрессия и деревья решений.

➤ Впервые разработан и внедрен в практику костнопластических операций новый способ предотвращения неконтролируемого изменения остеогенного трансплантата в послеоперационном периоде после устранения врожденных и приобретенных дефектов кости. Это дало возможность врачу-пародонтологу точно рассчитать объем костнопластического материала и повысить эффективность заполнения сложных форм пародонтального кармана (патент РФ № 2778352).

➤ Впервые для заполнения костных пародонтальных карманов разработан и внедрен в клиническую практику способ определения объема остеогенного трансплантата. Это повысило качество подготовки костного трансплантата и получение высокой степени конгруэнтности его со сложной формой пародонтального кармана (патент РФ № 2754190).

➤ Впервые в костнопластической хирургии научно обоснован и внедрен в клиническую практику многокомпонентный остеогенный трансплантат, применение которого повысило анатомические и функциональные результаты после хирургических методов лечения пародонтита (патент РФ № 2766978).

➤ Впервые в хирургической практике лечения пародонтитов применен авторский способ укладки и стабилизации гранулированных костнопластических материалов в реципиентном ложе, что позволило оптимизировать процессы остеогенеза, сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациентов (патент РФ № 2766977).

➤ Впервые разработана и внедрена зубная шина для лечения генерализованного пародонтита, позволяющая эффективно шинировать зубные ряды, повысить надежность фиксации изготовленной конструкции на зубах за счет создания дополнительной ретенционной площадки и фиксации изготавливаемой конструкции на окклюзионную поверхность зубов (патент РФ №208525).

➤ Впервые для решения задачи прогнозирования результатов разработанного автором комплексного подхода в лечении пациентов с хроническим пародонтитом применена логистическая регрессия и деревья решений. Это повысило статистические возможности доказательной медицины.

➤ Системный подход с использованием клеточных технологий и направленной регенерации в лечении хронических пародонтитов позволил повысить качество жизни пациентов за счет снятия боли, нормализации жевательной функции, ликвидации психологического дискомфорта и восстановления коммуникативных функций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа лечения пациентов с пародонтитами по данным стоматологических и лечебных учреждений г. Самары за период с 2018 по 2022 год.

2. Установлена генетическая предрасположенность к развитию пародонтита у взрослых: высокий риск развития пародонтита связан с вариантом ArgArg в локусе 753 гена TLR2, а также с носительством в любом сочетании аллели Thr в локусе 399 гена TLR4. Благоприятными факторами является наличие варианта Ile399 в гене TLR4, носительство аллели T в локусе 1237 и аллели G в локусе 2848 гена TLR9. Развитие пародонтита значимо ассоциировано с генотипом TLR9 T-1237C TT, наличием *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus oralis*, протективными являются аллель TLR9 T-1237C C, генотип TLR9 T-1237C TC, наличие *Streptococcus gordonii*.

3. Имеются закономерные ассоциации микрофлоры десневых карманов с носительством определенных точечных мутаций полиморфных генов toll-подобных рецепторов.

4. Новые клеточные технологии для направленной костной регенерации при лечении пародонтита и пластики костных дефектов.

5. Новый способ ортопедического шинирования зубов при заболеваниях пародонта.

6. Теоретический подход, экспериментальные данные позволяют решить практическую значимость данной проблемы.

7. Более высокие ближайшие и отдаленные, анатомические, экономические и функциональные результаты лечения пациентов с пародонтитами на основе новых технологий.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении современных отечественных и иностранных литературных источников по лечению пациентов с генерализованной формой пародонтита средней степени тяжести. В соответствии с поставленной целью и задачами был построен план выполнения этапов настоящего диссертационного исследования, выбраны объекты исследования и сформирован комплекс необходимых методов исследования. Объектами исследования явились пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. В данном диссертационном исследовании мы применяли общеклинические и специальные методы исследования, включающие: рентгенологические (ортопантомография, КТ), периотестометрию, цифровую окклюзиографию, изучение качества жизни, реопародонтографию, микробиологические исследования, молекулярно-генетические исследования, статистическую обработку цифровых данных с элементами доказательной медицины.

Степень достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Степень достоверности полученных данных обеспечивается проведением рандомизированного исследования, положительными исходами комплексного лечения достаточного количества пациентов с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Оценка эффективности предлагаемых методов проводилась при помощи специальных современных методов обследования и статистической обработки с использованием доказательной медицины.

Апробация результатов

Результаты исследования доложены и обсуждены на симпозиуме «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках XXIII Всероссийского форума с международным участием «Стоматология XXI века» и V научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы практической стоматологии 12 ноября 2020 г., г. Самара; на Приволжском стоматологическом форуме «Актуальные вопросы стоматологической помощи» 1 ноября 2023 г., г. Уфа; на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Наука, клиника, образование» 11-12 октября 2023 г., г. Краснодар; на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии», посвященная основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ, профессору И. М. Оксману, 2025., г. Казань; на LXVIII международной научно-практической конференции «EurasiaScience» 31 марта 2025 г., Москва.

Основные положения научной работы представлены и обсуждены на заседании кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 2024 г.

Апробация диссертации проведена в 2024 г. на совместном заседании кафедр ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, стоматологии детского возраста и ортодонтии,

кафедры стоматологии ИПО, офтальмологии и института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

Разработанные диссертационные положения включены в программу обучения студентов на кафедрах терапевтической, ортопедической стоматологии, а также кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в лечебный процесс ГБУЗ СО «СГКСП №1» г.о. Самара, ГБУЗ СО «СОКСП» г.о. Самара, ГБУЗ СО «ССП № 3» г.о. Самара, ГБУЗ СО «ЧСП» г. Чапаевск, ГБУЗ СО «ТСП №1» г. Тольятти, ГБУЗ СО «ТСП №3» г. Тольятти.

Личный вклад автора

Диссертантом определены цель, задачи комплексного научного исследования, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, детально разработаны этапы исследования.

Под непосредственным руководством диссертанта выполнена экспериментальная часть исследования на животных.

Автором лично выполнен отбор пациентов, которые были разделены на 2 группы, проведено обследование с применением описанных в диссертационной работе методов исследования и комплексное лечение пациентов с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с последующей статистической обработкой полученных данных и определением эффективности лечения с позиции доказательной медицины. В соавторстве разработаны как хирургические, так и ортопедические методы лечения пациентов с вышеуказанной патологией. На все разработанные способы получены патенты РФ. Определены показания для их применения. Материалы диссертации опубликованы в соавторстве в виде статей и патентов. Сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации. Предложена актуальная перспектива дальнейшей разработки темы.

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

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология. Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава Российской Федерации. Номер государственной регистрации темы 121051700039–5 от 14.05.2021 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 12 в журналах включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, статей в международной базе данных Scopus. Получено 7 патентов РФ и разработана 1 компьютерная программа для ЭВМ.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 320 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Структурно соответствует традиционным требованиям, предъявляемым к докторской диссертации по ГОСТ 3 7.0.11–2011. Список литературы содержит 238 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 103 рисунками и 32 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научно-исследовательская работа выполнена на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) и на базе ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая стоматологическая поликлиника №1», микробиологической лаборатории Клиник и НИИ Экспериментальной медицины и генетических технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в период с 2018 по 2024 г.г.

Диссертационное исследование представлено экспериментальной и клинической частью.

Дизайн исследования представлен на рисунках 1-3.

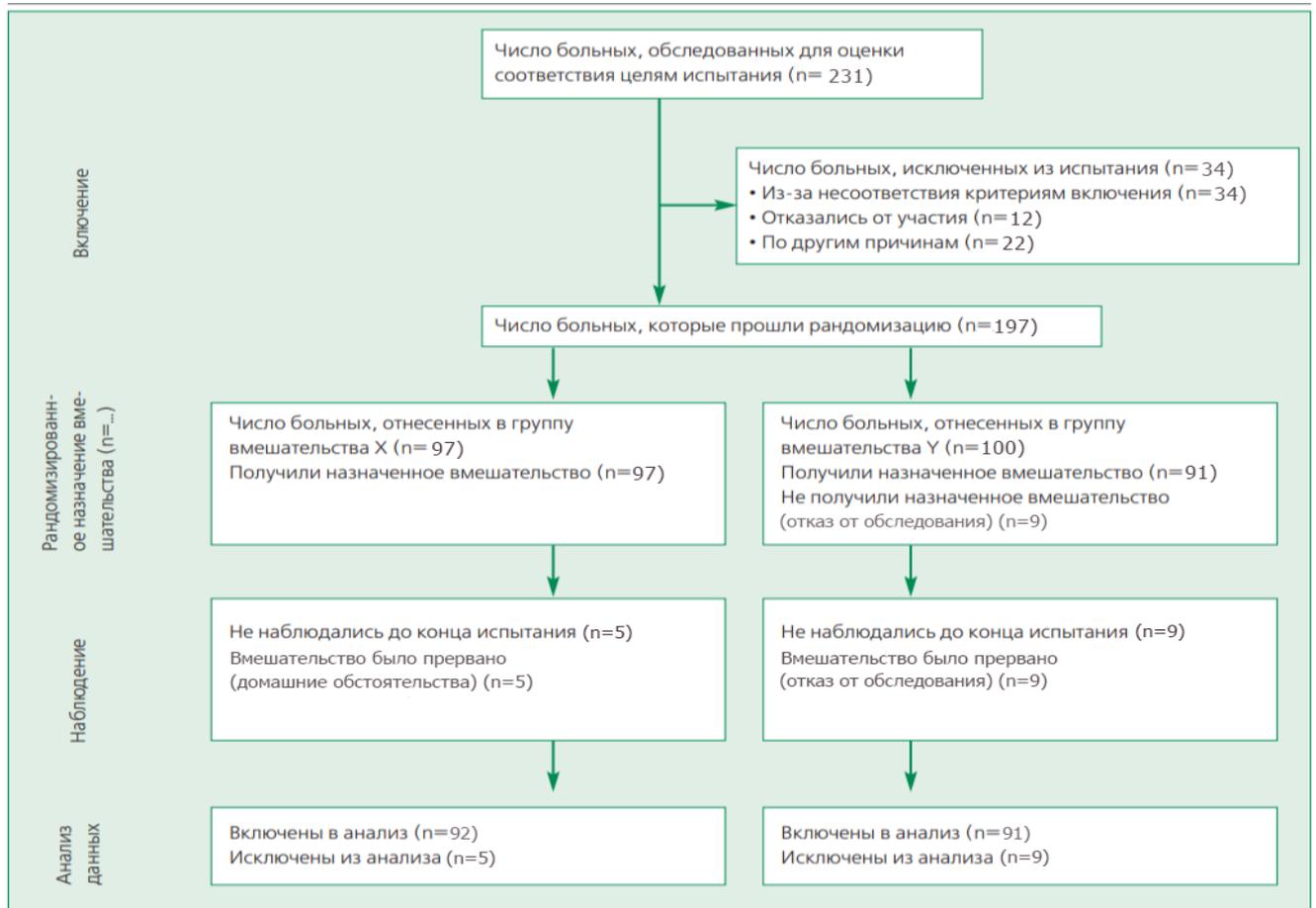


Рисунок 1. Блок-схема исследования

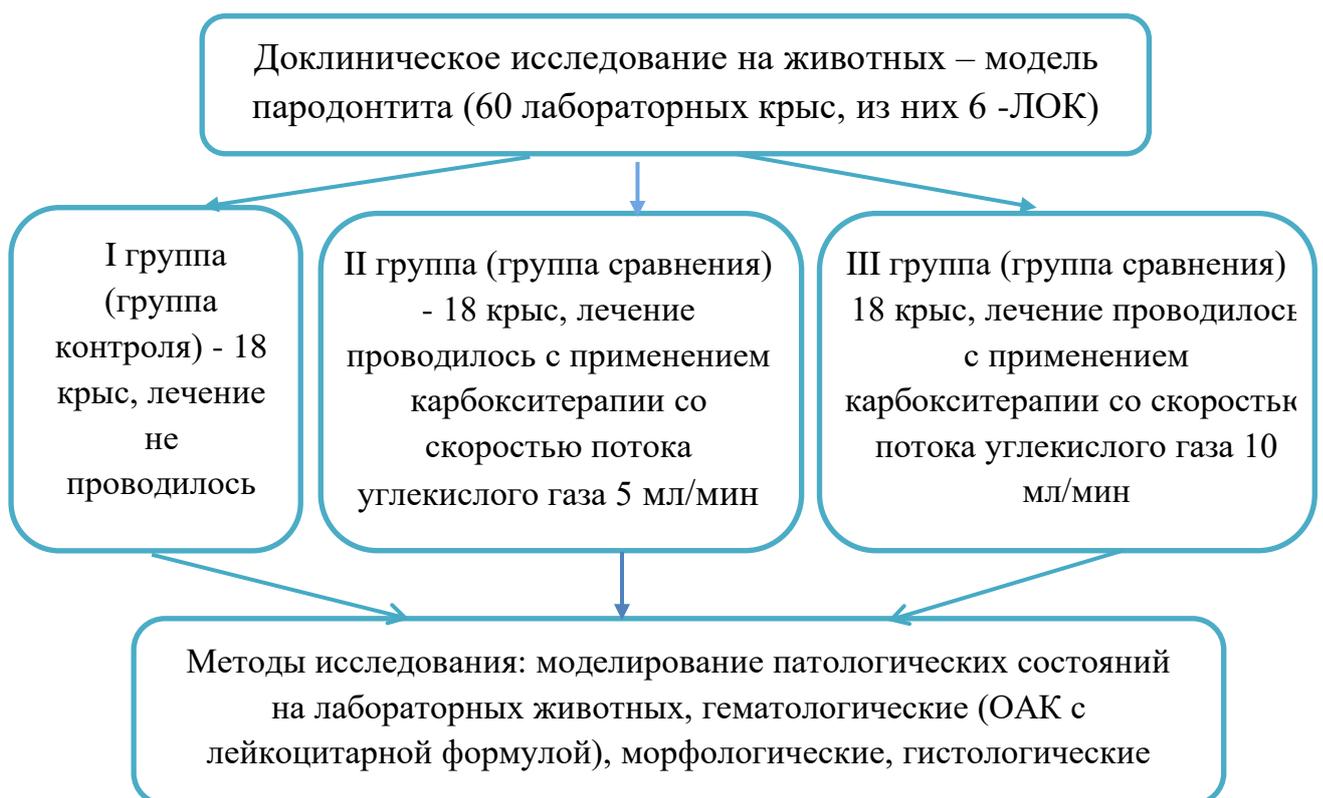


Рисунок 2. Дизайн экспериментального исследования



3. Дизайн клинического исследования

Экспериментальная часть

Биологическим материалом для проведения экспериментального исследования послужили 60 половозрелых крыс обоего пола. Критериями выбора животных для эксперимента были: одинаковый возраст крыс, 5–7 месяцев, средний вес – 250 граммов. Пол животного не рассматривали как фактор в дизайне эксперимента. Животные были разделены на 3 группы. Крысам создавали модель пародонтита для определения действия углекислого газа на процесс заживления тканей пародонта (рисунок 4). I группа животных (n=18) – лечение не проводилось, II группа животных (n=18) – проводилась карбокситерапия со

скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин., III группа животных (n=18) проводилась карбокситерапия со скоростью потока 10 мл/мин. Во всех группах исследуемые крысы предварительно были разделены на 3 группы в зависимости от срока вывода из эксперимента (I группа) и количества инъекций (II и III группы).



Рисунок 4. Создание модели пародонтита у лабораторных крыс: а – крыса на операционном столе под наркозом; б – этап разрыва круговой связки гладилкой

Все манипуляции проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Инъекции углекислого газа экспериментальным животным проводили однократно, двукратно, трехкратно через 7 дней после оперативного вмешательства с интервалом через 7 дней. Для процедуры инъекционной карбокситерапии использовали очищенный медицинский CO_2 , который вводили с помощью одноразовой стерильной иглы от стерильного инсулинового шприца (рисунок 5).



Рисунок 5. Экспериментальное биологическое исследование: а - аппарат для введения углекислого газа; б - процедура введения углекислого газа в ткани пародонта лабораторным крысам

Шесть животных составили группу ложнооперированного контроля. Оперативные вмешательства на животных проводили под внутримышечным наркозом смесью: «Золетил 100» (Virbac С.А., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и «Рометар» (Bioveta, Чехия) в дозировке 6 мг/кг веса. Животным создавали дефект путем разрыва круговой связки, используя серповидную гладилку, с последующим отслаиванием десны с вестибулярной и оральной сторон нижних резцов.

Животных II и III групп выводили из эксперимента через 7 дней после последней инъекции CO₂. Животных I группы выводили из эксперимента одновременно с крысами II и III групп. Эксперимент длился 28 дней. Гистологическая картина в норме (контроль-норма) была получена при исследовании ложнооперированных животных. Кровь для исследования забирали из хвостовой вены до операции и из печеночной вены при выведении из эксперимента в пробирки типа эппендорф, содержащие цитрат натрия. Общий анализ крови проводили с помощью гематологического анализатора.

После проведенного курса карбокситерапии животным проведена эвтаназия путем передозировки препарата для наркоза. Забор фрагмента слизистой оболочки пародонта фронтальной группы зубов нижней челюсти осуществляли по нашей методике (патент № 183323). Фрагменты нижней челюсти фиксировали в 10% формалине, далее декальцинировали, и после стандартной проводки заливали в парафин. Изготовленные серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизон. Анализ изображений окрашенных препаратов и морфометрию производили с помощью системы визуализации на основе исследовательского микроскопа Olympus BX41 («Olympus», Япония), цветной цифровой камеры «ProgRes CF» и стационарного компьютера, с программным обеспечением «Морфология 5.2» («ВидеоТест», Россия).

В ходе эксперимента выявлено, что через 14 суток после операции по моделированию пародонтита у животных в отсутствие лечения наблюдается следующая гистологическая картина: значительное расширение периодонтального пространства и признаки воспалительного процесса, характеризующегося наличием массивного отека, а также инфильтрацией нейтрофилами. Наряду с воспалительным процессом выражено нарушение архитектоники периодонтальной связки, на месте которой видны разноориентированные пучки коллагеновых волокон и фибробластоподобные клетки (рисунок 6 а). Однократные инъекции углекислого газа со скоростью потока 5 и 10 мл/мин запускают процессы регенерации с одинаковой степенью. Применение карбокситерапии со скоростью потока 10 мл/мин приводит к восстановлению морфологии ткани уже после двух инъекций CO₂, тогда как, использование меньшей скорости потока (5мл/мин) приводит к аналогичному результату после трех инъекций (рисунок 6 б).

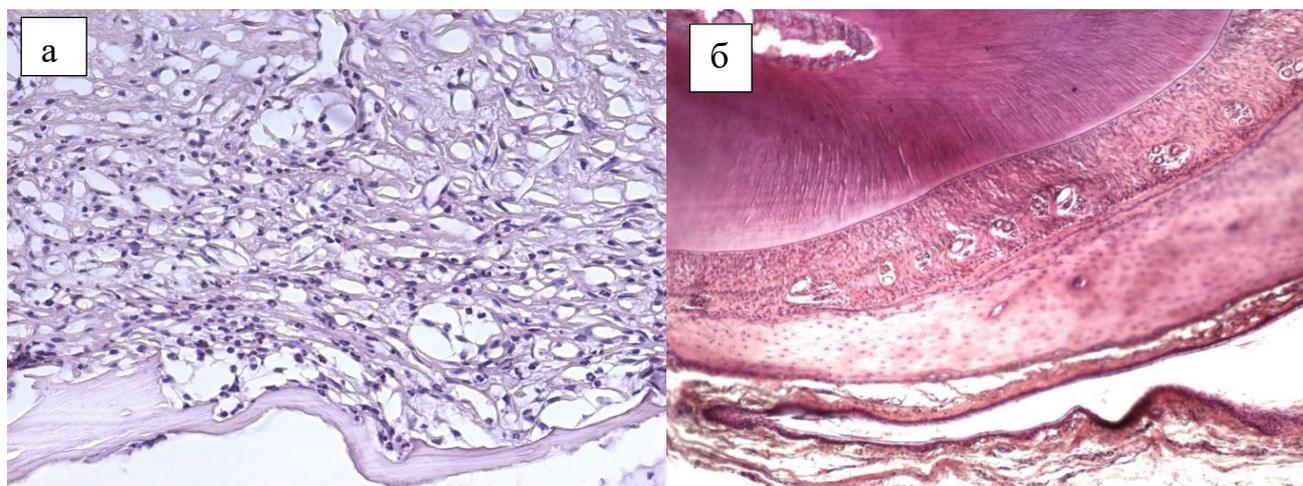


Рисунок 6. А - Группа I (14 суток). Периодонтальная связка с признаками воспалительного процесса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 400. Б - Группа III (трехкратное лечение, 10 мл/мин). Восстановленная периодонтальная связка. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100

Микробиологические исследования

Микробиологическое исследование проводили у пациентов контрольной и основной группы на момент первичного осмотра и после завершения лечения.

Взятие материала для микробиологического исследования проводилось по авторскому методу (патент РФ №2725243) с дальнейшей транспортировкой в

бактериологическую лабораторию в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». После стандартной пробоподготовки исследуемые пробы засеивали на плотные питательные среды: универсальную хромогенную коммерческую среду (Bio-Rad, Франция), 5% кровяной агар (HiMedia, Индия), шоколадный агар (HiMedia, Индия), агар Сабуро (HiMedia, Индия), агар для анаэробов (HiMedia, Индия), агар для лактобактерий (HiMedia, Индия). В течение 72 часов проводили культивирование с соблюдением аэробных условий при температуре 37 °С. Чашки с шоколадным агаром инкубировали в микроаэрофильных условиях с использованием CO₂-инкубатора. Анаэробные условия создавали при использовании газогенерирующих пакетов (Анаэрогаз, Россия).

Микробный пейзаж, полученный по результатам исследований, характеризовался достаточным разнообразием. У двух исследуемых групп были выделены 610 штаммов МО, таксономическое соотношение которых по принадлежности к роду МО представлено на гистограмме на рисунке 7.

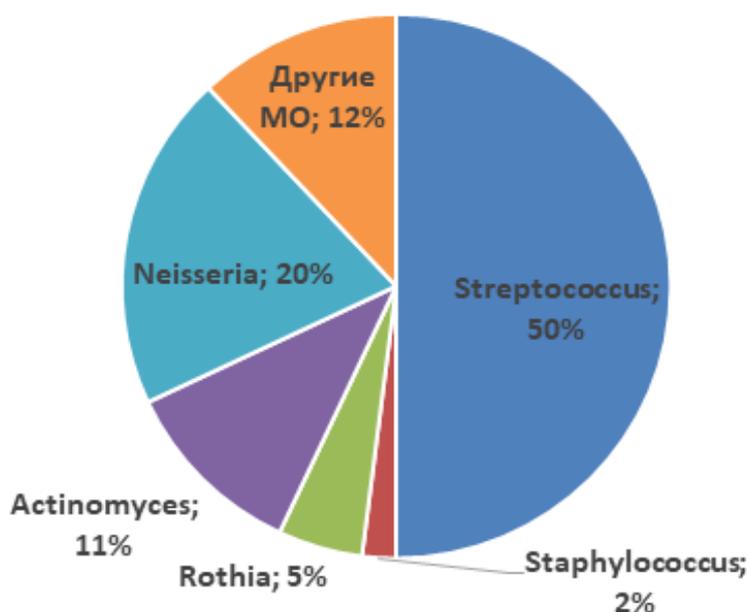


Рисунок 7. Гистограмма количественного распределения родов МО, выделенных в ходе исследования

Из представленных данных на рисунке 7 видно, что в половине случаев высевались представители рода *Streptococcus*, – выделено 305 штаммов (50,0%). Представители второго по распространённости рода *Neisseria* были высеяны 122

раза, что составило 20% от общего числа выделенных штаммов. В свою очередь такие роды как *Actinomyces* и *Rothia* представлены уже в меньшем количестве: 68 и 28 штаммов, соответственно. Однако стоит отметить, что видовой состав двух первых перечисленных родов отличался достаточно широким разнообразием видов (16 видов для рода *Streptococcus* и 8 – для *Neisseria*), тогда как у *Actinomyces* и *Rothia* были выделены только по 3 и 2 вида соответственно.

В исследовании были выявлены особенности видовой разнообразия микроорганизмов, выделенных из пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом. Различия в частоте встречаемости представителей нормобиоты является важным с точки зрения оценки ее роли в развитии и поддержании воспаления у пациентов с хроническими заболеваниями полости рта. Условно патогенные стрептококки, нейссерии, а также представители других родов микроорганизмов, достоверно чаще встречающиеся у здоровых пациентов актуализируют проблему недооценки роли нормальной микробиоты полости рта в прогрессировании заболеваний тканей зуба и требуют дальнейшего изучения.

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования, отделяемого пародонтальных карманов у пациентов после комплексной терапии

Вид МО	Доля пациентов, у которых выделен МО		p
	Контрольная группа	Основная группа	
<i>Streptococcus mitis</i>	21 (35,0)	17 (28,3)	1,000
<i>Streptococcus oralis</i>	31 (51,7)	32 (53,3)	1,000
<i>Neisseria subflava</i>	30 (50,0)	32 (53,3)	0,744
<i>Neisseria oralis</i>	8 (13,3)	5 (8,3)	0,558
<i>Veilonella parvula</i>	8 (13,3)	9 (15,0)	1,000
<i>Eikenella corrodens</i>	7 (11,7)	9 (15,0)	0,839

Как представлено в таблице 1, после проведенной комплексной терапии произошла нормализация микробиоты пародонтальных карманов в отношении видов, для которых были выявлены достоверные различия при обследовании до проводимой терапии.

Таким образом, анализ микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническими заболеваниями полости рта обязательно должен включать оценку видовой разнообразия не только клинически значимой микробиоты.

Молекулярно-генетические исследования

Распознавание патогенов микробного происхождения клетками неспецифического (врожденного) иммунитета является основополагающим компонентом иммунного ответа в ротовой полости, запускающим воспаление пародонта. Этот ответ опосредуется рецепторами, узнающими наиболее общие молекулярные компоненты микроорганизмов, - Toll-подобными рецепторами (TLRs). Другим важным участником противомикробного иммунитета является Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) - многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном клетками врожденного иммунитета - моноцитами и макрофагами. Многими исследователями TNF- α рассматривается в качестве потенциального биомаркера для диагностики заболевания пародонта. TNF- α помимо активации лейкоцитов влияет на функционирование клеток эндотелия – основного носителя TLRs в ротовой полости.

Существование полиморфизма одиночных нуклеотидов в генах человека, кодирующих иммунокомпетентные молекулы, определяет различные уровни их синтеза в ответ на инфекцию, что влияет на развитие и клиническое течение заболевания. При этом отличия в аллельных вариантах генов могут быть связаны не только с этнической принадлежностью, но и с местом проживания, даже у одной этнической группы.

В связи с этим нами были выполнены исследования полиморфизма генов TLRs 2,4,6,9 типов и гена TNF- α у взрослых жителей Самарской области без патологии пародонта и с клиническими признаками пародонтита (рисунок 8).

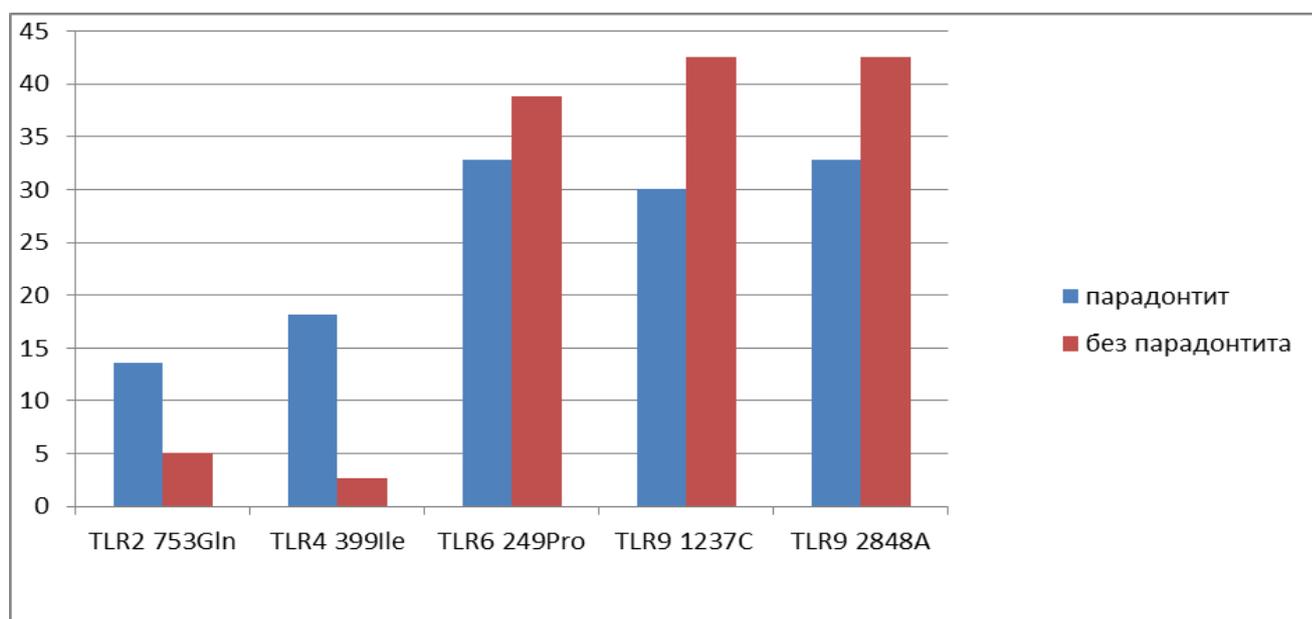


Рисунок 8. Графики частоты встречаемости минорных аллелей полиморфных генов Toll-подобных рецепторов и TNF α у взрослых жителей г. Самары с учётом наличия или отсутствия пародонтита

Как видно из рисунка, в большинстве случаев частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов TLRs сходны в сравниваемых группах, однако, выявлена более низкая ($p=0,022$) частота встречаемости минорной аллели Ile в гене TLR4 (локус TLR4 (Thr399Ile)) среди обследованных пациентов с пародонтизом по сравнению с группой пациентов без пародонтита ($2,7\pm 1,6\%$ и $18,2\pm 4,1\%$ соответственно).

На следующем этапе был проведен анализ полиморфизма генов TLRs и TNF- α , как возможного фактора риска возникновения пародонтита. Проанализированы различные комбинации генотипов при попарном их сравнении (гомозиготы по одной аллели с гомозиготами по другой аллели, каждую из гомозигот с гетерозиготами и любым носительством другой аллели) при гипотезе доминирования первой или второй аллели, а также влияние на развитие пародонтита самих аллелей. Для всех случаев дополнительно к статистике хи-квадрат по таблицам сопряженности 2 на 2 рассчитывали отношение шансов (ОШ) и границы его 95% доверительного интервала (95% Д.И.).

Среди изученных полиморфизмов фактором риска развития пародонтита явилось носительство аллели Arg в локусе 753 гена TLR2 в гомозиготном состоянии: в модели доминирования минорной аллели с заболеванием

статистически значимо ассоциировано наличие гомозиготы ArgArg по сравнению с гетерозиготой ArgGln (ОШ=4,08; 95%Д.И. 1,01–16,47). Для Toll-подобного рецептора 4-го типа в случае доминирования минорной аллели фактором риска развития пародонтита явилось наличие варианта Thr 399 в любом сочетании по сравнению с любым носительством минорной аллели Ile в данном локусе (ОШ от 5,59 до 7,93, p не более 0,022). Если доминантной рассматривать аллель Thr, то носительство варианта Ile является благоприятным признаком (ОШ=0,1260, 95%Д.И. 0,04–0,45). С низким риском развития пародонтита ассоциировано носительство аллели T в локусе 1237 и G в локусе 2848 гена TLR9 в случае доминирования минорных аллелей: значения отношения шансов менее единицы характерно для гомозиготы TT в локусе 1237 по сравнению с гетерозиготой TC (ОШ=0,35; 95%Д.И. 0,15–0,81) и объединенной группой генотипов TC+CC (ОШ=0,34; 95%Д.И. 0,15–0,78), а также для генотипа GG локуса 2848 в сравнении с гетерозиготой GA (ОШ=0,32; 95%Д.И. 0,13–0,75) и объединенной группой генотипов GA+AA (ОШ=0,37; 95%Д.И. 0,16–0,84).

Статистически значимых ассоциаций наличия полиморфизма в гене Toll-подобного рецептора 6-го типа (TLR6 Ser249Pro) и G-308A в гене провоспалительного цитокина TNF α с риском развития пародонтита выявлено не было (не зависимо от типа доминирования аллелей).

Таким образом, расчет отношения шансов позволил выявить статистически значимую ассоциацию носительства полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов 2,4 и 9-го типов с риском развития пародонтита. Высокий риск развития пародонтита связан с аллелью Arg, представленной в гомозиготном состоянии в локусе 753 гена TLR2, кодирующего рецептор, распознающий патоген-связанные молекулярные структуры грам-положительных бактерий, включая пептидогликаны, липотейхоевую кислоту, некоторые компоненты микобактерий и зимозан клеточной стенки дрожжей, а также с носительством в любом сочетании аллели Thr в локусе 399 гена TLR4, кодирующего рецептор, распознающий липополисахариды грам-отрицательных бактерий. Благоприятными факторами в отношении рисков развития пародонтита является

наличие варианта Ile 399 в гене TLR4 и носительство аллели T в локусе 1237 и G в локусе 2848 гена TLR9, распознающего ДНК бактериального и вирусного происхождения.

В целях выявления связи полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов, TNF α и видового состава микрофлоры ротовой полости при пародонтите была выполнена оценка ассоциаций наличия заболевания (пародонтита) и генетических признаков (аллелей и генотипов) с присутствием или отсутствием видов бактерий, выявленных в ротовой полости обследованных пациентов. При этом анализе виды микроорганизмов использовали в качестве бинарных переменных (есть признак – нет признака). Для этой цели рассчитывали критерий χ^2 и отношение шансов для парных выборок.

Выявлено, что развитие пародонтита значимо ассоциировано с генотипом TLR9 T-1237C TT ($p=0.026$, ОШ=5.200 (2.907–9.303)), наличием *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus oralis*, имеет место умеренная ассоциация с генотипом TLR6 Ser249Pro ProPro, наличием *Streptococcus constellatus* и *Neisseria macacae*. Значимо протективными являются аллель TLR9 T-1237C C, генотип TLR9 T-1237C TC, наличие *Streptococcus gordonii* и, в меньшей степени, генотипы TLR9 G2848A GA и TLR4 Thr399Ile ThrThr и наличие *Neisseria subflava*, *Rothia mucilaginosa* и *Streptococcus mitis*. При этом, согласно корреляционному анализу, *Streptococcus gordonii* был положительно ассоциирован с развитием пародонтита.

Для оценки комплексных ассоциаций и построения модели связи выбранной инфекции с анализируемыми переменными с оценкой вклада каждой включенной переменной нами был проведен анализ логистической регрессии. Использовали последовательное включение переменных в модель, критерием включения являлся уровень значимости < 0.05 .

Уравнения моделей, полученных посредством логистической регрессии, имеют вид:

$$p = \frac{e^{(C+\sum_i k_i x_i)}}{1+e^{(C+\sum_i k_i x_i)}}$$
 где C – константа, k_i – коэффициент переменной, x_i – значение переменной.

Анализ расчета логистической регрессии показал, что пародонтит ассоциирован с отсутствием генотипа TLR9 T-1237C TC, *Neisseria subflava* и присутствием *Streptococcus oralis*. Значение $p < 0.0001$ и высокий уровень ППК для данной модели указывает на достаточную степень ее адекватности и возможность ее использования в прогностических целях. Кроме того, выявлены ассоциации ряда аллелей и генотипов с микроорганизмами ротовой полости. Так, для варианта TLR6_Ser249Pro_Ser отмечены положительные ассоциации с присутствием *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii* и отрицательная – с *Streptococcus anginosus*. Вариант TLR9_T_1237C_T ассоциирован с отсутствием *Streptococcus intermedius*, тогда как вариант TLR9_T_1237C_C и генотип TLR9 T-1237C TC – с отсутствием *Neisseria macasaе* и *Streptococcus gordonii*. Вариант TLR9_G2848A_G, а также генотипы TLR6_Ser249Pro_ProPro и TLR9_G2848A_GG значимо связаны с присутствием *Streptococcus sanguinis*. Для генотипа TLR2_Arg753Gln_AspAsp выявлена ассоциация с отсутствием *Neisseria elongata*, для TLR4_Thr399Ile_ThrThr – с отсутствием *Streptococcus anginosus*, для TLR6_Ser249Pro_SerPro – с присутствием *Streptococcus mitis*, а для TLR9_G2848A_AA – с присутствием *Actinomyces oris*.

Проведенный ROC-анализ выявил, что наибольшей прогностической силой обладала модель, учитывающая носительство гомозиготы TT в локусе 1237 гена TLR9 (TLR9 T1237C) - чувствительность - 55%, специфичность 81%. Анализ ассоциаций аллелей и генотипов Toll-подобных рецепторов с микроорганизмами ротовой полости показал, что развитие пародонтита значимо ассоциировано с носительством гомозиготы тимин-тимин в локусе 1237 гена TLR9 и наличием *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus oralis*, имеет место умеренная ассоциация с вариантом пролин-пролин в локусе 249 TLR6 и наличием *Streptococcus constellatus* и *Neisseria macasaе*. Значимо протективными являются аллель C в локусе 1237 гена TLR9 и наличие *Streptococcus gordonii*. При этом, согласно корреляционному анализу, *Streptococcus gordonii* был положительно ассоциирован с развитием пародонтита (т. е. увеличение его содержания в ротовой полости способствовало развитию патологии, а не оказывало

протективный эффект). Анализ логистической регрессии, подтвердил, что пародонтит ассоциирован с отсутствием гетерозиготы TC в локусе TLR9 1237, отсутствием в ротовой полости *Neisseria subflava* и присутствием *Streptococcus oralis*.

Таким образом, согласно полученным данным, в патогенезе пародонтита играют роль *Streptococcus oralis* и, в меньшей степени, *Streptococcus gordonii* и *Streptococcus anginosus*. Пародонтит также значимо ассоциирован с генотипом TLR9 T-1237C TT. *Neisseria subflava* и генотип TLR9 T-1237C TC играют протективную роль в отношении данного заболевания.

Выявленные ассоциации между носительством отдельных генетических вариантов и генотипов и присутствием или отсутствием того или иного микроорганизма в ротовой полости, также может представлять самостоятельную ценность в рамках исследований влияния генетики человека на микробиоту его ротовой полости.

Эпидемиологическое исследование

Для достижения поставленных задач диссертационного исследования проведен анализ эпидемиологии и лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по данным архивных материалов медицинских организаций стоматологического профиля Самарской области за период с 2018 по 2022 год.

Для совершенствования и унификации оказания пародонтологической помощи необходимо изучение распространенности различных форм пародонтита. Традиционно для эпидемиологических исследований используется анализ заболеваемости по обращаемости в стоматологических поликлиниках, результаты которого зависят в первую очередь от определения заболевания, диагностических критериев, квалификации врача, уровня здравоохранения в регионе.

Задачей настоящего исследования явился анализ современных представлений об уровне распространенности и лечения пародонтита в Самарском регионе за 5 лет (2018–2022 гг.).

При проведении анализа учитывали такие показатели, как: локализация пародонтитов, их степень тяжести, распределение по полу и возрасту пациентов. Проанализированы общие принципы диагностики и лечения пациентов с диагнозом пародонтит, а также виды и частота встречаемости осложнений. В исследование не включали пациентов с хроническим пародонтитом, в анамнезе которых была тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлена значительная распространенность пародонтитов среди жителей Самарского региона. Максимальное количество пациентов с диагнозом пародонтит всех форм и локализаций отмечается в 2018 и 2019 годы. С 2020 по 2022 год отмечена положительная динамика снижения уровня заболеваемости вышеуказанной патологии. Так за период с 2018 по 2022 годы у женщин заболеваемость снизилась на 27,4 %, а у мужчин на 29,8 %. Установлено более частое поражение тканей пародонта у женщин, чем у мужчин (в 1,6 раза). В структуре пародонтитов доля пациентов с генерализованным пародонтитом всех форм была выше и составила 57 143 человека (78,5 %). Установлено, что от 44,8 % до 55,6 % от всех форм локализованных и генерализованных пародонтитов составляет средняя степень тяжести. Необходимо отметить положительную динамику снижения распространенности генерализованного пародонтита как у мужчин, так и женщин. У женщин за период с 2018 по 2022 год распространенность пародонтитов снизилась на 29,3 %, а у мужчин на 35,3 %. При локализованном пародонтите положительная динамика отмечается только в снижении тяжелой степени (на 25 % за анализируемый период).

Анализ структуры распространенности пародонтитов в зависимости от возрастной группы свидетельствует о значительном росте пародонтита среди пациентов, уровень которого увеличивался с их возрастом. Наибольшее количество пациентов обоих полов отмечается в возрастной группе 60 и более лет.

Анализ осложнений показал, что основными из них являются переход в более тяжелую степень тяжести (от 15 до 19,5 % случаев). До 29,4 % случаев выявлена необходимость в удалении зубов.

Проведенные исследования еще раз доказывают, что перспективой дальнейших исследований является изучение особенностей клинического течения локализованных и генерализованных поражений тканей пародонта у лиц молодого возраста с целью разработки методов их ранней диагностики, прогнозирования и профилактики.

Клиническое исследование

Для достижения поставленных задач диссертационного исследования проведено обследование 197 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Пациенты методом рандомизации были разделены на две группы (основная и контрольная). В основную группу вошли 100 пациентов (n=100), которым проводилось комплексное лечение с применением новых методов, контрольную группу составили 97 пациентов (n=97), лечение проводилось по традиционной методике. Пациенты основной и контрольной групп были информированы о проводимом исследовании, предстоящем лечении и давали добровольное информированное согласие на обследование, лечение и участие в исследовании.

Основы терапевтического лечения пациентов основной и контрольной групп.

Клиническое сопровождение 197 пациентов (основной и контрольной групп) на подготовительном этапе состояло из нескольких этапов:

- 1 - мотивация пациентов к предстоящему пародонтологическому лечению; рекомендации по проведению личной гигиены полости рта, то есть правильная чистка зубов и ортопедических протезов;
- 2 - профессиональная гигиена полости рта: удаление зубных отложений (ручными и ультразвуковыми способами под ванночкой антисептика, раствор хлоргексидина 0,06 %, с последующим полированием открытых участков корней резиновыми головками и щеточкой с абразивной пастой;

3 - санация полости рта: устранение местных раздражающих факторов, а также очагов хронической одонтогенной: лечение кариозных поражений зубов и их осложнений, эндодонтическое лечение зубов по пародонтологическим показаниям и повторное эндодонтическое перелечивание;

4 - консультация врачей ортопеда и хирурга-стоматолога для оценки состоятельности протетических конструкций и тканей пародонта (при необходимости - перебазировка, замена);

5 - местная терапия - применение антисептиков, антибактериальных, противовоспалительных средств; 0,06 %-ный раствор хлоргексидина (для антисептической обработки полости рта, десен при проведении манипуляций, для промывания пародонтальных карманов):

- рекомендации в домашних условиях - хлоргексидина в виде ротовых ванночек: 3 раза в день после еды в течение 10 дней;

6 - общая лекарственная терапия, включающая назначение поливитаминовых комплексов;

7 - обработка чувствительных поверхностей (при гиперестезии шеек зубов, выраженной рецессии десневого края) с применением эмаль герметизирующего ликвида;

8 - избирательное пришлифовывание с целью гармонизации окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубных рядов, и устранения травматических супраконтактов;

9 - временное шинирование подвижных зубов;

10 - хирургическое лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести.

11 – постоянное шинирование зубов.

В дополнение пациентам основной группы проводили базовое лечение с применением метода карбокситерапии путем введения в слизистую оболочку переходной складки преддверия полости рта, а также в область зубодесневых сосочков медицинского углекислого газа объемом 0,5–1,0 мл. Такая дозировка предупреждает разрывы мягких тканей десны и образования зоны некроза, а

температура вводимого газа должна быть 37 °С, что соответствует температуре тканей полости рта. Это позволяет вводимому газу моментально воздействовать на окружающие ткани. Введение медицинского газа CO₂ производили при помощи аппарата Carboxy pen (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 22 ноября 2016 года № ФСЗ 2011/10985), который позволяет поддерживать стабильный объем 0,5–1,0 мл и давление 0,5 атмосфер (максимальное значение давления для предупреждения отслоения слизистой оболочки от надкостницы) на протяжении всего курса процедуры. Инъекции проводили в переходную складку через один зуб на верхней или нижней челюсти. За один сеанс на каждой челюсти делали до шести-семи инъекций, а один курс лечения составил от 5 до 12 сеансов. Процедуры карбокситерапии проводили через день. При динамическом наблюдении за состоянием тканей пародонта в течение года допускали от двух до четырех курсов.

Основы ортопедического лечения пациентов основной и контрольной групп.

Доказано, что добиться ремиссии патологического процесса в тканях пародонта без стабилизации подвижных зубов невозможно, поэтому одним из этапов комплексного лечения пародонтита является шинирование подвижных зубов.

Для достижения поставленной цели у пациентов контрольной группы был выбран метод шинирования путем изготовления металлокерамического мостовидного протеза.

Всем пациентам контрольной группы изготовлены шинирующие конструкции в виде металлокерамических мостовидных протезов на верхней и нижней челюстях.

Ортопедическое лечение пациентов основной группы с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести проводили с применением авторской шины, изготовленной с использованием цифровых технологий (патент РФ № 208525).

Предложенная по авторской методике зубная шина для лечения генерализованного пародонтита (Рисунок 9) представляет монолитную

конструкцию из диоксида циркония, которая состоит из вкладок типа Overlay с толщиной окклюзионной поверхности 2 мм на жевательные зубы и ретенционной площадкой глубиной 1 мм и сторонами, с индивидуальным углом наклона поверхности (α), выбор которого происходит после проведения предварительной параллелометрии. В переднем отделе шина представляет собой полные коронки толщиной 0,5–1,5 мм. В случае отсутствия зубов дефекты замещаются искусственными зубами.



Рисунок 9. Зубная шина для лечения генерализованного пародонтита
Предложенную шину использовали на завершающем этапе у всех пациентов основной группы.

Основы хирургического лечения пациентов основной и контрольной групп.

Всем пациентам основной группы с целью оптимизации способа устранения приобретенных дефектов кости сложной геометрической формы использовали предложенный нами метод определения объема остеогенного трансплантата (Патент РФ №2754190). Благодаря точному определению требуемого количества имплантируемого гранулированного костнопластического материала добивались профилактики осложнений в послеоперационном периоде.

Суть метода. В программе для ЭВМ по 3D рентгенологическому изображению костей черепа определяли топографию, общий объем сложного дефекта кости челюсти в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, прорисовывали заготовку профильного шаблона наружного рельефа поверхности реставрации, затем приступали к определению требуемого количества костнопластического материала с целью устранения дефекта, для чего общий объем сложного дефекта сегментировали на геометрически простые сегменты: внутренние - полые и наружные, поочередно рассчитывали объем сегментов в

проектных границах реставрации для определения общего количества гранулированной фракции костнопластического материала. Последовательно объем каждого сегмента умножали на коэффициент естественного уплотнения гранулированного костнопластического материала, после чего объем наружного сегмента $X \text{ см}^3$ умножали на коэффициент 1,25 для наружных одностеночных и получали искомый объем для аугментации гранулированного костнопластического материала в наружный сегмент. Объем внутреннего сегмента $Y \text{ см}^3$ умножали на коэффициент 1,15 для внутренних многостеночных и получали требуемый объем гранулированного костнопластического материала для его элиминации во внутренний - полый сегмент. Складывали рассчитанные объемы для полого и наружного сегментов и определяли общее количество гранулированной костнопластической фракции для размещения в реципиентном ложе.

Далее пациентам основной группы устранение дефектов костной ткани проводили комбинированным трансплантатом по разработанному нами способу укладки и способ фиксации комбинированного трансплантата в реципиентном ложе (Патент на изобретение 2766977).

В качестве материала для заполнения костного дефекта использовали предложенный нами многокомпонентный остеогенный трансплантат (патент РФ2766978) который содержит многокомпонентную фракцию, состоящую из аутологичного клеточного пула стромально-васкулярной фракции, тромбоцитарной массы, фибриноген аутологичной плазмы крови пациента, гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала животного происхождения. Количественное содержание компонентов в процентах от объема многокомпонентного остеогенного трансплантата составляло: аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции – 10%, тромбоцитарная масса – 5%, фибриноген аутологичной плазмы крови пациента – 20%, гранулированный остеокондуктивный костнопластический материал животного происхождения – 55%. Перед объединением компонентов для увеличения свободной площади внутренних поверхностей трансплантата,

заполненных воздухом, гранулированный остеокондуктивный костнопластический материал животного происхождения проходит стадию дегазации путём погружения на 20 минут в физиологический раствор двукратно при +37°C в термостате, а аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции получали путем пункционного забора жировой ткани из области передней брюшной стенки пациента, отмывки фосфатно-солевым раствором, ферментативной обработки раствором коллагеназы 1 типа, выделения клеток стромально-васкулярной фракции, которые помещали в стерильные культуральные чашки Петри с ростовой средой. Затем ставили в газовый CO₂ инкубатор для культивирования при температуре +37°C и содержанием CO₂ - 5% 14 дней до достижения монослоя, после чего клетки двукратно пассировали до достижения 50 млн клеток.

Технологическими и клиническими результатами использования предлагаемого трансплантата являются: изготовление требуемого количества трансплантата производится не только по геометрическим данным, а по совокупности изменений в послеоперационном периоде физических и биологических показателей, используемого костнопластического материала, которые учитывают характер изменения физических и биологических свойств фракций трансплантата в послеоперационном периоде; предлагаемый трансплантат предотвращает неконтролируемое изменение формы и объема трансплантата при устранении наружных (не проникающих в губчатое вещество кости), внутренних (проникающих и сквозных) и сочетанных костных дефектов костей лицевого черепа сложной геометрической формы с восстановлением анатомической формы органа; обеспечение предсказуемого поведения трансплантата в проектных границах реципиентного ложа, как при элиминации внутренних, так и при аугментации наружных дефектов кости. Это позволяет исключить проведение второй операции и предотвратить нарушение васкуляризации регенерирующей кости в области устраняемого дефекта, что обеспечивает полноценную биотрансформацию костнопластического материала и

предсказуемый клинический результат, снижение материальных затрат и психоэмоционального дискомфорта пациента.

У всех пациентов основной и контрольной групп применяли специальные методы исследования, включающие рентгенологическое обследование (ортопантомография, 3D томография), изучение пародонтологического статуса, электронную окклюзиографию, периотестометрию, изучение качества жизни, микробиологические, молекулярно-генетические, а также реопародонтографию.

Изучение качества жизни - общепринятый в международной практике высокоинформативный, чувствительный и экономически обоснованный метод оценки состояния здоровья пациентов. Изучение качества жизни людей является важной составляющей медицинских исследований. Такой количественный показатель, как качество жизни, можно использовать для определения эффективности проводимого лечения у пациентов.

Для анализа проведенного лечения у пациентов, основной и контрольной групп, с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести применяли специализированный валидированный опросник качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP-49 RU, включающий 49 вопросов, которые оценивают следующие параметры: ограничение функции - нарушение жевательной функции, связанной с отсутствием некоторых или большинства зубов (1-9 вопрос);

Объектом исследования послужили все пациенты контрольной и основной групп (197 человек). Ответы пациентов оценивались в баллах (от 0 до 4), и их суммировали. Сумма варьировала от 0 до 196 баллов, что отражает идеально высокий или «нулевой» уровень качества жизни соответственно.

Изучение качества жизни проводили на момент первичного приема и после проведенного лечения.

С целью клинической диагностики и анализа окклюзионных взаимоотношений использовали компьютерную систему T-scan 3.

Для сопоставления и интерпретации полученных данных аналогичные исследования проводились у пациентов контрольной и основной групп в момент

первичного осмотра и после проведенного лечения. У пациентов обеих групп статистически обработано 340 электронных окклюзиограмм.

Подвижность зубов оценивали с применением аппарата Periotest-S. Методика периотестометрии является объективным методом определения степени подвижности зубов. Проводили измерения подвижности всех зубов у пациентов контрольной и основной групп до лечения, через 6 и 12 месяцев после шинирования. Для более наглядной интерпретации результатов использовали также классификацию подвижности зубов Miller-Flezar.

Изучение пародонтологического статуса проводили для определения состояния тканей пародонта.

1. Для оценки гигиенического статуса применяли гигиенический индекс (ИГ) по Green J. C., Vermillion J. R.

2. Пародонтологический индекс РМА (I. Schour, M. Massler, в модификации Parma, 1960) (папилляро-маргинально-альвеолярный, или индекс распространенности воспалительного процесса) - использовали для учета воспаления в разных зонах десны (маргинальная и альвеолярная десна, межзубные сосочки).

3. Пародонтальный индекс PI (ПИ, Russel) использовали для определения состояния пародонта каждого зуба. Проводили осмотр всех зубов, кроме третьих моляров. Оценивали состояние тканей пародонта вокруг каждого зуба в баллах от 0 до 8. При определении индекса учитывали данные рентгенологического исследования.

4. Индекс кровоточивости (ИК) по Мюллеману-Коуэллу (Muhlemann-Cowell, 1975) использовали для оценки симптома кровоточивости.

5. При помощи периодонтального зонда (Hu-Friedy) оценивали уровень потери зубодесневого соединения, который давал нам представление о глубине пародонтального кармана и величины рецессии десны.

Кроме этого, для объективной оценки проведенного лечения анализировали изменения кровенаполнения тканей пародонта при помощи метода реопародонтографии, используя цифровой компьютерный реограф Мицар-РЕО.

Для облегчения исследования выполняли ряд подготовительных этапов. Предварительно получали анатомический оттиск челюсти с последующей отливкой гипсовой модели. На модели устанавливали электроды в области исследуемых участков и фиксировали их в этом положении при помощи силиконовой массы между собой, после чего помещали электроды, зафиксированные при помощи силиконовой массы, между собой, в полость рта и проводили запись реограммы. В ходе качественного анализа реограммы проводили оценку ее основных элементов: характера восходящей части; формы вершины; характера нисходящей части; выраженности дикротической волны.

В ходе количественной оценки вычисляли: индекс периферического сопротивления (ИПС); индекс эластичности (ИЭ); реографический индекс (РИ). Все показатели сравнивались со значениями нормы. Исследования проводили до лечения, а также через год после проведенного лечения.

Показатели, характеризующие эффект вмешательства, рассчитывали по рекомендациям Г.П. Котельникова, А. С. Шпигеля (2012):

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc. Количественные параметры величин представляли с помощью среднего выборочного значения с указанием стандартной ошибки средней величины. При нормальном гауссовском законе распределения статистическую гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью параметрического критерия Стьюдента, а при отклонении распределения от нормального – с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Тест на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении долей использовали критерий Пирсона 2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был равен 0,05.

Результаты исследования

На первичном осмотре основная масса пациентов – 82 % отметила появление первых симптомов пародонтита после 40 лет, и только 18 % считали

появление заболевания до 40 лет. Все обратившиеся жаловались на кровоточивость десен и неприятный запах из полости рта. Подвижность зубов была отмечена у 57 % пациентов. Жевание жесткой пищи вызывало болевые ощущения у 39 % всех опрошенных. Припухлость мягких тканей полости рта в зоне очага воспаления, со слов пациентов, наблюдалась у 3,7% больных. Из всех наблюдаемых 63,7 % пациентов лечилось у пародонтолога. При осмотре полости рта у 1,1 % пациентов кариеса и его осложнений выявлено не было. У 64 % обследуемых, зубы были под пломбами, у 25 % имел место быть кариес и его осложнения.

До лечения показатели индекса гигиены Грина-Вермиллиона у пациентов как основной, так и контрольной групп в 89 % случаев соответствовали плохой гигиене полости рта. Через неделю после проведенной профессиональной гигиены полости рта показатели индекса соответствовали удовлетворительным и составляли $1,2 \pm 0,1$ и $1,15 \pm 0,2$ в основной и контрольной группах соответственно. Спустя 1 месяц после лечения в основной группе наблюдалось статистически достоверное снижение индекса ОНI-S, который составил 1,45(0,20). В контрольной группе показатель также показал снижение и составил 1,6 (0,1). Однако, согласно результатам проведенного исследования, через год после лечения наблюдалось значительное ухудшение показателей индекса, несмотря на усилия специалистов.

В начале исследования у пациентов как основной, так и контрольной групп показатели индекса РМА в среднем соответствовали тяжелой степени тяжести. Согласно полученным результатам, в основной группе исследования снижения воспалительных явлений в тканях пародонта было наиболее выражено. Спустя один месяц после лечения наблюдалось снижение показателя по индексу РМА в основной группе, а спустя год после проведенного лечения он составлял 34 %.

В контрольной группе в течение одного месяца исследования наблюдали положительную динамику. Спустя один месяц после лечения показатели индекса РМА составляли 47%, что соответствует средней степени тяжести гингивита. Однако к третьему месяцу наблюдались признаки рецидива воспалительных

проявлений, а через год после исследования показатели индекса РМА составляли уже 54%. Таким образом, в основной группе снижение воспалительных проявлений за год составило 31,0 (2,4) %, а в контрольной группе – 8,0 (1,7) % соответственно.

В ходе анализа индекса кровоточивости были получены следующие результаты. Через месяц после проведенного лечения у пациентов, которым проводилась карбокситерапия и направленная регенерация тканей пародонта, показатели индекса кровоточивости снизились почти вдвое, а спустя год практически у всех пациентов кровоточивость отсутствовала. В контрольной группе через один месяц после лечения наблюдалось снижение индекса кровоточивости на 27 %, однако уже через три месяца показатели вернулись к исходным значениям.

В ходе наблюдения пациентов основной и контрольной групп в течение года у пациентов основной группы редукция воспалительного компонента индекса РМА составила 31,0 (2,4) %, а в контрольной группе – 8,0 (1,7) % соответственно. Темпы динамики снижения воспаления в контрольной группе были значительно ниже, а спустя три месяца после лечения значения индекса восстановились до исходных показателей.

Наблюдалось достоверное снижение индекса кровоточивости у пациентов, которым было проведено лечение с применением метода карбокситерапии. Согласно исследованиям через год у пациентов основной группы кровоточивость отсутствовала. В контрольной группе индекс кровоточивости снизился на 27 %, однако в ходе дальнейшего наблюдения было выявлено возрастание показателя до исходного уровня.

В своих исследованиях определяли интегральную оценку качества жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести до и после традиционного пародонтологического лечения и с применением новых технологий.

Проведенный анализ влияния хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести на качество жизни пациентов до и после

лечения показал, что у пациентов основной и контрольной групп до лечения отмечалось значительное снижение качества жизни. Из беседы с пациентами было выявлено, что психологический дискомфорт связан с затруднением приема пищи (подвижность зубов, и, как следствие, частичное отсутствие зубов), проблемами общения и ведением нормальной повседневной жизни (наличие пародонтальных карманов, которые являются причиной неприятного запаха изо рта, отсутствие эстетической улыбки, так как имеется косметических дефект зубных рядов и рецессия десны).

Но, несмотря на то что, во всех подгруппах отмечалась достоверно положительная динамика, более выраженное улучшение качества жизни определялось у пациентов основной группы. У пациентов основной группы, по сравнению с исходными значениями, показатель снизился на 61,9%, а у пациентов контрольной группы на 33,7% соответственно. При сравнительном анализе показателей качества жизни через 12 месяцев после лечения, также выявлены статистически достоверные различия между средними показателями (Таблица 2).

Таблица 2 - Показатели качества жизни у пациентов основной и контрольной групп через 12 месяцев после лечения

Группа исследования	Проблемы при приеме пищи	Проблемы в общении	Проблемы в повседневной жизни
Основная группа	4,05 (0,51)	3,91 (0,5)	3,1 (0,55)
Контрольная группа	8,76 (0,74)	8,07 (0,71)	7,25 (0,6)

Для объективной оценки проводимого лечения анализировали изменения кровенаполнения тканей пародонта при помощи метода *реопародонтографии*. До начала лечения у пациентов основной и контрольной групп наблюдалась схожая картина: пологая анакрота, уплощенная вершина, сглаженная дикротическая волна, расположенная близко к вершине. При этом в основной группе величина ИПС в среднем составила $126,2 \pm 4,5\%$ (норма 80-90%), величина ИЭ составила 60,9 (2,9)% (норма 70-80%), а РИ (интенсивность кровенаполнения) составил 0,043 (0,010) Ом (норма 0,01-0,1 Ом), а в контрольной группе ИПС – 121,7 (3,2)%, ИЭ – 63,8 (2,1)%, РИ 0,039 (0,040) Ом. Полученные данные указывают на

нарушение гемодинамики в тканях пародонта из-за развития воспалительных явлений. Через один год после проведенного лечения в основной группе произошли значительные изменения в кровенаполнении тканей пародонта в положительную сторону. Отмечалось увеличение амплитуды анакроты, более крутая вершина, дикротическая волна расположена в нижней трети катакроты. В то время как у пациентов контрольной группы ситуация значительно не менялась.

Через один год у пациентов основной группы, где лечение проводилось по новым технологиям и с применением карбокситерапии индекс периферического сопротивления снизился на 19% и составил $102,1 \pm 3,2\%$ при нормальных значениях от 80 до 90%. У пациентов контрольной группы статистически значимых изменений данного показателя не произошло. Анализируя полученные показатели индекса эластичности также, можно отметить положительную динамику у пациентов основной группы. Произошло увеличение на 12,3% и составило $68,4 \pm 1,3\%$ при нормативе от 70 до 80%. В контрольной группе статистически значимых изменений данного показателя не произошло. Реографический индекс, характеризующий интенсивность кровенаполнения, также показал положительную динамику в основной группе и составил $0,02 \pm 0,01$ Ом при нормативных значениях от 0,01-0,1 Ом. В контрольной группе мы не увидели статически значимых изменений.

Подвижность зубов по показателям прибора «Periotest» до лечения составляла в среднем от 19,37 (1,21) (боковая группа) до 22,95 (1,43) у.е. (фронтальная группа) у пациентов в основной группе, 20,01 (1,37) (боковая группа) и 22,31 (1,24) у.е. (фронтальная группа) в контрольной группе, что в классификации Miller-Flezar соответствовало II степени подвижности.

Средний показатель периотестометрии через 6 месяцев в основной группе, где применяли шину для устранения подвижности, находился в пределах нормы и был равен от 1,4 (0,3) до 2,63 (0,26) у.е. в зависимости от групповой принадлежности зубов, что соответствовало 0 степени подвижности по шкале Miller-Flezar и являлось физиологической подвижностью. Данные в контрольной

группе имели более низкие показатели относительно контрольной группы (от 1,05 (0,33) до 1,96 (0,82) у.е.), что было обусловлено большей жесткостью конструкции шины из металлокерамических коронок.

Через 12 месяцев в основной группе особых изменений выявлено не было, показатель периотестометрии был равен от 1,31 (1,1) до 2,41 (0,28) у.е. в зависимости от групповой принадлежности зубов и это являлось физиологической подвижностью. В контрольной группе мы получили значения близкие к нулевой подвижности зубов от 0,67 (0,23) до 0,83 (0,35) у.е. соответственно.

Таким образом, анализируя полученные результаты динамики изменения клинических параметров, проведенного лечения можно сделать вывод о высокой эффективности метода карбокситерапии и направленной костной регенерации, как элемента комплексного пародонтологического лечения пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести перспективным направлением, поскольку позволяет удлинить сроки ремиссии, что предотвращает потерю зубов и улучшает качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ:

1. Для успешного лечения больных пародонтитом целесообразно применить комплексный персонифицированный подход с использованием местной иммунотерапии, цифровых и клеточных технологий.

2. Проанализированы результаты лечения пациентов с пародонтитом по данным лечебных учреждений г. Самары, выявлено: переход легкой степени пародонтита в среднюю степень тяжести происходит в 15 % случаев; средней степени в тяжелую степень – 19,5 %; удаление зубов у пациентов с легкой степенью тяжести – 7,5 %, при средней степени тяжести – 14,2 %, при тяжелой степени тяжести - 29,4 %; деформация окклюзии при генерализованном пародонтите – 45,1 %; деформации окклюзии при локализованном пародонтите выявлены у 19,8 %.

3. На основе проведения логистической регрессии выявлено, что в патогенезе пародонтита наиболее значимую роль играют *Streptococcus oralis*, в

меньшей степени - *Streptococcus gordonii* и *Streptococcus anginosus*. Пародонтит также значимо ассоциирован с генотипом TLR9 T-1237C TT. *Neisseria subflava* и генотип TLR9 T-1237C TC являются протективными в отношении развития пародонтита.

4. Проведенные микробиологические исследования показали, что среди выделенных нами штаммов был 21 вид МО, относящейся только к одному роду. Их численная представленность не была выраженной - 87 штаммов. Только для 2 видов были получены статистические значимые различия.

5. Развитие пародонтита значимо ассоциировано с генотипом TLR9 T-1237C TT, наличием *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus oralis*, имеет место умеренная ассоциация с генотипом TLR6 Ser249Pro ProPro, наличием *Streptococcus constellatus* и *Neisseria macacae*. Значимо протективными являются аллель TLR9 T-1237C C, генотип TLR9 T-1237C TC, наличие *Streptococcus gordonii* и, в меньшей степени, генотипы TLR9.

6. Частота встречаемости аллелей и генотипов большинства проанализированных полиморфных вариантов генов TLRs сходны у здоровых пациентов и пациентов с пародонтитом, однако, при пародонтите не встречалось минорной аллели в гене TLR4 (локус TLR4 (Thr399Ile)), тогда как в группе сравнения без пародонтита частота встречаемости минорной аллели 399Ile составила 2,7(1,6) %.

7. Высокий риск развития пародонтита связан с носительством гомозиготного варианта ArgArg в локусе 753 гена TLR2, а также с наличием аллели Thr в любом сочетании в локусе 399 гена TLR4. Благоприятными факторами в отношении рисков развития пародонтита является наличие варианта Ile399 в гене TLR4 и носительство аллели T в локусе 1237 и G в локусе 2848 гена TLR9.

8. Новые технические решения по оптимизации направленной костной регенерации, включающие подготовку костнопластического материала ex tempore, расчет коэффициента уплотнения для распределения требуемого объема, раскраивания агрерированной мембраны и слизисто-надкостничного лоскута у

больных хроническим пародонтитом, позволили повысить анатомические, функциональные результаты лечения и качество жизни пациентов.

9. Предложенная по авторской методике зубная шина для лечения генерализованного пародонтита представляет монолитную конструкцию из диоксида циркония, которая состоит из вкладок типа Overlay с толщиной окклюзионной поверхности 2 мм на жевательные зубы и ретенционной площадкой глубиной 1 мм и сторонами, с индивидуальным углом наклона поверхности, что обеспечило стабильное шинирование зубов. В переднем отделе шина представляет собой полные коронки толщиной 0,5-1,5 мм. В случае отсутствия зубов дефекты замещаются искусственными зубами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение пациентов пародонтитом должно быть комплексным с персонифицированным использованием иммунотерапии, цифровых и клеточных технологий.

2. При обследовании пациентов с пародонтитом следует учитывать не только выделение пародонтопатогенной микробиоты, но и представителей нормальной и условно патогенной микробиоты.

3. При выборе тактики лечения пациентов с пародонтитом необходимо проводить оценку полиморфных вариантов гена TLR2 Arg753Gln (rs5743708) и TLR4 Thr399Ile (rs4986791). Пациентов с генотипом ArgArg в локусе 753 гена TLR2 и/или носительством аллели Thr в локусе 399 гена TLR4 необходимо относить к группе риска, требующей комплексного лечения, включающего карбокситерапию, а также применение многокомпонентного остеогенного трансплантата.

4. При проведении лечения хронического генерализованного пародонтита средней тяжести и пролонгации терапевтического эффекта рекомендуется применение метода карбокситерапии путем введения в слизистую оболочку переходной складки преддверия полости рта и в область зубодесневых сосочков медицинского углекислого газа, как элемента комплексного пародонтологического лечения пациентов.

5. Количество трансплантата должно определяться потоком 5,0–10,0 мл/мин, не только по геометрическим данным костного дефекта, а по совокупности изменений в послеоперативном периоде физических и биологических показателей костнопластического материала.

6. Направленную костную регенерацию, проникающих и не проникающих в губчатое вещество костных дефектов следует проводить по изготовленным и уложенным по нашей методике многокомпонентным остеогенным трансплантатом.

7. Для повышения анатомических и функциональных результатов лечения пациентов пародонтитом средней степени тяжести на завершающем этапе необходимо использовать авторскую шину, изготовленную на основе цифровых технологий.

8. Разработанный нами аналитический инструментарий правомочно использовать при разработке, производстве и апробации гранулированных костно-пластических материалов;

9. 3D-проектирование биоинженерной конструкции, включающей гранулированный костно-пластический материал, необходимо проводить с применением предложенной нами программной системы, что позволит проектировать скульптуру трансплантата и лекало изолирующей коллагеновой мембраны для последующей 3D-печати;

10. Разработанный способ расчёта требуемого объёма костнопластического материала, по его коэффициенту уплотнения, позволит снизить вероятность формирования послеоперационных осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Комплексный, персонифицированный подход в лечении пациентов пародонтитом с использованием цифровых и клеточных технологий открывает новое направление при устранении дефектов костей не только челюстно-лицевой области, но и костей других локализаций. Оно позволит оптимизировать процессы гистогенеза. Разработанная система подготовки костнопластического материала, а также методика заполнения костных дефектов изменит, физические

свойства гранулированных костнопластических материалов и повысит их качество производства. Местное применение в клинической пародонтологии CO₂ расширит арсенал лечения хирурга-стоматолога, сократит сроки реабилитации пациентов, повысит анатомические и функциональные результаты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Булкина Н. В., Хайкин М. Б., Голомазова Е. А. Цитобактериологическое исследование содержимого пародонтальных карманов больных хроническим пародонтитом в оценке эффективности комбинированного физиотерапевтического лечения // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2011. – № 4. – С. 22–24.

2. Булкина Н. В., Голомазова Е. А., Хайкин М. Б. Оценка клинической эффективности применения траскодента в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 278–279.

3. Балашова Л. В., Бараков М. А., Хайкин М. Б. Применение "асепта" при лечении заболеваний тканей пародонта // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2015. – № 2(18). – С. 25–26.

4. Шпигель А. С., Белоусова Л. Г., Хайкин М. Б. Принципы доказательной медицины как методологическая основа принятия клинических и управленческих решений в стоматологии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 1–3. – С. 778–780.

5. Савранский Ф. З., Чигарина С. Е., Хайкин М. Б., Гришин П. О., Калининкова Е. А., Симахов Р. В. Использование генетических маркеров крови для выявления предрасположенности к болезням пародонта // Евразийское Научное Объединение. – 2018. – № 10–2(44). – С. 92–96.

6. Синев И. И., Нестеров А. М., Садыков А. М., Хайкин М. Б. Новая шина в комплексном лечении пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 86–92.

7. Нестеров А. М., Садыков М. И., Матросов В. В., Хайкин М. Б., Синев И. И., Скворцов А. С. Ортопедическая конструкция для восстановления клинической коронки моляров // Polish Journal of Science. – 2020. – № 25–2(25). – С. 58–61.

8. Нестеров А. М., Садыков М. И., Чигарина С. Е., Хайкин М. Б., Трунин Д. А. Ретроспективный анализ обращаемости пациентов с хроническим пародонтитом в лечебные учреждения стоматологического профиля г.о. Самара // Проблемы стоматологии. – 2020. – № 1. – С. 75–80.

9. Хайкин М. Б., Нестеров А. М., Садыков М. И., Чигарина С. Е. Результаты оказания пародонтологической помощи больным с пародонтозом в условиях муниципальных стоматологических поликлиник г.о. Самары // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 187. – С. 146–149.

10. Нестеров А. М., Садыков М. И., Матросов В. В., Хайкин М. Б., Синев И. И., Скворцов А. С. Новое в ортопедическом лечении пациентов при отсутствии клинической коронки премоляров и передних зубов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 67–73.

11. Садыков М. И., Нестеров А. М., Матросов В. В., Хайкин М. Б., Синев И. И., Скворцов А. С. Устройство для восстановления клинической коронки много-корневых зубов // Современные медицинские исследования. Сб. докладов XLVI Международной научной медицинской конференции. – Кемерово: Плутон, 2020. – С. 4–8.

12. Синев И. И., Нестеров А. М., Хайкин М. Б. Современный взгляд на комплексное лечение пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 108–121.

13. Нестеров А. М., Хайкин М. Б., Чигарина С. Е., Садыков М. И., Сагиров М. Р. Изучение качества жизни у пациентов с заболеванием пародонта // Инновационный потенциал развития науки в современном мире: достижения и инновации. Сб. научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции. – Уфа : Научно-издательский центр «Вестник наук», 2020. – С. 109–112.

14. Нестеров А. М., Садыков М. И., Синев И. И., Хайкин М. Б. Ортопедический метод в комплексном лечении пациентов с хроническим локализованным пародонтитом средней степени тяжести // Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского научного конгресса. – Уфа : Инфинити, 2020. – С. 80–85.

15. Хайкин М. Б., Нестеров А. М., Чигарина С. Е., Садыков М. И., Сагиров М. Р. Интегральная оценка качества жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 90–96.

16. Трунин Д. А., Нестеров А. М., Садыков М. И., Хайкин М. Б., Сагиров М. Р. Применение карбокситерапии в комплексном лечении заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 344–351.

17. Колсанов А. В., Трунин Д. А., Хайкин М. Б., Лимарева Л. В., Постников М. А., Нестеров А. М., Чистякова М. С., Сагиров М. Р. Возможности использования карбокситерапии при заболеваниях пародонта: доклиническое экспериментальное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 27–38. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-27-38> (Scopus).

18. Постников М. А., Хайкин М. Б., Винник А. В., Рахимов Р. Р., Рахимов Р. М., Хачатрян Р. А., Лысов А. Д., Лысова В. А. Оптимизация процессов регенерации периимплантатных мягких тканей на этапах протезирования с применением PRF-мембран и препарата «Суперлимф» // Институт стоматологии. – 2025. – № 1(106). – С. 46–50.

19. Хайкин М. Б., Савельев А. Л., Байриков И. М. Направленная костная регенерация в лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Стоматология. – 2025. – Т. 104(1). – С.33–36.

20. Байриков И. М., Савельев А. Л., Хайкин М. Б. Моделирование терапии при хроническом пародонтите // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – Республика Таджикистан, Душанбе, 2025. – № 1. – С. 70–73.

ПАТЕНТЫ

1. Патент № 2725243 С1 Российская Федерация, А61С 3/00 (2006.01). Способ лечения пародонтоза (карбокситерапия) : заявка № 2019135742 : заявл. 06.11.2019 : опубл. 30.06.2020 / М. И. Садыков, А. М. Нестеров, М. Б. Хайкин, И. И. Синев. – Бюл. № 19. – 7 с.

2. Патент № 2725244 С1 Российская Федерация, А61С 33/38, А61Р 1/02, В82У 5/00 (2006.01). Способ лечения пародонтита : заявка № 2019137461 : заявл. 20.11.2019 : опубл. 30.06.2020 / М. И. Садыков, А. М. Нестеров, М. Б. Хайкин, И. И. Синев. – Бюл. № 19. – 6 с.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020666557. Компьютерная программа для оценки качества жизни пациентов с хроническим пародонтитом и пародонтозом средней степени тяжести : заявка № 2020663580 : дата поступления 03.11.2020 : дата регистрации 11.12.2020 / А. М. Нестеров, М. Б. Хайкин. – Бюл. № 12. – 1с.

4. Патент № 2766977 С1 Российская Федерация, А61В 17/0, А61В 17/24 (2006.01). Способ укладки и стабилизации гранулированных костнопластических материалов в реципиентном ложе при устранении сложных дефектов костей челюстей : заявка № 2021100621 : заявл. 13.01.2021 : опубл. 16.03.2022 / О. В. Слесарев, И. М. Байриков, Д. В. Мальчикова, М. А. Постников, В. А. Купряхин, М. Б. Хайкин. – Бюл. № 8. – 19 с.

5. Патент № 2766978 С1 Российская Федерация. Многокомпонентный остеогенный трансплантат для хирургического устранения врождённых и приобретённых дефектов кости челюстей : заявка № 2021100623 : заявл. 13.01.2021 : опубл. 16.03.2022 / О. В. Слесарев, А. В. Колсанов, И. М. Байриков, Д. В. Мальчикова, О. В. Тюмина, С. Е. Волчков, П. А. Овчинников, М. А. Постников, М. Б. Хайкин.

6. Патент № 2778352 С2 Российская Федерация, А61К 35/12, А61В 17/56, А61С 8/00, А61Р 1/02 (2006.01). Способ предотвращения неконтролируемого изменения объёма остеогенного трансплантата в послеоперационном периоде после устранения врождённых и приобретённых дефектов кости челюстей : заявка № 2021100619 : заявл. 13.01.2021 : опубл. 17.08.2022 / О. В. Слесарев, А. В. Колсанов, И. М. Байриков, Д. В. Мальчикова, М. А. Постников, А. К. Иорданишвили, М. И. Музыкин В. А. Купряхин, М. Б. Хайкин. – Бюл. № 20. – 19 с.

7. Патент № 2754190 С1 Российская Федерация, А61С 7/00.7. Способ определения объёма остеогенного трансплантата при устранении врождённых и приобретённых дефектов кости сложной геометрической формы : заявка № 2021100596 : заявл. 13.01.2021 : опубл. 30.08.2021 / О. В. Слесарев, И. М. Байриков, Д. В. Мальчикова, М. В. Комарова, М. А. Постников, А. К. Иорданишвили, М. И. Музыкин, М. Б. Хайкин. – Бюл. № 25. – 14 с.

8. Патент № 208525 U1 Российская Федерация, А61С 8/00. Зубная шина для лечения генерализованного пародонтита : заявка № 2021116972 : заявл. 09.06.2021 : опубл. 22.12.2021 / М. И. Садыков, М. Б. Хайкин, А. М. Нестеров, М. Р. Сагиров.

Подписано в печать:

Объем: усл. п.л.

Тираж: ? Заказ № ?

Отпечатано в типографии?

Адрес, телефон, почта????