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

На правах рукописи

Карташов Владислав Владимирович

ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ВЫБОРА КОНСТРУКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АРГУМЕНТАЦИЯ

3.1.7. Стоматология

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Нестеров Александр Михайлович

доктор медицинских наук, доцент

Селезнева Инна Александровна

Самара 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……4

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ВОПРОСА О ВЛИЯНИИ МАТЕРИАЛОВ НЕСЪЕМНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ ПОЛОСТИ РТА……..……13

1.1. Осложнения, связанные с непереносимостью конструкционного материала при несъемном стоматологическом протезировании……..……13

1.2. Характеристика конструкционных ортопедических материалов: диоксида циркония, дисиликата лития, кобальтохромового сплава, металлокерамических конструкций ……...20

1.3. Биосовместимость конструкционных материалов при стоматологическом протезировании: клинические, микробиологические и метаболические составляющие……....28

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……46

2.1. Дизайн исследования ……46

2.2. Характеристика обследованного контингента ……47

2.3. Клинические методы обследования ……49

2.4. Устройство для персонализированной оценки биосовместимости стоматологических конструкционных материалов……52

2.5. Определение биохимических параметров ротовой жидкости…….53

2.6. Методы иммунологического исследования…….55

2.7. Микробиологические методы исследования……57

2.8. Методы статистической обработки ……...59

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НЕСЪЕМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ……..61

3.1. Стоматологический статус пациентов при первичном обращении……..61

3.2. Гигиенические показатели пациентов через один месяц после установки ортопедической конструкции ……68

3.3. Динамика состояния полости рта через три месяца после начала ортопедического лечения ……70
ГЛАВА IV. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕСЪЕМНОМ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ……..75
4.1. Параметры белкового обмена ……...75
4.2. Конечные продукты катаболизма белков…….85
4.3. Показатели углеводного обмена……88
4.4. Минеральные компоненты ротовой жидкости как показатели гомеостаза организма……93
4.5. Описание специфических факторов защиты организма при применении различных видов стоматологических материалов……101
4.6. Реакция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на виды материалов…….……106
4.7. Видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из биологических сред ротовой полости пациентов……..……..114
ГЛАВА V. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДБОРА КОНСТРУКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ……...124
5.1. Выявление предикторов несовместимости стоматологического материала с тканями полости рта пациента ……124
5.2. Моделирование in vivo прогнозирования биосовместимости конструкционного стоматологического материала…….131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….138
ВЫВОДЫ……144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Главной задачей восстановительной стоматологической терапии является максимально адекватная коррекция эстетической, жевательной, пародонтальной функции отсутствующих зубов (Пьянзина А.В., 2021; Khan S., 2021; Нестеров А.М., 2022; Nagate R.R. et al., 2024). Несмотря на фундаментальные успехи современной стоматологии, нуждаемость населения в протезировании неуклонно растет (Камиева Н.А., Каусова Г.К., Рузуддинов С.Р., 2018; Маралгоо П. и др., 2024). В значительном большинстве случаев в практической стоматологии применяются несъемные конструкции зубных протезов, которые играют ключевую роль в восстановлении отсутствующих зубов, способствуя как функциональным, так и эстетическим аспектам здоровья полости рта. Несъемные конструкции, связанные в первую очередь с уровнем комфорта, имеют преимущества перед съемными протезами и являются профилактическим мероприятием заболеваний желудочно-кишечного тракта. Кроме того, несъемные ортопедические конструкции благотворно влияют на общее психоэмоциональное состояние пациента. По данным статистических исследований, доля несъемных протезов составляет более 70% в спектре стоматологических услуг (Рыжова И.П. и др., 2023; Ашуров Г. Г. и др., 2024; Venkat M. et al., 2021).

Вместе с тем, отсутствует научное обоснование применения стоматологических конструкционных материалов с глубокой аргументацией биосовместимости не только в ротовой полости, но и для организма в целом. В целях совершенствования выбора стоматологических материалов требуется сравнительное изучение в динамике применения диоксида циркония, дисиликата лития, кобальтохромового сплава, металлокерамики на основе комплексной метаболической, иммунологической, микробиологической оценки гомеостаза полости рта. Это позволит минимизировать осложнения и решать проблемы индивидуального запроса пациента при ортопедическом протезировании.

Степень разработанности темы исследования

В ортопедической стоматологии для изготовления ортопедических конструкций применяется достаточно широкий арсенал материалов, отличающихся по химическому составу, свойствам и технологическим характеристикам (Saeed F. et al., 2020). Вместе с тем, нередко наблюдаются осложнения: травматический пульпит (6,8%), функциональная перегрузка пародонта (38%), расшатывание опорных зубов, периодонтит, обострение хронического пародонтита (23,6%), сколы керамической облицовки (31,6%), развитие дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (Шафозода М.Б. и др., 2022; Булдакова А.С. и др., 2022).

Чтобы избежать подобных ситуаций, требуется адекватный подбор стоматологического конструкционного материала с научным обоснованием на основе комплексного изучения метаболических, иммунологических, микробиологических критериев ротовой жидкости и тканей полости рта.

Цель исследования – персонализировать выбор конструкционного материала при несъемном ортопедическом стоматологическом протезировании с метаболическим и иммунологическим обоснованием при комплексной оценке гомеостаза полости рта.

Задачи:

1. Провести сравнительную оценку влияния четырех стоматологических материалов при ортопедическом стоматологическом протезировании (диоксид циркония, кобальтохромовый сплав, дисиликат лития, металлокерамические конструкции) на гигиенические показатели полости рта.

2. Определить параметры белкового, азотистого, углеводного, минерального обменов, иммунологический и микробиологический статус ротовой полости при использовании несъемных ортопедических конструкций.

3. Выявить потенциальные клинико-лабораторные предикторы несовместимости с тканями организма пациента для исследуемых стоматологических материалов.

4. Разработать алгоритм персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании, используя целый ряд математических приемов для обработки массива результатов фактического исследования метаболизма, состояния иммунологического статуса и выявив наиболее информативные показатели для целенаправленных запросов клиники.

Научная новизна исследования

1. Впервые предложен и обоснован подход к персонифицированному выбору конструкционного материала для ортопедических конструкций в стоматологии, основанный на комплексной оценке метаболического статуса и иммунологической реактивности пациента. В отличие от стандартных методов, учитывающих лишь общие свойства материалов, предложенный подход верифицирует индивидуальную биосовместимость путем корреляции биохимических показателей ротовой жидкости с потенциальным ответом организма на конкретный материал, что обеспечивает научно обоснованное снижение риска развития периимплантатных осложнений и повышает долгосрочную стабильность ортопедических конструкций.

2. Впервые в стоматологии разработан и научно обоснован алгоритм персонифицированного выбора конструкционного материала для ортопедических стоматологических конструкций, базирующийся на выявлении и анализе взаимосвязей между индивидуальными метаболическими нарушениями и иммунологическим статусом пациента, и прогнозируемой реакцией тканей на данный материал.

3. Впервые предложен и научно обоснован калькулятор персонифицированного подбора конструкционного материала, при стоматологическом протезировании представляющий собой комплексный программный инструмент, интегрирующий мультифакторный анализ данных пациента и свойства различных стоматологических материалов, позволяющий предсказать вероятность успешной интеграции материала, его долговечность

и функциональность для конкретного пациента, минимизируя риски осложнений.

4. Формирование принципиально нового подхода к оценке эффективности стоматологических реставраций, основанного на прогнозировании функциональной и эстетической долговечности с учетом индивидуальной адаптации организма пациента, обеспечивает переход от ретроспективной оценки результатов лечения к прогностической модели и позволяет предвидеть успех протезирования на этапе планирования.

5. Впервые предложен и внедрен способ персонализированной оценки биосовместимости индивидуализированной системы прогнозирования адекватного тканевого ответа на конструкционный материал для ортопедических конструкций в стоматологии, максимально учитывающий специфику конкретного пациента.

6. Впервые предложен способ предиктивной оценки биосовместимости материалов, базирующийся на функциональном тестировании биохимических показателей ротовой жидкости в присутствии фрагментов стоматологического материала, что обеспечивает возможность количественной оценки индивидуальной иммуногенности материала в условиях конкретного клинического случая, в отличии от стандартных протоколов.

Теоретическая и практическая значимость

Исследована специфика влияния стоматологического конструкционного материала (диоксид циркония, дисиликат лития, кобальтохромовый сплав, металлокерамика) в зависимости от состава и соотношения их компонентов с акцентами на биосовместимость, реакцию ротовой жидкости, влияние на белковый, минеральный и энзиматический гомеостаз.

Для персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании разработан и предложен алгоритм принятия решений для использования в практике ортопедической стоматологии.

Для повышения эффективности работы практического врача амбулаторного звена создана Программа для ЭВМ «Калькулятор персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании».

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на принципах биоэтики и построена на изучении и обобщении современных литературных данных по вопросам диагностики и лечения пациентов, нуждающихся в ортопедическом лечении несъемными конструкциями, оценке степени разработанности и актуальности темы. Методологическая основа диссертационной работы состоит в последовательном применении общенаучных, теоретико-эмпирических и специальных методов научного познания. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты изучения и подобран комплекс современных методов исследования. Дизайн работы основывается на проспективном исследовании и представляет собой комплекс мероприятий в динамике ортопедического лечения с применением современных статистических методов обработки полученных данных. В процессе диссертационной работы были использованы общеклинические и специальные методы, включающие иммунологические исследования, определение биохимических параметров ротовой жидкости, микробиологическое обследование. Выводы формулировали с применением научно-обоснованной методологии доказательной медицины. План диссертационного исследования был утвержден Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 287 от 11.06.2024 года) и полностью соответствует действующим международным и российским нормативно-правовым актам, регламентирующим проведение медико-биологических исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексная клиническая оценка использования четырех стоматологических материалов (диоксида циркония, дисиликата лития, кобальтохромового сплава, металлокерамики) при ортопедическом протезировании в динамике свидетельствует об отличиях гигиенического статуса пациентов.

2. Клинико-метаболическая аргументация выбора конструкционного стоматологического материала в сравнительном аспекте: через один месяц при установке диоксида циркония показатели ротовой жидкости отражают процессы, способствующие деминерализации твёрдых тканей зубов; при установке дисиликата лития, кобальтохромового сплава или металлокерамики минеральный гомеостаз характеризуется сдвигами, способствующими реминерализации эмали в сочетании с развитием цитолитических и прооксидантных процессов, приводящих через три месяца к гипоэнергетическому состоянию в тканях полости рта. При применении дисиликата лития наблюдается замедление острофазового воспаления вследствие активации противовоспалительных процессов; при установке металлокерамики или кобальтохромового сплава отмечается низкая иммунологическая активность с увеличением уровня про- и противовоспалительных цитокинов, что может привести к развитию неэффективности процессов как при воспалении, так и при регенерации тканей полости рта.

3. Однонаправленность клинико-лабораторных показателей в условиях динамического наблюдения при применении устройства для персонализированной оценки биосовместимости конструкционных материалов относительно метаболических и иммунологических изменений при проведении ортопедического лечения позволяет рекомендовать его для применения в клинической практике.

4. Характер клинических изменений и биохимических показателей ротовой жидкости при использовании различных конструкционных

материалов позволяет использовать новые диагностические предикторы для оценки совместимости материала и тканей пациента с применением разработанного алгоритма персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании.

Степень достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования основана на детальном теоретическом анализе данных, соответствии разработанному дизайну, достаточности выборки обследуемых. Использованы современные методы исследования, статистический анализ соответствует поставленным целям и задачам диссертационной работы. Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом научного исследования и проанализированного материала, положительными исходами профилактики и лечения пациентов, подтвержденными современными методами исследований и статистической обработки с использованием доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования, проведенного в рамках диссертации, были представлены и обсуждены на IX российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2023), Аспирантских чтениях – 2023 «Молодые ученые – медицине, приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета» (Самара, 2023), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина 2024» в секции Стоматология (Самара, 2024), Симпозиуме «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках XXVIII Всероссийского форума с международным участием «Стоматология XXI века» (Самара, 2024), 10 конгрессе российской лабораторной медицины 2024 (Москва, 2024), Всероссийской конференции с международным участием «Биохимия человека» (Москва, 2024), XXX Всероссийской научно-практической конференции «Национальные традиции клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2024), XVIII Всероссийском конгрессе

по медицинской микробиологии, клинической микологии, иммунологии (XXVII «Кашкинские чтения») (Санкт-Петербург, 2024). Результаты диссертации внедрены в работу пяти государственных учреждений и двух частных стоматологических организаций.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр челюстно-лицевой хирургии, терапевтической стоматологии с курсом остеопатии, ортопедической стоматологии, стоматологии детского возраста и ортодонтии, стоматологии ИПО, фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 25.06.2026 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в лечебный процесс ГБУЗ СО ССП №3, ГБУЗ СО ССП №5, ООО «Клиника дентальной имплантации» г. Самара, клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в учебный процесс на кафедрах ортопедической стоматологии и фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Диссертант непосредственно выполнял все этапы проведения исследования. Совместно с научными руководителями и сотрудниками кафедр ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: заведующим кафедрой ортопедической стоматологии, д.м.н., профессором Нестеровым А.М. и профессором кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, д.м.н., доцентом Селезневой И.А. проведена формулировка цели и задач, а также разработан дизайн исследования. Самостоятельно выполнен сбор и анализ современной и отечественной

литературы. Автор самостоятельно проводил клиническое обследование пациентов, принимал непосредственное участие в лабораторных исследованиях и статистической обработке полученных данных.

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

Исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в соответствии с комплексной темой «Этиология, патогенез, эпидемиология, особенности клинического течения стоматологических заболеваний. Профилактика, диагностика, разработка методов лечения и реабилитации». Номер государственной регистрации темы №121051700039-5 от 14.05.2021.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема работы, использованные материалы и методы, полученные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.1.7. – Стоматология, а именно, пунктам 2, 5, 6, 7, 8; а также паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, а именно, пунктам 1, 2, 3, 10.

Публикации по теме диссертационного исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 2 – в журналах, входящих в международные базы цитирования, 4 – в научных изданиях, входящих в перечень ВАК Министерства высшего образования и науки Российской Федерации. Получено 2 патента РФ на изобретение и 1 свидетельство о программе для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации охватывает 172 страницы печатного текста, включая пять основных глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В работе содержится 34 таблицы и 60 рисунков. Список литературы содержит 182 источника, в том числе 47 научных работ отечественных авторов и 135 публикаций зарубежных ученых, включая как литературные, так и патентные источники**.**

ГЛАВА I
СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ВОПРОСА О ВЛИЯНИИ МАТЕРИАЛОВ НЕСЪЕМНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОРГАНЫ И ТКАНИ ПОЛОСТИ РТА

1.1. Осложнения, связанные с непереносимостью конструкционного материала при несъемном стоматологическом протезировании

На сегодняшний день актуальной задачей современной стоматологии является не только достижение высоких функциональных и эстетических результатов в лечении пациентов, но и минимизация осложнений, касающихся взаимоотношения тканей и органов полости рта с конструкционными материалами.

Арсенал применяемых сегодня в ортопедической стоматологии конструкций протезов достаточно разнообразен, а широкий выбор предлагаемых для изготовления конструкций материалов дает возможность практическому врачу при оказании стоматологической помощи осуществлять индивидуальный подбор протеза.

Среди различных конструкций несъемных протезов отвечающих возросшим эстетическим и функциональным требованиям, наиболее часто в клинике ортопедической стоматологии применяют одиночные коронки и мостовидные протезы (в том числе на дентальных имплантатах). Значительное число отечественных и зарубежных исследований последних лет посвящено мерам профилактики осложнений при ортопедическом лечении несъемными ортопедическими конструкциями. Однако до сих пор процент осложнений после несъемного протезирования остается достаточно высоким (Ebadian B. et al., 2021; Karthikeyan B. et al., 2024).

К осложнениям при использовании различных видов несъемных конструкций относят травматический пульпит (6,8%), функциональную перегрузку пародонта (38%), расшатывание опорных зубов, периодонтит, обострение хронического пародонтита (23,6%), сколы керамической

облицовки (31,6%), развитие дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (Шафозода М. Б. и др., 2022; Булдакова А. С. и др., 2022).

Но одним из главных осложнений является патологическая реакция организма на конструкционные материалы, из которых изготовлены несъемные зубные протезы. Это осложнение не относится к наиболее частым, однако представляет серьезную проблему для пациентов. Осложнения после протезирования, связанные с развитием у пациента симптомокомплекса непереносимости к конструкционному материалу, использованному для ортопедического лечения, относятся к группе «ятрогенных осложнений». При возникновении данного вида осложнений врач-стоматолог, выполняя всю полноту необходимых диагностических и лечебных ортопедических мероприятий в соответствии со всеми установленными нормами на изготовление протезов, может столкнуться с прецедентом конфликтной ситуации вне зависимости от качества проведенного лечения. В настоящее время отсутствуют научно обоснованные врачебные стандарты отнесения пациентов к группе риска развития осложнений непереносимости конструкционных материалов, диагностики подобных осложнений и методики подбора материалов. Разработка формализованных алгоритмов действий врача, имеющих четкую последовательность (протокол ведения больных - врачебный стандарт) в зависимости от конкретной патологии способствует не только выполнению всех необходимых манипуляций и процедур и обеспечению надлежащего качества лечения, но и защите врача от необоснованных претензий.

В ортопедической стоматологии для изготовления ортопедических конструкций применяется достаточно большое количество материалов, отличающихся по химическому составу, свойствам и технологическим характеристикам (Saeed F. Et al., 2020). При этом для одной и той же похожей клинической ситуации у разных пациентов могут быть выбраны различные материалы. Решающим фактором для выбора материала становится, как правило, мнение клинициста (его опыт); мнение пациента (информация от

друзей/родственников, средства массовой информации); заинтересованность/удобство для клинициста (зуботехническая лаборатория, с которой работает врач, специализирующийся на изготовлении определенного вида конструкций и др.); материальная составляющая (как для пациента, так и для клинициста); временные затраты (Федорова Н.С. и др., 2019; Салеева Г.Т., Клементьева А.В., 2019; Федорова Н.С., Салеев Р.А., 2020). В связи с тем, что вышеперечисленные факторы не всегда бывают, объективны, а мнение и опыт отдельных экспертов не обладают высоким уровнем доказательности, изучение критериев выбора основного конструктивного материала для изготовления различных видов непрямых реставраций является актуальным вопросом (Никитин С.Г. и др., 2019; Махиянова И.Р. и др., 2021).

Большинство применяемых сегодня конструкционных материалов не являются индифферентными для организма человека. Вследствие этого в 4-11% случаев после проведения несъемного протезирования больные отмечаютнеприятные ощущения в полости рта по силе восприятия, переходящие в непереносимость зубных протезов.

При выборе материала для реставраций специалисты не всегда уверены в том, какой именно в данной клинической ситуации будет наиболее эффективен. Например, отдать предпочтение конструкциям, в состав которых входят сплавы металлов, или отказаться от их применения. В Кокрейновском систематическом обзоре Poggio, Ercoli и соавт. (2017) пришли к выводу, что на данный момент недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих эффективность безметалловых конструкций для несъемного протезирования по сравнению с металлокерамическими или другими типами стандартных реставраций. Авторы подтвердили, что существует острая необходимость в проведении правильно разработанных исследований с высоким уровнем доказательности. Зарубежные и отечественные стоматологи все чаще сталкиваются с затруднениями в оказании медицинской помощи пациентам, страдающим непереносимостью стоматологических материалов.

У здорового человека реакция на материалы зубных протезов находится в пределах его адаптационных возможностей, однако при наличии таких аспектов, как возрастные изменения, появление соматической патологии, нерациональное протезирование, может развиваться комплекс непереносимости к материалам зубных протезов, который является полиэтиологическим процессом, развитие и течение которого зависит от состояния и взаимодействия иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма (Романенко, М. В. и др., 2022).

К числу наиболее частых местных реакций в литературных данных относят ощущение жжения во рту при отсутствии визуальных повреждений слизистой оболочки полости рта (Arakelyan M. et al., 2022.). Оно связано с формированием гальванического тока между различными стоматологическими сплавами. По разным данным, у пациентов с металлическими конструкциями этот симптом встречался с частотой от 17% до 33% (Coculescu E.C., Tovaru S., Coculescu B.I., 2014; Zakrzewska J., Buchanan J.A.G., 2016; Alnazzawi A., 2018). По данным других авторов, жалобы на жжение в полости рта описываются и у пациентов при использовании для стоматологического протезирования безметаллических материалов, что связывается с целым рядом других причин, например, витаминными дефицитами, гормональными перестройками в менопаузе, ксеростомией, аллергическими реакциями, локальными инфекционными процессами и общесоматическими заболеваниями, например, сахарным диабетом (Maltsman-Tseikhin A., Moricca P., Niv D.B, 2007).

Следующая разновидность местной реакции на наличие стоматологических конструкций в полости рта – лихеноидные реакции. Они выглядят как множественные белые папулы – патогномоничная сеть Уикхема (Minciullo P.L. et al., 2016). По данным разных источников, лихеноидные реакции наблюдаются с частотой от 12% до 78% у пациентов с металлическими стоматологическими конструкциями (Thornhill M.H., 2003; McParland H., Warnakulasuriya S., 2016).

Нередко встречающаяся местная реакция на наличие ортопедических стоматологических конструкций – пигментация слизистой оболочки полости рта. Она проявляется в виде темного пятна на слизистой оболочке рядом с металлической конструкцией и чаще всего возникает при контакте с амальгамой и серебросодержащими сплавами. При наличии гальванической пары процессы пигментации могут усиливаться (Amano H. et al., 2011; Gönen Z. et al., 2016; Vera-Kellet C., Del Barrio-Díaz P., 2016; Lambertini M. et al., 2018).

Другой вариант местной реакции – лейкоплакия – описывается как участки гиперкератоза на слизистой оболочке полости рта. Частота встречаемости лейкоплакии как местной реакции составляет от 0,5 до 3,4% и описывается она у лиц старшей возрастной группы. (Holmstrup P. et al., 2006). Согласно наблюдениям Гёнена З.Б. и соавторов, гиперкератотические поражения могут возникать из-за реакции гиперчувствительности (Gönen Z. et al., 2016). Наконец, местная реакция в виде эрозивно-язвенных поражений в большинстве случаев описывается как форма аллергических реакций на металлы и протекает в форме рецидивирующего афтозного стоматита (Pigatto P.D., 2010).

Что касается системных побочных эффектов стоматологических конструкционных материалов, то чаще всего их связывают с реакциями гиперчувствительности, с клиническими проявлениями дерматита, экземы и отека Квинке (Muris J. et al, 2015). Кроме того, в отдельных исследованиях описаны синдром хронической усталости, множественные поражения суставов (Vrbova R. et al., 2021). В 2020 году М. Зиганте и соавторы обследовали 228 пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями и выявили наличие аллергических реакций к титану и никелю в 16% случаев (Zigante M. et al., 2020).

По результатам многочисленных наблюдений можно предположить, что общая клиническая реакция на любые стоматологические материалы всегда зависит от индивидуальных особенностей пациента, таких как состав и

свойства ротовой жидкости, уровень гигиены полости рта, особенности питания, наличие общесоматических заболеваний и др.

Например, женщины в физиологическом состоянии постменопаузы входят в группу риска по возникновению симптомокомплекса жжения во рту. В состоянии постменопаузы отмечаются уменьшение слюноотделения, снижение pH слюны и увеличение содержания ионизированного кальция в ротовой жидкости (Mahesh D.R. et al., 2014; Saluja P. et al., 2014). Слизистая оболочка полости рта становится излишне чувствительной, часто наблюдается нарушение вкуса (Ciesielska A. et al., 2022). Гастроэзофагеальный рефлюкс также описан как заболевание, способствующее ускоренной биодеградации стоматологических ортопедических материалов вследствие снижения pH ротовой жидкости и изменения ее ионного состава (Borg W. et al., 2018; Dosedˇelová V. et al., 2020). При достаточно распространенном общесоматическом заболевании – сахарном диабете (причем без учета генеза заболевания) отмечается изменение чувствительности слизистой оболочки полости рта вследствие периферической нейропатии и ангиопатии, возникающих как осложнения течения заболевания (Okada S., Iwata K., Katagiri A., 2021).

Еще одним патогенетическим звеном, усиливающим деградацию стоматологических ортопедических конструкций у пациентов с сахарным диабетом, является снижение pH слюны (Marín-Martínez L., Molino-Pagán D., López-Jornet P., 2019; Rahiotis C., Petraki V., Mitrou P., 2021).

В целом, многие исследователи отмечают, что пациенты с сахарным диабетом чаще нуждаются в установке несъемных зубных протезов и чаще сталкиваются с негативными последствиями протезирования. Так, по данным Elmahdi A.A. и соавт. (2023), десневой индекс, глубина пародонтального кармана и кровоточивость при зондировании в группе больных сахарным диабетом статистически увеличились через 3 месяца после установки протезов (Elmahdi A.A. et. al., 2023).

У пациентов с гипофункцией щитовидной железы также статистически более часто отмечаются снижение pH ротовой жидкости (Muralidharan D. et al., 2013), жалобы на изменение вкусового восприятия и симптом жжения (Femiano F., 2008).

Существующие современные методы диагностики воспалительно-аллергических реакций в полости рта, как правило, являются инвазивными, дорогостоящими и дают информацию лишь о наличии или отсутствии аллергической реакции, но не выявляют причину данной реакции. Зачастую, терапевтические мероприятия строятся на предполагаемом диагнозе, а не на научно обоснованных данных. Кроме того, жалобы пациентов могут объясняться врачом исключительно психогенными факторами. Преждевременное направление таких пациентов к дерматологу или аллергологу, а часто и к психиатру, снимает с врача-стоматолога ряд проблем, но не помогает пациенту.

Замена стоматологических несъемных протезов является длительной дорогостоящей и психотравмирующей процедурой, поэтому особое внимание нужно уделить профилактике этой ситуации. Тем не менее, в настоящее время в большей мере рассматриваются вопросы диагностики и лечения побочных эффектов. Детальное понимание механизмов патогенеза побочных эффектов ортопедических конструкционных материалов чрезвычайно актуально для разработки оптимального плана лечения с выбором такого материала и рекомендаций для пациентов, нуждающихся в ортопедической стоматологической помощи (Arakelyan M. et al., 2022).

На основании вышеизложенного является актуальным поиск простого н доступного способа диагностики воспалительно-аллергической реакции при несъемном протезировании и разработка метода выбора конструкционного и облицовочного материала для несъемного протезирования. Это позволит снизить количество осложнений, связанных с действием протезов на организм пациента и, как следствие этого, повысить эффективность несъемного протезирования.

1.2. Характеристика конструкционных ортопедических материалов: диоксида циркония, дисиликата лития, кобальтохромового сплава, металлокерамических конструкций

Для оценки ключевых параметров биологического действия медицинских изделий и материалов существует немалый ряд юридически разработанных ГОСТов и стандартов ISO. Материалы, предназначенные для оценки цитотоксичности, раздражения и сенсибилизации, представлены в стандарте ISO 10993-1, где описывается, как разработать стратегию испытаний для оценки безопасности медицинских изделий. В частности, в стандарте ISO 10993-10 описаны испытания на раздражение и сенсибилизацию. Что касается тестирования сенсибилизирующего потенциала солей металлов, полученных из медицинских изделий, данные исследований на животных или людях, проведенных в стандартизированных условиях, ограничены (Gibbs S. et. al., 2018).

Металлы являются проблемными химическими веществами для тестирования в локальном лимфатическом анализе на мышах (LLNA) и в исследованиях на людях, например, с использованием DSA.05, NOEL, LOEL (Gerberick G.F. et al., 2005; Basketter D.A. et al., 2007; ICCVAM, 2011), поскольку ионизация и последующее связывание с гаптеном являются основными условиями активации иммунной системы человека. Правильная маркировка (сенсибилизатор или нет) и классификация (степень активности) химического вещества важны при определении максимально безопасной концентрации для человека и при решении вопроса о том, может ли менее сильный сенсибилизатор заменить более сильный, не влияя на функцию металлического сплава. Несмотря на отсутствие надежных данных исследований на животных и людях, клинический опыт показывает, что ряд металлов могут быть контактными сенсибилизаторами и вызывать реакцию гиперчувствительности замедленного типа IV в форме аллергического контактного дерматита. Хотя распространенность аллергии на металлы в больших когортах, как правило, неизвестна (Schedle A. et al., 2007), по

оценкам, до 17% женщин и 3% мужчин имеют аллергию на никель, а 1-3% имеют аллергию на кобальт и хром (Thyssen J.P., Menne T., 2010).

Ртуть, золото и палладий – типичные металлы, используемые в стоматологии, которые также были отмечены как контактные сенсибилизаторы, поскольку палладий перекрестно реагирует с никелем (Гаукроджер 2005; Мурис и др., 2012; Galbiati V. et al., 2017). Кроме того, редкие побочные реакции на титансодержащие имплантаты позволяют предположить, что ***титан*** также может быть сенсибилизирующим металлом (Wood M.M., Warshaw E.M., 2015).

Диоксид циркония (ZrO_2) – это современный высокопрочный оксидный керамический материал, чьи уникальные характеристики обусловлены его особыми физико-химическими свойствами, которые напрямую влияют на его биосовместимость и взаимодействие с биологической средой полости рта. Чистый диоксид циркония при комнатной температуре существует в моноклинной кристаллической форме и обладает исключительной прочностью на излом (более 1000 МПа), превосходя все другие стоматологические керамики. Кроме того, ZrO_2 обладает очень высокой твердостью (около 1200-1300 HV по Виккерсу), что делает его устойчивым к абразивному износу. Это обеспечивает долговечность реставрации и щадящее воздействие на зубы-антагонисты при правильной полировке. Как и большинство керамик, диоксид циркония является плохим проводником тепла. Это свойство критически важно для клинического комфорта, так как оно защищает пульпу зуба от резких температурных раздражителей (горячее/холодное), в отличие от металлических конструкций. Диоксид циркония является химически чрезвычайно стабильным соединением. Он не вступает в реакции с компонентами слюны, пищевыми кислотами и щелочами, не окисляется (в отличие от металлов) и не подвергается коррозии. Эта химическая стабильность в агрессивной среде полости рта является фундаментальным свойством, обеспечивающим его долговечность и биосовместимость. Благодаря своей химической инертности, цирконий не

выделяет в окружающие ткани ионы и не вызывает токсических или иммунологических реакций. Он не обладает канцерогенным, мутагенным или каким-либо иным негативным биологическим действием. Полное отсутствие металлических компонентов (никеля, кобальта, хрома) делает его идеальным выбором для пациентов с аллергией на металлы или повышенной чувствительностью. Проводившиеся ранее достаточно разносторонние исследования цитотоксичности диоксида циркония в отношении клеток слизистой оболочки полости рта и фибробластов утверждают, что он влияет на интенсивность деления клеток и не вызывает выраженных воспалительных реакций (Makhija S.K. et al., 2016; Romero-Castro N.S. et al., 2019). Отдельные авторы (Rauch A. et al., 2021) проводили оценку влияния воздействия цельнокерамической коронки из диоксида циркония CAD/CAM на состояние пародонта в сравнении с группой пациентов с реставрациями из фарфора и металла из сплава Ni-Cr. В динамике до вмешательства и по истечении 3 и 12 месяцев анализировался объем жидкости десневой борозды, уровень интерлейкина-6 и ФНО-α. По истечении 12 месяцев после вмешательства у пациентов группы с реставрациями из фарфора и металла из сплава Ni-Cr достоверно увеличились объем десневой жидкости, уровень интерлейкина-6 и ФНО-α, индекс кровоточивости борозд, глубина зондирования и индекс зубного налета. Отполированная поверхность диоксида циркония характеризуется низкой шероховатостью (Ra) и низкой поверхностной энергией. Гладкая и плотная поверхность создает физический барьер, затрудняющий первоначальное прикрепление (адгезию) микроорганизмов. Многочисленные исследования показывают, что отполированный диоксид циркония демонстрирует значительно меньшую адгезию Streptococcus mutans и других кариесогенных бактерий по сравнению с композитными материалами и даже натуральной зубной эмалью. По этому параметру он сопоставим или превосходит глазурованную керамику. Важно отметить, что способность к обрастанию напрямую зависит от состояния поверхности. Идеально отполированный цирконий максимально резистентен к образованию бляшки.

Однако после пескоструйной обработки или грубой полировки шероховатость увеличивается, что может способствовать большему накоплению микроорганизмов. Поэтому финишная обработка реставрации является определяющим фактором в долгосрочном поддержании здоровья десны и предотвращении рецидива кариеса.

Дисиликат лития – это высокопрочная стеклокерамика, которая представляет собой один из самых современных и популярных материалов для эстетических реставраций. Его свойства являются прямым следствием уникальной микроструктуры и химического состава. Основу материала составляют мелкие игольчатые кристаллы дисиликата лития ($Li_2Si_2O_5$), которые в процессе специальной термической обработки (церфикации) равномерно и плотно прорастают в стеклянной матрице. Эти кристаллы, составляющие около 70% объема материала, образуют т.н. «interlocking» структуру – переплетенную сетку, которая эффективно препятствует распространению трещин. Благодаря этой структуре, дисиликат лития обладает высокой прочностью на изгиб (около 360-400 МПа), что делает его пригодным для изготовления не только виниров и вкладок, но и одиночных коронок на передние и премоляры, а также трехэлементных мостовидных протезов в области передних зубов. Стеклокерамическая природа делает материал устойчивым к воздействию кислот и щелочей, присутствующих в полости рта. Он не подвержен растворению и обладает высокой долговременной стабильностью. Считается, что данный металл не содержит и не выделяет в окружающие ткани какие-либо токсичные или аллергенные вещества, исключает риск появления серой окраски десневого края. Гладкая, глазурованная поверхность материала не раздражает слизистую оболочку десны и способствует здоровому состоянию пародонта. После финальной глазуровки и полировки дисиликат лития позволяет получить поверхность с экстремально низкой шероховатостью, которая сопоставима или даже превосходит отполированную натуральную эмаль. Соответственно, гладкая, плотная и химически инертная поверхность создает крайне неблагоприятные

условия для первоначального прикрепления и колонизации кариесогенных бактерий, таких как Streptococcus mutans. Исследования показывают, что адгезия микроорганизмов к глазурованной поверхности дисиликата лития очень низкая. Как и в случае с цирконием, ключевое значение имеет качество финишной обработки. Идеально отполированная или глазурованная реставрация будет демонстрировать минимальное накопление зубного налета. Шероховатая поверхность, образовавшаяся после неправильной полировки или пескоструйной обработки, напротив, будет способствовать адгезии бактерий.

Металлокерамика – это композитный материал, состоящий из металлического каркаса и наплавленной на него керамической облицовки. Биохимические свойства металлокерамики определяются, в первую очередь, свойствами металлического сплава и стабильностью связи «металл-керамика». Неблагородные сплавы (на основе Ni-Cr, Co-Cr) подвержены электрохимической коррозии в полости рта. Ионы никеля (Ni^{2+}), кобальта (Co^{2+}) и хрома (Cr^{3+}) могут высвобождаться (мигрировать) в слюну и окружающие ткани. Никель является одним из самых сильных металлических аллергенов в мире. Хром, хотя и необходим человеческому организму в малых дозах, в повышенных концентрациях может оказывать токсическое действие. Наличие в полости рта разнородных металлов (например, металлокерамической коронки на основе кобальт-хрома и амальгамной пломбы) может привести к возникновению гальванических токов. Это проявляется как металлический привкус, жжение и может ускорить коррозию менее благородного металла. Для обеспечения прочной связи с керамикой на поверхность металлического каркаса в контролируемых условиях создается тонкий слой окислов. Стабильность этого оксидного слоя критически важна. Его разрушение со временем может привести как к нарушению связи с керамикой, так и к усилению коррозии. Стоматологическая керамика сама по себе является биохимически инертной. Она не вступает в реакции с компонентами слюны, не растворяется и не выделяет ионов. Её химическая

стабильность близка к идеальной. Зона соединения «металл-керамика» – это самое уязвимое с биохимической точки зрения место. Микроскопические поры, сколы или неполное прилегание керамики к металлу создают «зазоры», куда могут проникать влага, ионы и микроорганизмы. В этой замкнутой среде процессы коррозии металла могут интенсифицироваться. В металлокерамических конструкциях, в областях, близких к десне, часто находится неизолированный металл (утолщенный край каркаса). Эта зона может быть шероховатой и является местом повышенного накопления микроорганизмов. Сам по себе процесс коррозии – это механизм выделения ионов, который усиливается в кислой среде при изменении pH ротовой жидкости под воздействием пищи и развитии инфекционного процесса (Imirzalioglu P. et al., 2017). Безусловно доказано, что наличие металлической реставрации в ротовой полости далеко небезразлично для живых тканей пациента. Изменение pH усиливает высвобождение составляющих элементов из сплавов, которые в дальнейшем могут модифицировать ферментативные реакции, вызывать альтерацию тканей, что может привести к некрозу живых клеток (Abu-Hassan M.I., Abu-Hammad O.A., Harrison A., 1998). В литературных источниках отмечается, что взаимодействия зависят от применяемого стоматологического конструкционного материала, факторов защиты и агрессии макроорганизма и длительности контакта между сплавом и окружающими тканями, а также от окклюзионных жевательных усилий (Abu-Hassan M.I., Abu-Hammad O.A., Harrison A., 2000; Imirzalioglu P. et al., 2012). Описаны и системные воздействия металлокерамических стоматологических конструкций на пациента, связанные с проникновением ионов металлов в эпителий полости рта, желудочно-кишечный тракт или легкие, вызывая системные побочные эффекты в виде аллергических, неврологических реакций и ревматических осложнений, особенно у пациентов с ортопедическими конструкциями, изготовленными из сплавов, включающих никель, кобальт, хром, железо и ртуть (Dar-Odeh N.S. et al., 2010).

Кобальтохромовый сплав – это основной сплав для изготовления литых зубных протезов (бюгельных), металлических каркасов металлокерамических конструкций и литых коронок. Его биохимические свойства определяют долговечность, биосовместимость и взаимодействие с тканями полости рта. Биохимическое поведение сплава в агрессивной среде полости рта определяется его составом и склонностью к коррозии. Основу сплава составляют: Кобальт (Co) ~60-65%, Хром (Cr) ~25-30%, Молибден (Mo) ~5%. Хром является ключевым элементом для биохимической стабильности. На поверхности сплава он мгновенно образует плотный, прочный и пассивирующий слой из оксида хрома (Cr_2O_3). Этот слой служит инертным барьером, который физически предотвращает дальнейшую коррозию, изолируя основной металл от воздействия среды полости рта. Молибден повышает химическую стойкость сплава, особенно против точечной (питтинговой) коррозии. Благодаря оксидному слою Cr_2O_3, кобальт-хромовые сплавы обладают очень высокой коррозионной стойкостью, значительно превосходящей сплавы на основе никеля (Ni-Cr) и уступающей лишь благородным сплавам. Однако коррозия не исключена полностью. Она может происходить в случаях механического повреждения пассивирующего слоя (например, при полировке, пескоструйной обработке или износе), химического разрушения в сильнокислой среде, наличия микропор в отливке, где возникают замкнутые очаги коррозии, ионная миграция.

Кобальт является жизненно важным микроэлементом (входит в состав витамина B12), но в повышенных концентрациях может проявлять цитотоксичность. При наличии в полости рта других металлов (амальгамные пломбы, золотые сплавы, имплантаты из другого сплава) может возникать гальванический эффект. Co-Cr сплав, будучи менее «благородным», чем золото, но более стойким, чем амальгама, может стать анодом или катодом в такой паре, что потенциально может ускорить коррозию одного из материалов. Co-Cr сплавы не содержат никеля, что делает их предпочтительной альтернативой для пациентов с аллергией на никель,

которая является одной из самых распространенных контактных аллергий. Однако кобальт и хром сами по себе также являются потенциальными аллергенами, хотя и вызывают сенсибилизацию значительно реже, чем никель. Исследования in vitro показывают, что экстракты Co-Cr сплавов все же могут оказывать умеренное цитотоксическое действие на клетки фибробластов в культуре, что связано с высвобождением ионов кобальта. Они влияют на десневые фибробласты, изменяя их пролиферацию и модифицируя их метаболизм, причем как в сторону его угнетения, так и активации (Qiao G.Y., Shen Q.P., Su J.S., 2010). Многие авторы отмечают повышение провоспалительных цитокинов и особенно ФНО-α, активацию окислительного повреждения ДНК и синтеза отдельных шаперонов и явления апоптоза (Wataha J.C. et al., 1996). Проводились и немногочисленные исследования, например, Baričević M. et al. (2012), которые подтвердили генотоксическое и мутагенное действие этих ионов на прокариотические и эукариотические клетки in vitro (Faccioni F. et al., 2003; Westphalen G.H. et al., 2008). При наличии кобальт-хром-молибденовых и никель-хромовых конструкционных стоматологических материалов, ионы металлов из них могут влиять на ДНК и напрямую повреждать клетки слизистой оболочки. Другое исследование показало, что сплавы Ni-Cr более цитотоксичны, чем сплавы Co-Cr или Au-Pt (Alnazzawi A., 2018). Ключевой проблемой металлокерамических сплавов остается и их шероховатость: любые царапины, поры от литья или некачественная полировка резко увеличивают накопление зубного налета. Изменение pH в микроокружении протеза из-за гальванических токов может влиять на состав микрофлоры, потенциально способствуя росту патогенных видов.

1.3. Биосовместимость конструкционных материалов при стоматологическом протезировании: клинические, микробиологические и метаболические составляющие

Решение проблемы подбора максимально подходящего или хотя бы максимально приемлемого для конкретного пациента конструкционного стоматологического материала невозможно без понимания механизмов развития физиологических и патологических процессов, возникающих вокруг восстановленного органа. Рациональное протезирование зубов зависит от множества условий, многие из которых, физиологически предсказуемые, могут в определенный момент трансформироваться в патологические. Известно, что специфическими процессами являются изменение геометрии размещения отдельных зубов, уменьшение секреции слюнных желез, ограничение возможности движений языка, механические препятствия некоторых частей протезов процессам самоочищения. (Avetisyan A. et al., 2021; Srimaneepong V. et al., 2022). Установлено, что при расположении края реставрации на границе соединительного эпителия могут развиться пародонтит и рецессии десны. В связи с этим качество расположения протезных реставраций определяет в дальнейшем адекватность пародонтального прикрепления (Ercoli C., Caton J., 2018). При анализе литературы можно выделить несколько основных направлений, исследуемых авторами: это изменения микрофлоры, аллергические и неаллергические воспалительные реакции различного генеза. Наибольшее количество исследований, так или иначе, посвящены изучению изменений биоценоза полости рта при стоматологическом протезировании.

Действительно, нередко причиной воспалительно-аллергических реакций в полости рта на различные материалы являются складывающиеся микробные ассоциации, при которых клинические проявления могут акцентироваться на инфекционные проявления, характерные для отдельного возбудителя (Киракосян Л.Г. и др., 2023). В клинической практике известно, что многие патологические состояния полости рта приводят к изменению

нормальной микрофлоры, снижению естественных факторов антибактериальной защиты и иммунобиологической реактивности. Одной из причин, приводящих к развитию осложнений воспалительного характера и оказывающих существенное влияние на состояние полости рта, может выступать избирательное накопление микроорганизмов на стоматологических ортопедических конструкциях.

Человек представляет собой макроорганизм, состоящий из собственных клеток и из микроорганизмов, которые существуют на поверхности и внутри полостей, органов и тканей человеческого тела; причем в соотношении количества микробных клеток и клеток собственно человека микробные клетки многократно более многочисленны (Turnbaugh P.J. et al., 2007; Zhang Y. et al., 2018). Человеческие микробные клетки могут иметь разное значение и направленность воздействия. Так, комменсальные микроорганизмы поддерживают здоровье организма хозяина, оказывая сопротивление патогенам и выполняя роль модуляторов иммунной системы (He J. et al., 2014). При этом любая микробиота, в том числе микробиота полости рта, несмотря на несомненное значение для нормального функционирования макроорганизма, может играть значимую роль в патогенезе и развитии многих изолированных заболеваний полости рта и системных нозологий (Zhang Y. et al., 2018).

Возникающие дисбиотические нарушения существенно усугубляют как общее состояние больного, так и течение стоматологического заболевания, и удлиняют сроки выздоровления. В то же время, многие причины, вызывающие изменение микробного состава слюны под влиянием зубных протезов, мало изучены. В полости рта температура около 37°С и pH слюны, колеблющийся от 6,5 до 7,5, создают идеальные условия для развития микробиома полости рта – одного из самых сложных и разнообразных микробиомов человеческого организма. В составе микробиоты ротовой полости известно более 700 видов микроорганизмов. Она описана как одна из самых богатых по видовому составу и включает в себя бактерии, грибы, вирусы, археи и простейшие

(D’Ambrosio F. et al., 2023). Чаще всего выделяют шесть основных типов, характеризующих около 94% бактериального сообщества полости рта. Постоянно обнаруживаются в слюне Str. mutans, Sir. salivanus, Strmitis, бактероиды, нитевидные бактерии, актиномицеты. Часто обнаруживаются лактобактерии, сапрофитные микобактерии, тетракокки, спириллы и вибрионы. Редко обнаруживаются Eschenchia, Aerobacter, Pseudomonas, Proteus, Alkaligenes, бациллы, Clostridiumputrificum, Clostridiumperfringens (Pardaev D.S. et al., 2022).

Имеются сведения, что Str. mutans, Str. salivarius, дрожжи, лактобациллы и спирохеты исчезают или их количество значительно уменьшается при полном отсутствии зубов, а содержание Str. salivarius увеличивается. После установления протезов в течение двух недель сохраняется высокий уровень стрептококков, в то время как количество лактобацилл и дрожжей значительно уменьшается. Через 3-5 недель содержание лактобацилл и дрожжей повышается, а уровень стрептококков снижается до исходного (Абдувакилов Ж.У., Иргашев Ш.Х., 2023).

Таким образом, данные о влиянии зубных протезов из различных материалов имеют практическое и теоретическое значение. Так, например, имеются сведения, что Str. Mutans способствует развитию кариеса зубов: эта бактерия, закрепляясь на поверхности зубов, расщепляет сахара с образованием кислот, а последние разрушают зубную эмаль и создают условия для развития кариеса. В ротовой полости может происходить накопление бактерий и других микроорганизмов, что послужит этиологическим или патогенетическим фактором развития заболеваний полости рта. Установлено, что наиболее распространённые заболевания полости рта, такие как кариес, гингивит и пародонтит, вызываются микроорганизмами. Микробиота полости рта способна образовывать биопленку – трехмерную структуру с различными сообществами микроорганизмов, погруженными во внеклеточный матрикс и образующими устойчивую к внешним воздействиям структуру. При возникновении

определенных условий факторы вирулентности бактерий полости рта смогут влиять на иммунные реакции макроорганизма и оказывать системное воздействие (Di Spirito F., 2022). Уже описана взаимосвязь отдельных системных заболеваний с состояниями дисбиоза полости рта. Это, например, хронические воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, возрастная макулярная дегенерация, онкология (D'Ambrosio F. et al., 2023). В то же время, наоборот, микробиота полости рта меняется под воздействием течения общесоматических заболеваний, например, при диабете (Di Spirito F., 2019).

Несъемные протезные конструкции способны вызывать хроническое воспаление с активацией адаптивных иммунных реакций клеточного и гуморального типов, что лежит в основе практически всех инфекционных поражений. Определяющим фактором для развития деструктивного заболевания пародонта является степень воспалительной реакции.

Безусловно, пародонтит имеет многофакторное происхождение. Считается, что зубной налет является основным этиологическим фактором, вызывающим это заболевание, однако реакция органов полости рта на накопление и состав микрооргснизмов крайне разнятся. Есть предположение, что патогенные бактерии в зубном налете модулируют реакцию организма, вызывая индивидуальный измененный ответ иммунного пути (Isola G. et al., 2020). Альтерация эпителиальных и эндотелиальных клеток приводит к активации и увеличению синтеза специфических белков теплового шока и перекрестно-реактивных Т-клеток, что вносит вклад в повреждение пародонта. Есть данные о том, что при пародонтите существует дисбаланс содержания оксида азота в ротовой жидкости как ответ воспаленных тканей на пародонтопатогены (Hampton T.G. et al., 2000). Кроме того, установлено, что сниженный уровень аскорбиновой кислоты патогенетически значим для эндотелиальной дисфункции и измененного иммунного ответа в ходе повреждения пародонта (Isola G. et al., 2020). Инициация воспалительного процесса представляет собой реакцию лейкоцитов и эндотелиоцитов на

присутствие микробной бляшки в перипротезной области. Метаболиты микроорганизмов воздействуют на эпителиоциты и макрофаги, стимулируя продукцию цитокинов и синтез местных гормонов, а также биогенных аминов, влияющих на тонус сосудов и вызывающих их дилатацию (Elmahdi A.A. et. al., 2023).

Цитокины – это достаточно разнородный и многочисленный класс биологически активных молекул: иммунорегуляторные пептиды, эндогенные полипептидные и белковые медиаторы межклеточного взаимодействия с огромным и разнообразным функционалом: это и регуляция эмбрионального развития, реализация защитных реакций при внедрении патогенов и развитии опухолей, восстановление поврежденных тканей, формирование аллергических, аутоиммунных и других иммунопатологических процессов (Первов Р.Ю. и др., 2015).

Не менее значимый участник воспалительного процесса – металлопротеиназы – ферменты, относящиеся к цинк-зависимым эндопептидазам. Их функция и особенность – способность к гидролизу всех вариантов белков внеклеточного матрикса (Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Ю.Л., 2019). Матриксные металлопротеиназы чрезвычайно важны в метаболизме соединительной ткани, воспалении, росте сосудов, процессах старения. Они способны изменять активность факторов роста, многих цитокинов и их рецепторов (Маркелова Е.В. и др., 2016.). Активность этих эндопептидаз в условиях нормального метаболизма осуществляется через специфические тканевые ингибиторы, которые подавляют активность металлопротеиназ через образование с ними комплекса. Считается, что суммарная экстрацеллюлярная протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ реализуется суммарным действием активной формы фермента и его специфического ингибитора (Маркелова Е.В. и др., 2016).

Под влиянием цитокинов и лейкотриенов посредством хемотаксиса происходит миграция нейтрофилов, макрофагов, плазматических и тучных клеток, лимфоцитов в очаг поражения. В качестве ответной реакции

нейтрофилы продуцируют азуроцидин, выступающий хемоаттрактантом и способствующий выходу плазменных компонентов, что облегчает элиминацию бактерий посредством фагоцитоза. При хронических процессах отмечается преобладание плазматических клеток и макрофагов, В- и Т-лимфоцитов (Животов Д.С., 2017).

Параллельно наблюдается усиление коллагенолитической активности при сохраненной продукции коллагена фибробластами. Фибробласты десны секретируют хемокины, в частности, фракталкин (CX3CL1), выполняющий функции хемоаттрактанта и молекулы клеточной адгезии. Макрофагальные и лимфоидные клетки синтезируют провоспалительные цитокины (ФНО-α, IL-1B), индуцирующие экспрессию RANKL, в том числе на фибробластах. Это потенцирует остеокластогенез и активность матриксных металлопротеиназ (ММР), вносящих значительный вклад в деградацию внеклеточного матрикса. Клинически данная стадия проявляется развитием гингивита различной степени тяжести: изменением цвета и контуров десны, возникновением кровоточивости. Прогрессирование воспаления приводит к формированию пародонтита с образованием пародонтальных карманов (Garlet G.P., 2010). Дендритные клетки обеспечивают распознавание антигенов микроорганизмов с последующей миграцией в лимфатические узлы для презентации лимфоцитам, которые дифференцируются в зависимости от антигенной и цитокиновой среды (Pan W., Wang Q., Chen Q., 2019; Becerra-Ruiz J.S. et al., 2021).

Интерлейкин-8, являясь хемокином первой линии защиты, контролирует миграцию нейтрофилов из периферической крови (Zhang L., Xiao H., Wong D.T., 2009). Его экспрессия коррелирует с потенциальным прогрессированием патологии пародонта. Интерлейкин-6, как ранний медиатор воспаления, усиливает продукцию коллагенолитических ферментов (Mozaffari H.R., Sharifi R., Sadeghi M., 2018). Эти реакции критически важны для формирования острофазового ответа и инициации репаративных процессов. Показано, что реакции врожденного и приобретенного иммунитета

требуют синхронизации для восстановления структуры и функции поврежденных тканей (Cekici A. et al., 2013).

В литературных источниках высказываются предположения, что при формировании непереносимости стоматологических конструкционных материалов развивается особый тип измененной чувствительности, которая не связана с аллергической реакцией немедленного типа и является, возможно, «псевдоаллергической», или реализуется по альтернативному механизму (Лебедев К.А. и др., 2007). Считается, что прежде всего происходит активация местного иммунного ответа, заключающаяся в локальном синтезе провоспалительных цитокинов, секреторного иммуноглобулина А, а также в гиперактивации системы комплемента с образованием компонента С3а (Цимбалистов А.В. и др., 2006). Кузнецова О.А. выдвигает предположение о развитии гиперчувствительности к конструкционным стоматологическим материалам по цитотоксическому типу (Кузнецова О.А., 2010). Автор указывает, что изменения уровня цитокинов не являются специфическими именно для реакции непереносимости применяемых материалов, а являются маркерами активации только местного иммунного ответа при развитии хронического воспалительного процесса (Кузнецова О. А., 2015).

Многие исследователи утверждают, что специфические аллергические реакции на конструкционные материалы являются в своем большинстве реакциями замедленного типа, в них участвуют специфические Т-лимфоциты (Т-хелперы или Т-цитотоксические). Такого рода лимфоциты образуются в ответ на гаптены стоматологических материалов, которые, связываясь с белками, приобретают полноценные антигенные свойства. Как итог взаимодействия с таким комплексом Т-лимфоциты запускают каскад реакций, в процессе которых будут образовываться цитокины. Они, в свою очередь, привлекут в очаг другие клетки иммунной системы и инициируют дегрануляцию базофилов и тучных клеток с выбросом гистамина (Манина Е.И., Баринов Е.Х., Манин А.И., 2017; Титов П.Л., Мойсейчик П.Н., Матвеев А.М., 2017; Наумович С.А. и др., 2018).

При этом многие авторы придерживаются мнения, что патологическое действие стоматологических материалов может значимо усилиться под действием эндогенных инфекций (Первов Р.Ю. и др., 2023). Поэтому в научной литературе немало внимания уделяется влиянию протезных конструкций на здоровье пародонта и гигиену полости рта. Авторы выделяют такие факторы, как тип протеза (несъемный частичный протез, одиночная коронка) и характер используемого материала. В динамических исследованиях анализируются изменения индексов десны и зубного налета через две недели и шесть месяцев после фиксации конструкции. В ряде работ не выявлено значимых различий в индексе зубного налета у пациентов с одиночными коронками, тогда как при использовании несъемных частичных протезов зафиксированы статистически достоверные отклонения. При этом значимость влияния вида конструкционного материала на эти показатели остается дискутабельной (Al-Sinaidi A., Preethanath R.S., 2014; Basnyat S.K., Sapkota B., Shrestha S., 2015; Martorell Franco B.A., Barriga Flores M.D., Salas Rojas M., 2015; Douglas Y., 2016; Ercoli C., Caton J.G., 2018).

Сравнительный анализ металлических и металлокерамических конструкций не продемонстрировал существенных различий в индексах десны и зубного налета в некоторых наблюдениях (Alasaadi S., Wood D., Rodrigues F., 2025). В более долгосрочных исследованиях отмечается, что в современной ортопедической практике широко применяются металлокерамические конструкции на основе сплавов неблагородных металлов (Ni-Cr, Cr-Co, Ti) в силу удовлетворительных эстетических свойств, технологичности и доступной стоимости. Однако использование таких материалов у пациентов с недостаточной гигиеной и коморбидной соматической патологией ассоциируется с риском развития заболеваний пародонта, усилением подвижности зубов и их последующей потерей (Diaz P.I. et al., 2006).

Долговечность несъемных зубных протезов напрямую зависит от состояния пародонта опорных зубов, испытывающих постоянную механическую нагрузку и микробную агрессию (Abduo J., Lyons K.M., 2017;

Dietrich C., 2023). Многолетние наблюдения за пациентами с частичной адентией демонстрируют необходимость увеличения протяженности ортопедических конструкций. Эти данные контрастируют с результатами применения более биосовместимого материала – диоксида циркония, использование которого минимизирует отклонения в поддесневой микробиоте и снижает интенсивность воспалительных реакций в пародонте (Spagnuolo G. et al., 2013; Zarone F. et al., 2020; Baima G. et al., 2021; Alasaadi S., Wood D., Rodrigues F., 2025). Исследования, охватывающие годичный период после лечения, демонстрируют разнородные данные о влиянии на пародонт различных стоматологических конструкций. Отмечается значительный разброс показателей, особенно в группе здоровых обследованных. Ортопедическое лечение с применением диоксида циркония при сравнении с реставрациями на основе кобальт-хромового сплава характеризуется более физиологичным воздействием. В обеих группах исходно отмечалась сопоставимая картина пародонтита. При этом в группе циркония зафиксировано меньшее количество пациентов с пародонтальными карманами глубиной 4-5 мм по сравнению с группой традиционной металлокерамики (Safarov M., 2014; Obidny K.Yu., Bolotnaya V.N., Pogorely V.V., 2020).

Различные представители микрофлоры полости рта, формирующие биопленки на поверхностях конструкционных материалов, часто определяют характер и интенсивность воспалительной реакции. Степень выраженности воспаления зависит не только от видового состава микроорганизмов, но и от свойств биоматериалов (Griffin D., 2018; Heboyan A. et al., 2020). Поверхность несъемной конструкции служит дополнительным субстратом для адгезии и размножения микрофлоры (Hao Y. et al., 2018; Willis J.R., Gabaldón T., 2020). Согласно литературным данным, скорость и интенсивность микробной колонизации варьируют в зависимости от характера применяемого материала. Способность микроорганизмов к адгезии определяется химическим составом и физическими свойствами материала: степенью гетерогенности, шероховатостью поверхности, уровнем свободной поверхностной энергии,

особенностями топографии, а также способностью к высвобождению ионов металлов, которые могут стимулировать рост биопленки и усиливать патологический процесс (Passariello C. et al., 2011; Menini M. et al., 2020; Heboyan A. et al., 2022; Bhardwaj A. et al., 2025).

В ряде исследований проводилась сравнительная оценка образования биопленок на различных биоматериалах, применяемых в стоматологии. Статистически достоверных различий между диоксидом циркония, фарфором и титаном по показателям количества биопленки и колониеобразующих единиц не выявлено (Souza J.C. et al., 2016; Rubnikovich S.P., Kostetsky Yu.A., Khomich I.S., 2018). В то же время установлена более интенсивная биопленкообразующая активность на материалах на основе кобальт-хрома по сравнению с титаном или диоксидом циркония. Согласно некоторым данным, минимальное образование зубного налета, приближающееся к картине на интактных зубах, наблюдается при использовании металлокерамических коронок только в сочетании с цельнокерамическим плечом (Rademacher S.W. et al., 2019). Наименьшая интенсивность образования налета отмечается на фарфоре, тогда как наибольшая – на золоте и никель-хромовых сплавах, включая конструкции, изготовленные в соответствии с высокими стандартами качества (Alqutaibi A.Y. et al., 2022). В других экспериментах получены несколько расходящиеся результаты. Исследование поддесневой микробиоты одиночных имплантатов в сравнении с естественными зубами показало увеличение количества Streptococcus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa. При этом Klebsiella pneumoniae и Pseudomonas aeruginosa, облигатно присутствующие в микробиоте полости рта, ассоциируются с развитием пародонтита и периимплантита (Heboyan A. et al., 2021).

Для ряда металлов, применяемых в стоматологии, описано бактерицидное или бактериостатическое действие. Однако исследования чувствительности представителей оральной микрофлоры (Грам+ кокков, Грам- палочек, бацилл, дрожжеподобных грибов с аэробным и факультативно-анаэробным метаболизмом) к антимикробному эффекту сплавов (кобальт-

хром, Гигистан-1, Метост-2, с покрытием нитридом титана и оксидом алюминия) показали отсутствие зон ингибирования роста, что свидетельствует об отсутствии выраженного антимикробного действия. Интересные данные получены при анализе микробиологических сдвигов после установки металлокерамических конструкций у пациентов с пародонтитом: отмечается частичное восстановление аутохтонной микрофлоры и снижение частоты выделения пародонтопатогенных видов Actinomycetota, Fusobacteriales, Prevotella. Наибольшую устойчивость к колонизации пародонтопатогенами демонстрируют металлокерамические материалы, в то время как металлические конструкции проявляют значительно меньшую резистентность (Pabst A.M. et al., 2013; Srimaneepong V. et al., 2022; Takaoka Y. et al., 2022). Эти же авторы подчеркивают влияние конструкционных дефектов протезов, чаще встречающихся в группе с металлическими материалами. Нависающие края конструкций служат резервуарами для пародонтопатогенной микрофлоры, количество которой значимо увеличивается с 1-3% до 20-24% после протезирования с последующей нормализацией после удаления конструкции. После фиксации несъемных конструкций с нитрид-титановым покрытием у 36% пациентов отмечено увеличение количества Trichomonas tenax. В случаях исходного обнаружения этого микроорганизма (у 48% пациентов) до протезирования отмечался рост КОЕ в первые дни после установки конструкции. У 20% пациентов, выбравших данный вид стоматологической помощи, обнаружены патогенные формы Spirochaetales, у 4% – Bacillus. В течение первого месяца после протезирования микрофлора полости рта оставалась стабильной у 16% пациентов. После протезирования металлопластмассовыми конструкциями у 44% пациентов отмечались изменения в содержании представителей рода Candida. При исходном наличии грибов после ортопедического лечения у 40% пациентов развивалась клиническая картина кандидоза различной степени выраженности. При использовании металлокерамических конструкций в биоценозе полости рта обнаруживалась только Грам-кокковая флора. Таким

образом, при исходно смешанной микрофлоре в 64% случаев отмечался сдвиг в сторону преобладания Грам-кокков. Подобные изменения отсутствовали у 28% пациентов (Srimaneepong V. et al., 2022; Takaoka Y. et al., 2022).

В результате применения металлокерамических конструкций у пациентов с исходным преобладанием Грам+ кокков (4% наблюдений) отмечалось значимое увеличение количества данной флоры. Резюмируя, авторы констатируют, что в 84% наблюдений при использовании протезов с напылением происходят изменения микробиоты с преобладанием простейших. Применение металлопластмасс в 64% случаев ассоциируется с кандидозом. Использование металлокомпозитных материалов в 72% случаев приводит к увеличению содержания Грам-кокковой флоры, а металлокерамических – в 80% случаев к росту Грам+ кокков (Safarov M. et al., 2014). Отмечается уменьшение количества грибов рода Candida: у пациентов с протезами из нержавеющей стали – до 3,00±0,17 lg КОЕ/мл, с нитрид-титановым покрытием – до 2,80±0,14 lg КОЕ/мл, при использовании металлопластмассы – до 2,47±0,15 lg КОЕ/мл. Количество анаэробов, в первую очередь лактобактерий, увеличилось на 15,3%, 24,2% и 34,2% соответственно, составляя в среднем 2,60±0,11; 2,90±0,11 и 3,34±0,27 КОЕ/мл. При этом авторы подчеркивают, что это не свидетельствует о принципиальном улучшении микробиологической картины. Исследование иммунологических маркеров (фагоцитарный показатель, содержание лизоцима и sIgA) выявило дисбаланс иммунной защиты и нарушение местных защитных механизмов, что при прогрессировании иммунодефицита может привести к неконтролируемому росту условно-патогенной и патогенной микрофлоры (Safarov M. et al., 2014; Obidny K. Yu., Bolotnaya V.N., Pogorely V.V., 2020). В похожих исследованиях получены дополнительные данные о различной степени обсемененности десневой борозды. Авторы акцентируют внимание на выявлении Candida albicans до лечения и развитие выраженных воспалительных изменений в пародонте после применения традиционной металлокерамики. Наилучшие результаты в отношении микрофлоры десневой

борозды достигнуты при использовании несъемных конструкций из диоксида циркония, изготовленных по CAD/CAM-технологии (Tamrakar A.K. et al., 2020). У этих пациентов зафиксировано статистически достоверное снижение количества Streptococcus haemolyticus, Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium spp., Prevotella intermedia и Corynebacterium anaerobium через 12 месяцев после лечения (Рисунок 1).

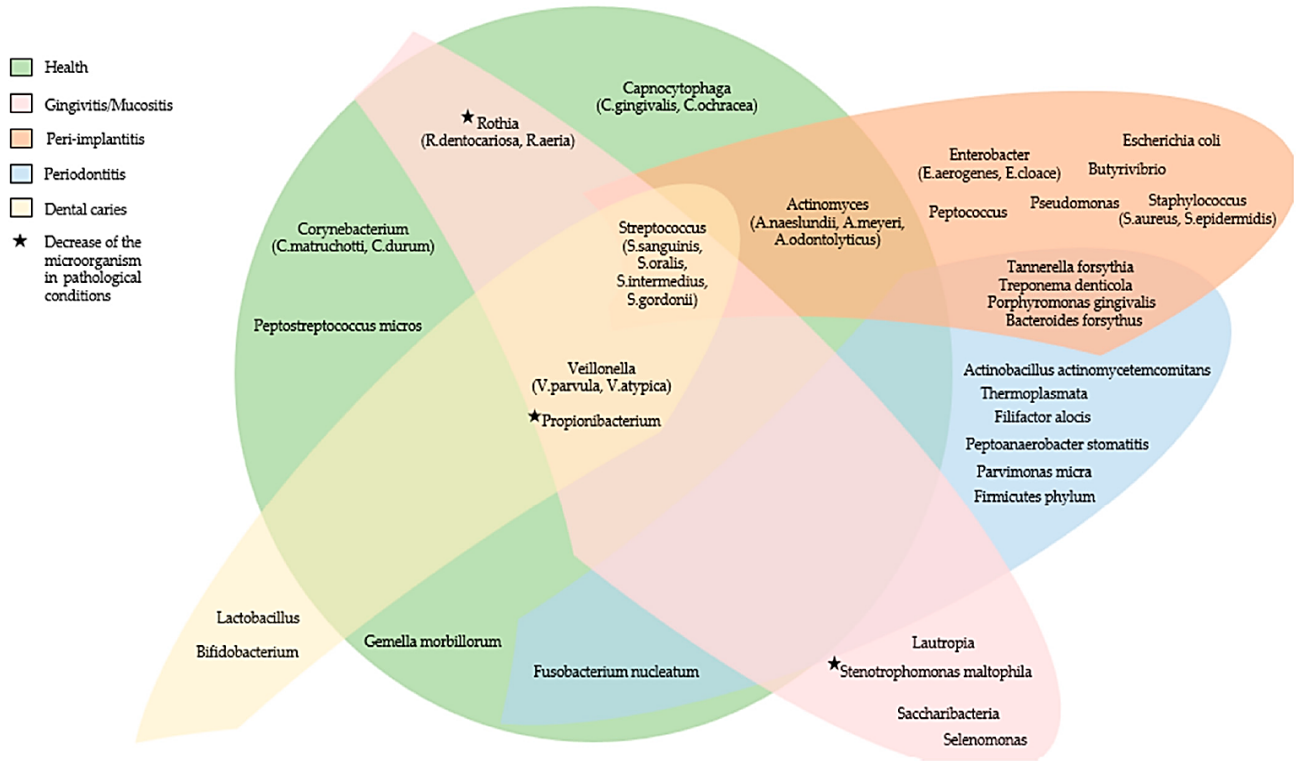


Рисунок 1 – Основные микроорганизмы, обнаруженные в микробиоме полости рта у лиц с несъемными зубными протезами или имплантатами в здоровых условиях, и основные микроорганизмы, количество которых увеличивается при патологических состояниях, связанных с несъемными зубными протезами (D'Ambrosio F. et al., 2023)

Тем не менее, даже установленные изменения микробиоты ротовой полости сами по себе не всегда приводили к развитию клинически выраженных процессов, даже в отдаленной перспективе, поэтому в научном поиске все большее внимание стало уделяться поиску достоверных биохимических и иммунологических маркеров, которые будут характеризовать взаимодействие макроорганизма с привнесенным с терапевтической целью инородным телом – стоматологической

ортопедической конструкцией. Высказывается предположение, что высокие показатели индекса видимого налета, наблюдаемые у пациентов с патологией пародонта, могли быть результатом, а не причиной присутствия более высоких уровней интерлейкина-1β и других цитокинов, вследствие того, что само наличие в тканях измененной воспалительной среды способствует росту бактериальных биопленок некоторых видов бактерий, возможно, замыкая патологический круг. Passariello C. et al. (2012) и Aggarwal P., Goyel V., Mathur (2022) изучали содержание интерлейкина-1β в детской возрастной группе и установили, что по сравнению с группой со здоровыми зубами, в ротовой жидкости детей, имеющих коронки из нержавеющей стали, отмечалось более высокое содержание интерлейкина-1β и более низкое – при установке коронок из циркония (Passariello C. et al., 2012; Aggarwal P. et al., 2022). В последнее время все больше внимания уделяется матриксным металлопротеиназам как маркерам дифференциации наличия воспаления в полости рта, и особенно матриксной металлопротеиназе-8 (коллагеназа-2/нейтрофильная коллагеназа). Фермент в этом качестве оказался более успешным в выявлении субклинического периодонтита у подростков, чем традиционное кровотечение при зондировании (Umeizudike K.M. et al., 2022). В то же время есть сведения, что при краткосрочном наблюдении многие серологические показатели не демонстрируют ранних изменений. Так, Ariaans K. et al. (2016), Ercoli C., Caton J.G. (2018) изучали содержание интерлейкина-1β, антагониста рецептора интерлейкина-1, и матриксной металлопротеиназы-8 в десневой жидкости зубов, восстановленных несъемными протезами, и сравнивали полученные результаты с таковыми у контрольных зубов без реставраций. Авторы пришли к заключению, что материалы, применяемые при стоматологическом протезировании (диоксид циркония и дисиликат лития), не вызывают заметной воспалительной реакции в течение 10-дневного наблюдения (Ercoli C., Caton J.G., 2018). В то же время, Chang et al. (2014) установили, что уровни гликопротеина-39 хряща человека, резистина, активности АсАТ и щелочной фосфатазы в десневой жидкости достоверно были повышенными через год

после установки единичных коронок премоляров в сравнении с показателями этих же пациентов до ортопедического вмешательства (Chang K.C. et al., 2014). Гликопротеин-39 рассматривался в этом исследовании как один из относительно новых маркеров воспаления, который вырабатывается нейтрофилами, макрофагами и хондроцитами. Нейтрофилы обладают способностью его накапливать и высвобождать экзоцитозом. Резистин в этом исследовании был выбран как провоспалительный медиатор и, по некоторым данным – как ключевой маркер воспалительных заболеваний (Rode P.A. et al., 2019; Pirayesh A. et al., 2020). АсАТ и ЩФ описываются как функциональные ферменты остеобластов, которые могут выступить ранними индикаторами пародонтита (Nomura Y., Tamaki Y., Tanaka T., 2006; Zhang L., Tao Z., Wang X., 2022).

По данным Shang L.J. et al. (2014), несъемные зубные протезы достоверно увеличивали содержание в десневой жидкости количества ФНО-α, интерлейкина-6, интерлейкина-1β, клинически приводили к увеличению индекса кровоточивости и глубины зондирования (Shang L.J., Wu Y., Xu Y.J., 2014). Таким образом, маркеры воспаления, обнаруживаемые у пациентов с патологическими изменениями в ротовой полости при применении ортопедического пособия, являются многообещающими биологическими индикаторами, указывающими на возможности прогнозирования, ранней диагностики и внедрения персонализированной пародонтальной терапии, что имеет решающее значение для хорошей оценки результата лечения, как пациентом, так и клиницистом (Dragomir L.P. et. al., 2023).

Суммируя некоторые механизмы воздействия конструкционных стоматологических материалов (Рисунок 2), Аларкон-Санчес М.А. с соавт. (2024) выделяют следующие патогенетические этапы и особенности. Наличие металлического сплава (Ni-Cr) в протезной реставрации способствует накоплению большего количества бактерий. В свою очередь, факторы вирулентности, пародонтопатогенных бактерий и их липополисахариды взаимодействуют со специфическими рецепторами PRR кератиноцитов

соединительного эпителия, способствуя высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и IL-1β, которые действуют на фибробласты и лейкоциты десны, увеличивая экспрессию матричных металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, а также активатора рецептора ядерного фактора, который стимулирует остеокластогенез, и хемокинов, таких как CX3CL1, который является мощным хемоаттрактантом, привлекающим больше иммунных клеток, способствуя порочному кругу, ускоряющему развитие заболевания (Аларкон-Санчес М.А. и др., 2024).

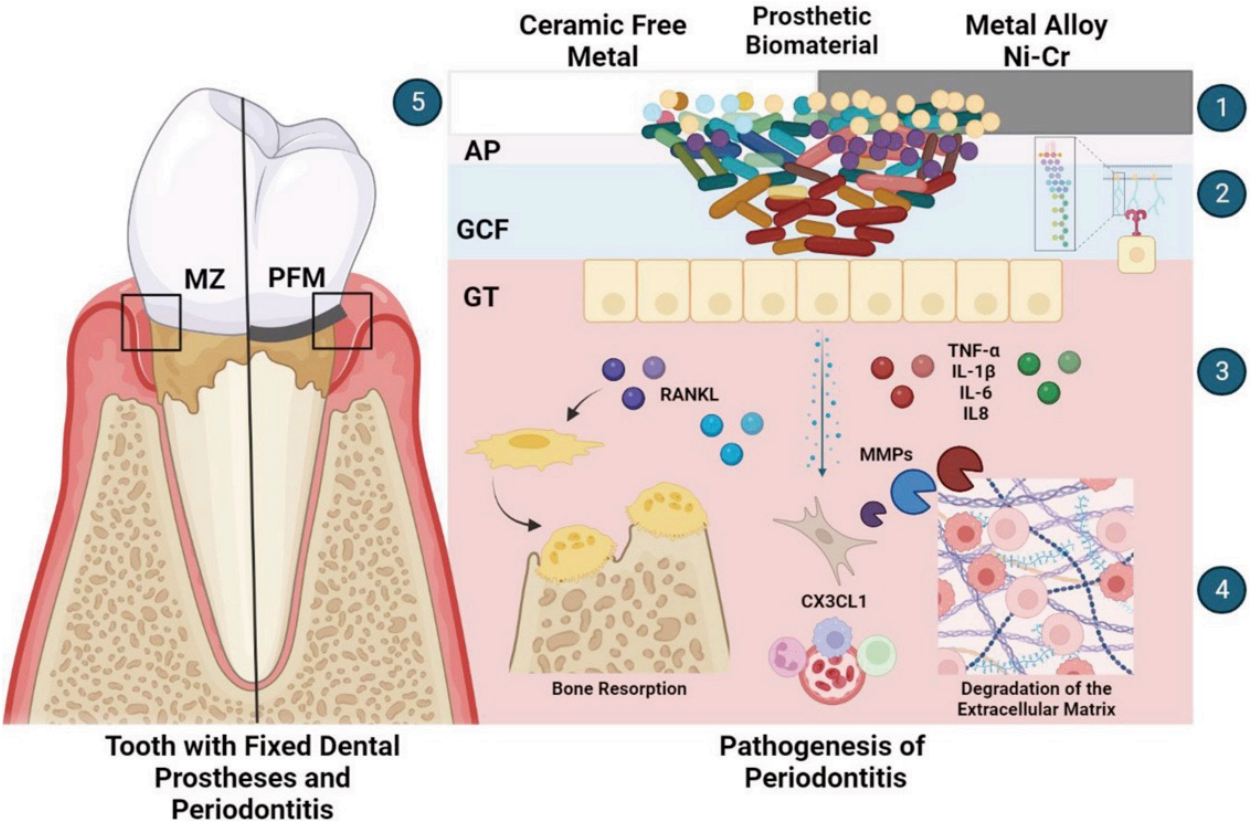


Рисунок 2 – Влияние различных протезных биоматериалов на пародонт (Аларкон-Санчес М.А., 2024; www.biorender.com)
Условные обозначеия: MZ: монолитный диоксид циркония; PFM: металлокерамика; Ni-Cr: никель-хромовый сплав; GT: десневая ткань; GCF: десневая жидкость; AP: приобретенная пленка; LPS: липополисахариды; PRR: рецептор распознавания; RANKL: лиганд активатора рецептора ядерного фактора; TNF-α: фактор некроза опухоли; IL-1β: интерлейкин 1 бета; CX3CL1: фракталкин; IL-6: интерлейкин 6; IL-8: интерлейкин 8; MMPs: матриксные металлопротеиназы

Безметалловые керамические биоматериалы, такие как монолитный диоксид циркония, также могут усугублять состояние пародонта, но в более

мягкой форме, поскольку они имеют лучшее краевое и внутреннее прилегание и имеют меньше неровностей на своей поверхности, что значительно снижает риск образования биопленки (Abdelaziz A.A. et. al., 2025; Leiva-Sabadini C. et. al., 2025).

Таким образом, обзор данных литературы по проблемам стоматологического протезирования свидетельствует о воздействии множества факторов на его благоприятный исход. Одной из актуальных задач современной ортопедической стоматологии является проблема взаимоотношения тканей и органов полости рта с конструкционным материалом. В связи с постоянным увеличением в последние годы распространенности аллергических заболеваний вообще и реакций гиперчувствительности к различным материалам, в частности, можно предположить увеличение популяции пациентов с непереносимостью конструкционных стоматологических материалов. Это обусловливает необходимость исследований, направленных на разработку персонализированных подходов к выбору методов и средств ортопедического лечения. Не менее важными факторами использования металлов при стоматологическом протезировании являются доступность и простота изготовления протезов. Современные исследователи пытаются установить факторы риска ортопедического вмешательства, принимая во внимание особенности реципиента. Значительная масса публикаций направлена на исследование микробиоты полости рта как потенциальный источник образования биопленок и изменений в тканях периодонта. Тем не менее, в литературных данных дискутируется вопрос о последовательности воспалительных и микробиологических сдвигов в полости рта при ортопедическом стоматологическом протезировании и выносится предположение о первичности иммунологических отклонений. Вместе с тем, исследования отклонений в биологических жидкостях ротовой полости под действием различных конструкционных материалов представлены пока лишь отдельными публикациями. Поиск потенциальных биомаркеров в ротовой

жидкости, отражающих индивидуальную реакцию макроорганизма на присутствие стоматологического конструкционного материала, позволил бы предиктивно осуществлять его подбор и повысить частоту успешного лечения.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

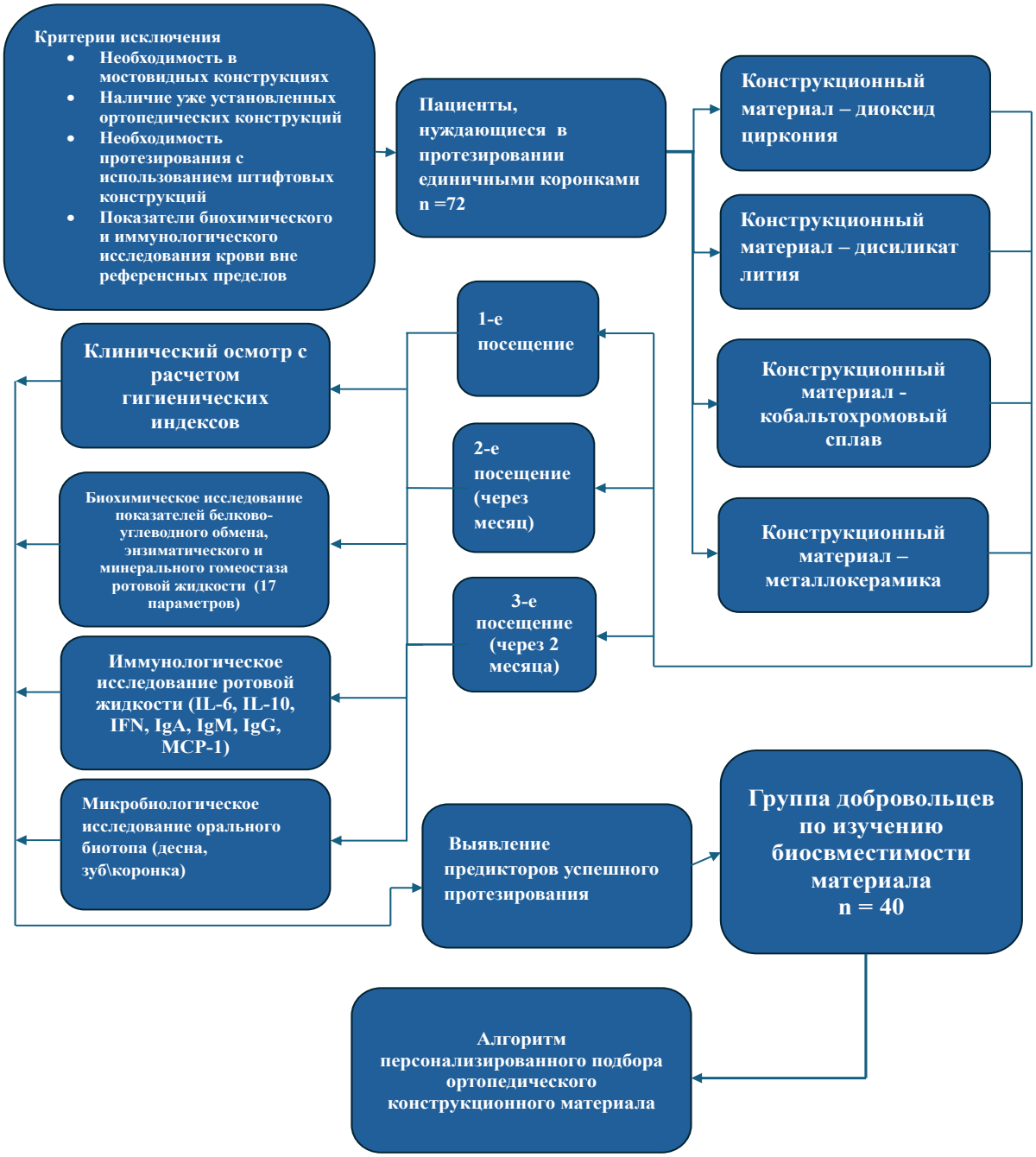


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2. Характеристика обследованного контингента

Диссертационное исследование проводилось в 2022-2026 гг. на базе кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ГБУЗ СО ССП №3, кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, КДЛ Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

За время проведения исследования при непосредственном участии автора была оказана стоматологическая терапевтическая помощь 2223 пациентам, в том числе 235 – по ортопедическому профилю. Из этих лиц для решения поставленных цели и задач исследования были сформированы четыре группы из 72 пациентов, нуждающихся в несъемном ортопедическом стоматологическом протезировании, среди которых мужчин – 31,9%, женщин – 68,1%. Средний возраст составил 38±2,3 лет (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы			
	25-30	31-40	41-50	Всего
Мужчины	15	6	2	23
Женщины	25	13	11	49
Всего	40	19	13	72

Критерии включения в исследование: лица, нуждающиеся в протезировании одиночными коронками; удовлетворительное общесоматическое здоровье.

Критерии невключения в исследование: пациенты, нуждающиеся в протезировании мостовидными конструкциями; пациенты с наличием уже установленных ортопедических конструкций; пациенты, нуждающиеся в протезировании с использованием штифтовых конструкций; отклонения референтных пределов биохимических и иммунологических показателей крови пациентов при первичном обращении.

Всем пациентам проводилось протезирование жевательных групп зубов моляров и премоляров одиночными коронками с применением

конструкционных материалов, участвующих в исследовании (диоксид циркония, дисиликат лития, кобальтохромовый сплав, металлокерамические конструкции) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по виду конструкционного материала

Количество пациентов	Наименование конструкционного материала			
	Дисиликат лития	Диоксид циркония	Кобальто-хромовый сплав	Металлокерамические конструкции
72	18	17	19	18
%	25	24	26	25

Для обеспечения возможности выявления отсроченных индивидуальных реакций тканей пародонта на конкретный конструкционный материал и объективизации оценки реакции на него при длительной экспозиции в реальных условиях полости рта использовался конструкционный образец из исследуемых материалов (подана заявка на полезную модель №2026109313 от 01.04.2026). Исследование проводилось на 40 добровольцах с нормальным стоматологическим статусом. Пациенты были разделены на 4 группы по 10 человек в зависимости от используемого стоматологического конструкционного материала (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение добровольцев по полу и возрасту

Пол	Возрастные группы			
	18-25	25-30	30-35	Всего
Мужчины	8	5	3	16
Женщины	12	7	5	24
Всего	20	12	8	40

Критерии включения в исследование добровольцев: лица с нормальным соматическим и стоматологическим статусом.

Критерии невключения в исследование: пациенты, нуждающиеся в стоматологическом лечении; пациенты с наличием уже установленных

ортопедических конструкций; отклонения референтных пределов биохимических и иммунологических показателей крови пациентов при первичном обращении.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации врачей «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. У всех пациентов было получено Информированное согласие на использование данных обследования в научных целях. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете.

2.3. Клинические методы обследования

Комплексное обследование проводилось трехкратно: на момент обращения пациента и через один и три месяца после установки ортопедической конструкции.

Обследование включало:

- Выяснение жалоб пациента на чувство дискомфорта, затрудненность пережевывания пищи, эстетический дефект, забивание пищи между зубами, травмирование остатком зуба слизистой оболочки полости рта.
- Осмотр полости рта по схеме: осмотр преддверия полости рта, зубных рядов; определение вида прикуса; состояние имеющихся зубов; исследование тканей пародонта; обследовалось разрушение тканей отдельных зубов с выяснением причин.
- Сбор анамнеза заболевания: острое или постепенное начало, эффективность ранее проводимого лечения.
- Сбор анамнеза жизни: наличие заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта.
- Индексная оценка состояния полости рта.

В клинических исследованиях для характеристики состояния гигиены

полости рта и пародонтального комплекса прилегающих тканей были использованы следующие индексы:

1. Индекс ИГР-У. Для определения ИГР-У обследуют 6 зубов:

- 16,26,11,31 – вестибулярные поверхности;
- 36, 46 – язычные поверхности.

Оценку производят следующим образом:

- 0 – отсутствие зубного налета, камня;
- 1 – налет покрывает треть поверхности зуба, зубной камень локализуется над деснами;
- 2 – налет поражает до 2/3 зуба, отмечается поддесневой камень;
- 3 – налет покрывает более 2/3 поверхности, поддесневой камень поражает шейки зубов.

Расчет индекса производится путем суммы оценки налета и зубного камня, затем делением на 6. Индекс менее 0,6 говорит о хорошем качестве гигиены, от 0,7 до 1,6 – удовлетворительном, от 1,7 до 2,5 – неудовлетворительном и более 2,6 – плохом.

2. Индекс Федорова-Володкиной.

Индекс гигиены по Федорову-Володкиной предусматривает определение уровня загрязненности зубов налетом. Диагностика предполагает высушивание эмали и нанесение раствора с калием и йодом (раствор Шиллера-Писарева) на внешнюю поверхность шести нижних фронтальных зубов 321 123. Индекс определяется интенсивностью окрашивания:

- 1 балл – окрашивание отсутствует;
- 2 балла – окрашена четверть поверхности коронки;
- 3 балла – окрашивание половины поверхности;
- 4 балла – окрашивание ¾ поверхности;
- 5 баллов – окрашивание всей поверхности коронки.

Индекс высчитывается путем суммы индексов каждого окрашенного зуба, поделенной на 6. Итоговый результат определяет качество гигиены:

- 1,1–1,5 – высокое;

- 1,6–2 – удовлетворительное;
- 2,1–2,5 – неудовлетворительное;
- 2,6–3,4 – низкое;
- менее 3,5 – очень низкое.

3. Индекс Силнес-Лоу.

Индекс не предполагает нанесения окрашивающих растворов. Врач-стоматолог проводит осмотр полости рта, оценивая количество и толщину налета визуально, а также с помощью зонда. Согласно индексу Силнес-Лоу, врач ставит оценку следующим образом:

- 0 – налета нет;
- 1 – тонкий слой зубных отложений, который определяется использованием зонда;
- 2 – внешне заметные отложения;
- 3 – зубной налет покрывает коронку.

Данный индекс использовался нами на одном зубе, который был определен, как нуждающийся в протезировании.

4. Индекс ИРОПЗ.

Вычисление ИРОПЗ = Площадь «полость/пломба» / Площадь жевательной поверхности

Интерпретация:

- При показателях ИРОПЗ 0,2 – 0,4 применяется метод пломбирования. После окончания эндодонтического лечения возможна постановка временной пломбы (повязки), если невозможно поставить постоянную пломбу в первое посещение, или для предотвращения возможных осложнений. Постоянное пломбирование проводят в одно посещение.
- При ИРОПЗ>0,4 показано изготовление вкладок из металлов, из керамики или из композитных материалов.
- При ИРОПЗ>0,6 показано изготовление искусственных коронок.
- При ИРОПЗ>0,8 показано применение штифтовых конструкций с последующим изготовлением коронок.

2.4. Устройство для персонализированной оценки биосовместимости стоматологических конструкционных материалов

Для персонализированной оценки биосовместимости стоматологических конструкционных материалов выполнено устройство из конструкционного стоматологического материала, имеющего форму плоского диска диаметром от 3,0±0,05 мм и толщиной от 1,0±0,03 мм. При этом периферийные края диска выполнены скругленными, внешняя поверхность отполирована, а внутренняя поверхность выполнена плоской и адаптирована для адгезивной фиксации на эмаль зуба. Форма диска и диаметр позволяют разместить устройство на вестибулярной (щечной) поверхности стандартного моляра с отступом от десневого края и окклюзионной поверхности. Это обеспечивает стабильную фиксацию вне зон жевательной нагрузки и исключает контакт с десневой жидкостью. Толщина обеспечивает необходимую конструктивную прочность устройства, особенно при изготовлении из хрупких материалов (керамика, диоксид циркония), предотвращая его растрескивание в процессе фиксации и эксплуатации. Устройство не выступает чрезмерно в преддверие полости рта, что исключает натирание слизистой оболочки щеки. Полированная внешняя поверхность снижает поверхностную энергию и шероховатость для минимизации накопления зубного налета. Плоская адаптированная внутренняя поверхность обеспечивает максимальную площадь контакта с эмалью зуба для адгезивной фиксации.

При этом образец изготавливается с качеством полировки поверхности, соответствующим требованиям к постоянным ортопедическим конструкциям ($Ra<0,2$ мкм), чтобы исключить влияние шероховатости на образование зубного налета (индекс PFRI). Фиксация проводится на адгезивный цемент двойного отверждения с предварительной щадящей подготовкой эмали (протравливание ортофосфорной кислотой 37% в течение 15-30 секунд, нанесение бонда), что обеспечивает герметичность и ретенцию на срок не менее 3 месяцев. Образец фиксируют вне эстетически значимой области, а

именно, на нефункционирующей щечной поверхности верхних и нижних шестых жевательных зубов пациента, сроком от одного до трех месяцев (в случае отсутствия симптомов непереносимости).

2.5. Определение биохимических параметров ротовой жидкости

Исследования проводились на базе Клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Материалом для исследования служила ротовая жидкость, собранная обследуемыми самостоятельно путём сплевывания в одноразовый пластиковый контейнер. Перед сдачей ротовой жидкости все участники получили памятки с правилами ее сбора, согласно которым накануне исключались физические и эмоциональные нагрузки, курение, а сбор слюны осуществлялся утром натощак после полоскания ротовой полости тёплой водой (Гильмиярова Ф.Н. и др, 2006).

Параметры биохимического анализа ротовой жидкости определяли с помощью автоматического биохимического анализатора «Cobas Integra 400+» фирмы «Roch Diagnostics» (Япония) и набора реактивов фирмы «Roch Diagnostics» (Швейцария). Контроль качества при выполнении исследований осуществляли с использованием контрольной сыворотки двух уровней «Precinorm», «Precipat» фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария) с построением контрольных карт и применением контрольных правил Вестгарда.

При определении параметров ротовой жидкости были применены следующие методы:

- содержание общего белка – биуретовым методом фотоколориметрически с образованием фиолетового окрашивания, прямо пропорционального содержанию общего белка в исследуемом растворе;
- содержание мочевины – диацетилмонооксимовым методом с учётом степени окрашивания исследуемого образца;

- определение мочевой кислоты – энзиматическим (уриказным) колориметрическим методом;
- содержание глюкозы – гексокиназная реакция;
- содержание натрия, калия, хлоридов – потенциометрическим методом с участием ионоселективных электродов;
- уровень фосфора – методом колориметрии с молибдатом аммония, в результате реакции с которым образовавшийся фосфомолибдат прямо пропорционален концентрации неорганического фосфата в исследуемой жидкости;
- содержание магния – колориметрическим методом, основанным на образовании окрашенных комплексов, специфичных для магния;
- уровень кальция – колориметрическим методом по конечной точке;
- активность аланинаминотрансферазы – энзиматическим кинетическим методом в процессе реакции трансаминирования:

АлАТ

1. L-аланин + α-кетоглутарат ⟷ пировиноградная кислота +L- глутамат

ЛДГ

2. пировиноградная кислота + НАДН + Н+ ⟷ лактат + НАД+

Скорость окисления НАДН в НАД прямо пропорциональна активности аланинаминотрансферазы;

- активность аспартатаминотрансферазы – энзиматическим кинетическим методом с участием следующих превращений:

АсАТ

1. L-аспартат + α- кетоглутарат ⟷ оксалоацетат + L- глутамат

малатдегидрогеназа

2. оксалоацетат + НАДН + Н+ ⟷ L- малат + НАД+

Скорость окисления НАДН в НАД прямо пропорциональна активности аспартатаминотрансферазы;

- Определение активности креатинфосфокиназы включает следующие реакции:

креатинфосфокиназа

1. Креатинфосфат + АДФ ⟶ креатин + АТФ

гексокиназа

2. АТФ + D-глюкоза ⟶ АДФ + глюкозо-6-фосфат

глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

3. Глюкозо-6-фосфат + НАДФ+ ⟶ D-6-фосфоглюконат + НАДФН + Н

Скорость окисления НАДФН прямо пропорциональна активности креатинфосфокиназы (при длине волны 340 нм);

- Активность гамма-глутамилтранспептидазы – кинетическим методом в процессе реакции трансаминирования L-гамма-глутамилового остатка;
- Активность щелочной фосфатазы – с помощью унифицированного метода по гидролизу n-нитрофенилфосфата с образованием окрашенного продукта реакции – n-нитрофенола, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна активности фермента;
- В основе определения активности лактатдегидрогеназы лежит следующий принцип: лактатдегидрогеназа катализирует окисление L-лактата в пируват, в результате чего НАД+ восстанавливается до НАДН, при этом скорость образования НАДН прямо пропорциональна активности ЛДГ (при длине волны 340 нм).

лактатдегидрогеназа

L-лактат + НАД+ ⟶ Пируват + НАДН + Н +

2.6. Методы иммунологического исследования

Исследования проводились на базе Клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ.

В ротовой жидкости всех обследованных методом иммуноферментного анализа определяли содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-

8), гамма-интерферона (гамма-ИНФ), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1).

Сущность иммуноферментного анализа (ИФА) заключается в специфическом взаимодействии антитела с антигеном с последующим присоединением к полученному комплексу конъюгата (антивидового иммуноглобулина, меченного ферментом). Фермент вызывает разложение хромогенного субстрата с образованием окрашенного продукта, который выявляется либо визуально, либо фотометрически. Схема твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа состоит из нескольких стадий.

Стадия 1. Специфические антигены пришиты к пластику лунок планшета. В лунку добавляется исследуемая сыворотка, и если в ней есть антитела (называемые первыми) к данным антигенам, то во время инкубации происходит взаимоузнавание, в результате которого образуется принципиально значимая связь антиген/антитело.

Стадия 2. После отмывки лунок от не связавшихся (а значит, неспецифичных) субстанций в каждую лунку добавляются так называемые вторые антитела. Они узнают человеческие антитела определенного типа (Ig A, M, G). К этим вторым антителам химически пришит активный фермент. Такое комплексное соединение называется конъюгат. Во время инкубации происходит взаимоузнавание первых и вторых антител, в результате чего в лунке образуется структура типа «сэндвич».

Стадия 3. После отмывки несвязавшегося конъюгата в лунку добавляется бесцветный субстрат, на который действует фермент. В результате субстрат превращается в окрашенный продукт. Количество окрашенного продукта измеряется на фотометре при определенной длине волны.

Таким образом, количество цветного продукта прямо пропорционально количеству фермента в лунке, а значит и количеству конъюгата, и, следовательно, количеству комплекса антиген-антитело, образующемуся на первой стадии ИФА. Измерение развившейся цветной реакции на третьей

стадии точно коррелирует с наличием специфических антител в анализируемой сыворотке.

Исследования проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США).

В качестве диагностических тест-систем использовали разработанные и внедренные в производство наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): «Интерлейкин-6-ИФА-Бест», «Интерлейкин-10-ИФА-Бест», «Гамма-Интерферон-ИФА-Бест», «МСР-1-ИФА-Бест».

2.7. Микробиологические методы исследования

Исследование осуществлялось на базе Клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ.

Для оценки микробиоты полости рта проводился сбор из десневой борозды и с поверхности зуба непосредственно до установки ортопедической конструкции и после проведения ортопедического лечения с установкой конструкции на временный цемент. Повторное взятие биоматериала для микробиологического исследования из десневой борозды производилось через один месяц после установки ортопедической конструкции. Кроме того, согласно разработанному патенту (патент РФ № 2814756 C1) для дополнительного микробиологического тестирования извлекалась ортопедическая конструкция из полости рта с погружением ее в 4 мл жидкой питательной тиогликолевой среды с добавлением в среду дорназы альфа в количестве 1 мл, и последующим вортексированием в течение 5 минут.

Для микробиологических исследований, поступивших в лабораторию биологических образцов, использовался метод секторных посевов на следующие плотные питательные среды: универсальная хромогенная среда (BioRad, США), 5% кровяной агар с бараньей кровью (HiMedia, Индия). Для культивирования дрожжеподобных и мицелиальных грибов применялся посев «в три точки» на агар Сабуро (HiMedia, Индия).

Все посевы инкубировались в течение 48 часов при аэробных условиях в термостате при температуре 37ºС.

Идентификация выросших колоний проводилась с помощью метода MALDI-ToF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight) масс-спектрометрии на приборе «Microflex LT» (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Все типы выросших колоний наносились на мишень прибора с последующим покрытием матрицей, в качестве которой использовалась α-циано-4-гидроксикоричная кислота. Далее мишень помещалась в прибор, где бактериальные клетки подвергались многократному воздействию лазерных импульсов, что приводило к высвобождению ионизации рибосомальных белков микроорганизмов, которые попадали во времяпролетный анализатор и двигались к детектору. Время пролета частиц оценивалось с помощью программного обеспечения прибора, которое преобразовывало полученную информацию в спектр молекулярных масс (масс-спектр), соответствующий отношению массы и заряда частиц в диапазоне от 2 000 Да до 20 000 Да. Масс-спектры, полученные при идентификации микроорганизмов, сравнивались с библиотекой, представляющей собой базу данных с референсными спектрами, и на основании сходства белков и их массы происходила видовая идентификация микроорганизма. Одномоментно проводилась оценка достоверности идентификации с применением программного обеспечения MALDI Biotyper RTC методом определения коэффициента совпадения (Score): если полученный Score соответствует диапазону от 0,000 до 1,699, результат идентификации рассматривается как низкодостоверный; Score от 1,700 до 1,999 свидетельствует о высокодостоверной идентификации до рода; результат Score от 2,000 до 2,999 рассматривается как высокодостоверная идентификация до вида.

Идентификация мицелиальных грибов дополнительно проводилась по макро- и микроморфологическим признакам. При изучении макроморфологии выросших культур оценивались скорость роста, структура, цвет колонии и наличие на ее поверхности экссудата. Для изучения микроморфологических

структур грибов применялся микроскопический метод. Для его проведения приготавливался препарат методом «раздавленная капля»: на предметное стекло наносили каплю жидкости, приготовленную из равных частей глицерина, этилового спирта и дистиллированной воды, в которую помещался кусочек колонии гриба, вырезанный скальпелем; далее препарат накрывался покровным стеклом и проводилась микроскопия при увеличении 100× и 400×. Дополнительно приготовленные препараты изучались методом люминесцентной микроскопии, путем добавления в них калькофлюора белого. Клеточные стенки грибов содержат полисахариды (хитин, целлюлоза), с которыми связывается краситель, что впоследствии проявляется свечением при микроскопии с использованием светофильтров.

2.8. Методы статистической обработки

Статистический анализ данных проводили с помощью программы MedCalc версия 9,0 и программы SPSS 21.

На первом этапе статистического анализа данных мы изучили форму распределения исследуемых показателей крови обследованных лиц. Для этого мы пользовались графическим методом (визуальная оценка гистограмм распределения), оценивали показатели скошенности и крутизны, отражающие асимметрию распределения, тесты на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро-Уилки, показатели асимметрии и эксцесса. Для многих показателей при этом выявлены значительные отклонения от нормальности.

В результате проведенных исследований полученные данные были упорядочены и систематизированы в относительно однородные группы по некоторым признакам. Были использованы статистические характеристики, такие как средняя арифметическая (M), стандартная ошибка средней арифметической (m), медиана (Me), квартили (Q1 – Q3), max, min, 95% интервал. Среднее значение – информативная мера «центрального положения»

наблюдаемой переменной, позволяющая сделать вывод относительно популяции в целом. Испльзование показателей в виде медианы и квартили обусловлено тем, что на среднюю арифметическую могут значительно влиять крайние члены ранжированного вариационного ряда, которые как раз являются наименее характерными для данной совокупности. Если данные не являются нормально распределенными, а измерения, в лучшем случае, содержат ранжированную информацию, то вычисление обычных описательных статистик (например, среднего, стандартного отклонения) не слишком информативно (Боровиков В., 2001; Реброва, 2002).

Различия между группами оценивали t-критерием Стьюдента и непараметрическим критерием Манна-Уитни соответственно распределению данных. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. При сравнении более трех групп использовали непараметрический статистический критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки взаимосвязей между разными показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена. Для переменных был проведен ROC-анализ с определением точки отсечения cut off и расчетом площади под кривой (AUC) при доверительной вероятности 95%.

Для выбора статистически значимых параметров для прогноза адекватности подбора стоматологического конструкционного материала был применен метод (алгоритм) «случайный лес», где из входного потока данных выбирается иерархия важности параметров и строятся аналитические зависимости на основе использования критерия x^2 Пирсона.

ГЛАВА III
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НЕСЪЕМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

3.1. Стоматологический статус пациентов при первичном обращении

Клиническая часть эксперимента проводилась на 72 пациентах без ранее установленных ортопедических конструкций, нуждающихся в протезировании одиночными коронками. Средний возраст пациентов составил 34±0,3 года, среди которых 23 мужчин и 49 женщин.

Пациенты предъявляли жалобы на:

- затрудненность пережевывания – 13%
- застревание пищи между зубами – 42%
- разрушение коронковой части зуба – 30%
- длительное пережевывание пищи – 8%
- эстетический дефект – 7%.

При первом посещении у пациентов собирали анамнез жизни с указанием социально-бытовых условий (удовлетворительные – 100%), наличием профессиональных вредностей, перенесенных ранее заболеваний и/или травм челюстно-лицевой области, сопутствующих заболеваний, наследственных заболеваний, вредных привычек. Кроме того, анализировались случаи длительного эмоционального напряжения, эндокринные нарушения, аллергические реакции, перенесенные ранее инфекционные и другие соматические заболевания. У обследуемых выясняли состояние гигиены полости рта (наличие или отсутствие гигиены полости рта 2 раза в день, профессиональная гигиена 2 раза в год).

Далее собирали анамнез заболевания: давность заболевания, возможные этиологические факторы, выявляли наличие или отсутствие иных заболеваний полости рта, напрямую не связанных с протезированием.

Затем проводился объективный осмотр пациентов, при котором оценивались:

- кожные покровы и телосложение;
- симметричность отделов лица;
- высота нижнего отдела лица;
- выраженность подбородочных и носогубных складок;
- состояние слизистой оболочки преддверия полости рта с указанием наличия или отсутствия гиперемии и отечности, описанием характера смыкания губ.

Завершался осмотр пальпацией жевательных и мимических мышц, височно-нижнечелюстного сустава, поднижнечелюстных лимфатических узлов.

Далее осуществляли осмотр полости рта: слизистой оболочки, языка, определение прикуса, зубных дуг и целостности зубных рядов, подвижности зубов по Энтину.

Проводилась оценка гигиенических индексов: индекс гигиены полости рта упрощенный (ИГР-У), Федорова-Володкиной, Силнес-Лоу в пределах одного (причинного) зуба и наличие кровоточивости.

Результаты гигиенических индексов при первичном обращении пациентов представлены на Рисунках 3, 4, 5.

Индекс ИГР-У позволяет определить наличие мягких и твердых зубных осложнений. Исследуются два верхних резца, два верхних моляра и два нижних моляра (Рисунок 4).

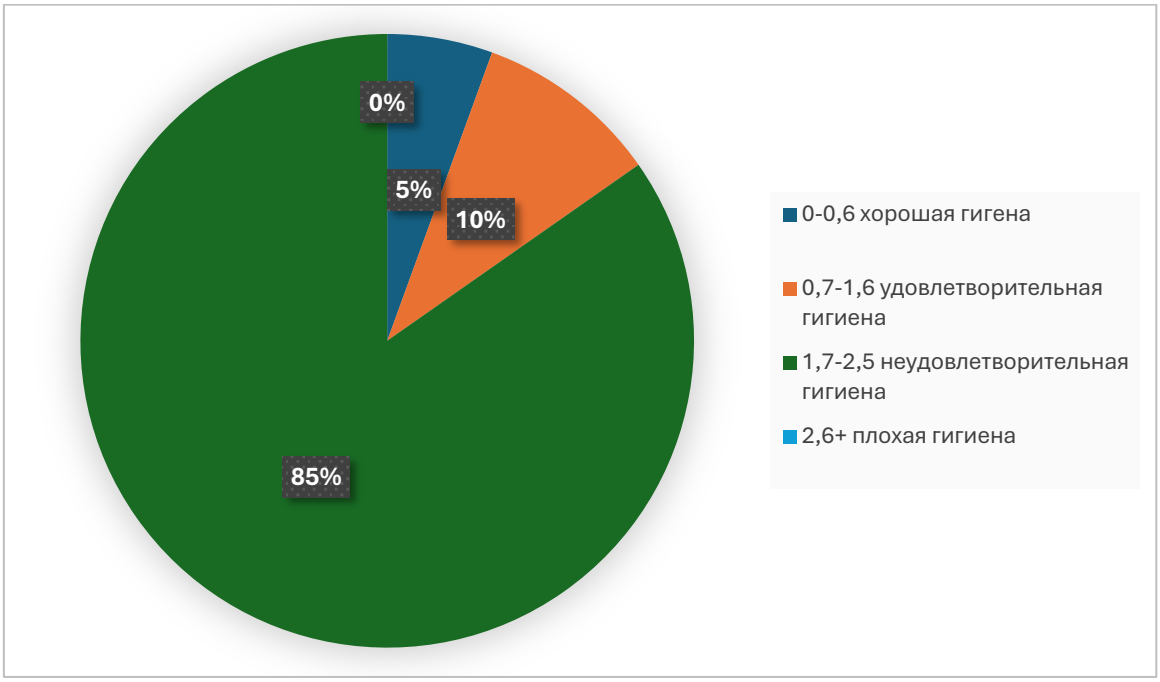


Рисунок 4 – Результаты определения индекса ИГР-У

У большинства пациентов (85%) состояние гигиены находится на неудовлетворительном уровне.

С помощью индекса Федорова-Володкиной определяется наличие интенсивности биопленки в полости рта. Индекс определяется для шести зубов нижней челюсти (от клыка до клыка) (Рисунок 5).

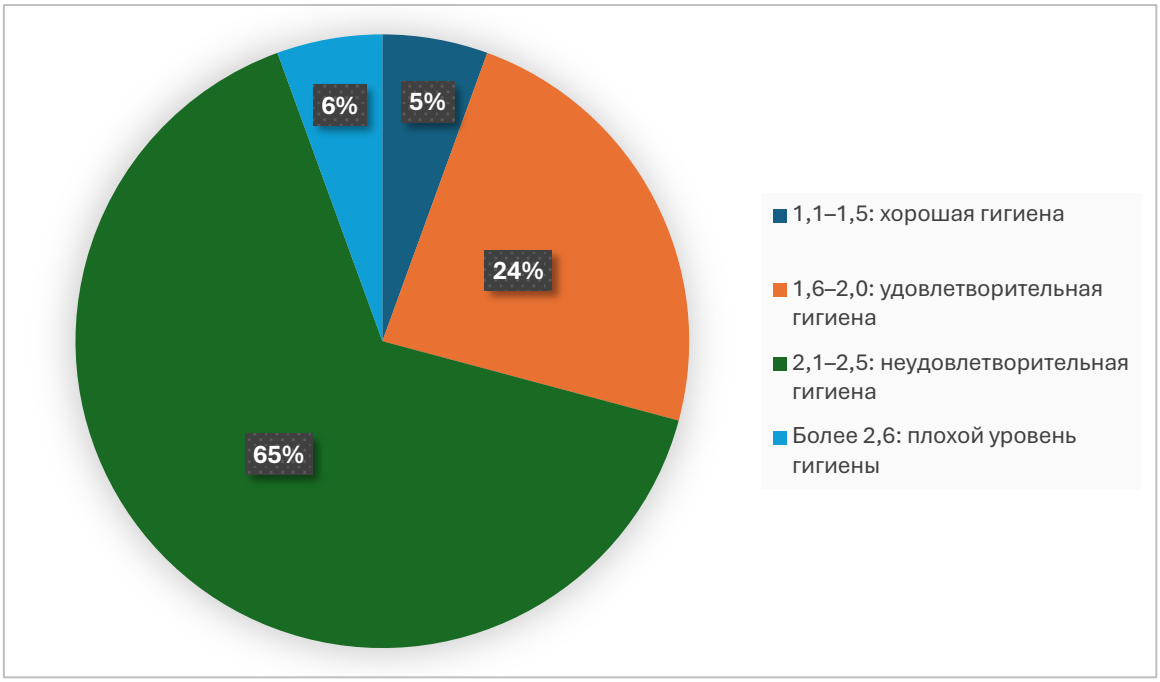


Рисунок 5 - Результаты определения индекса Федорова-Володкиной

Из полученных данных по индексу Федорова-Володкиной (Рисунок 4) также отмечается неудовлетворительный уровень гигиены полости рта у большинства пациентов (65%).

С помощью Индекса Силнес-Лоу определяли уровень гигиены на зубе, на котором планировалось проведение ортопедического лечения.

Из полученных данных индекса Силнес-Лоу обнаружено, что большинство пациентов имеют тонкий налет (59%) или заметные внешне отложения зубного камня на тех зубах (33%), на которых предполагается установка коронки (Рисунок 6).

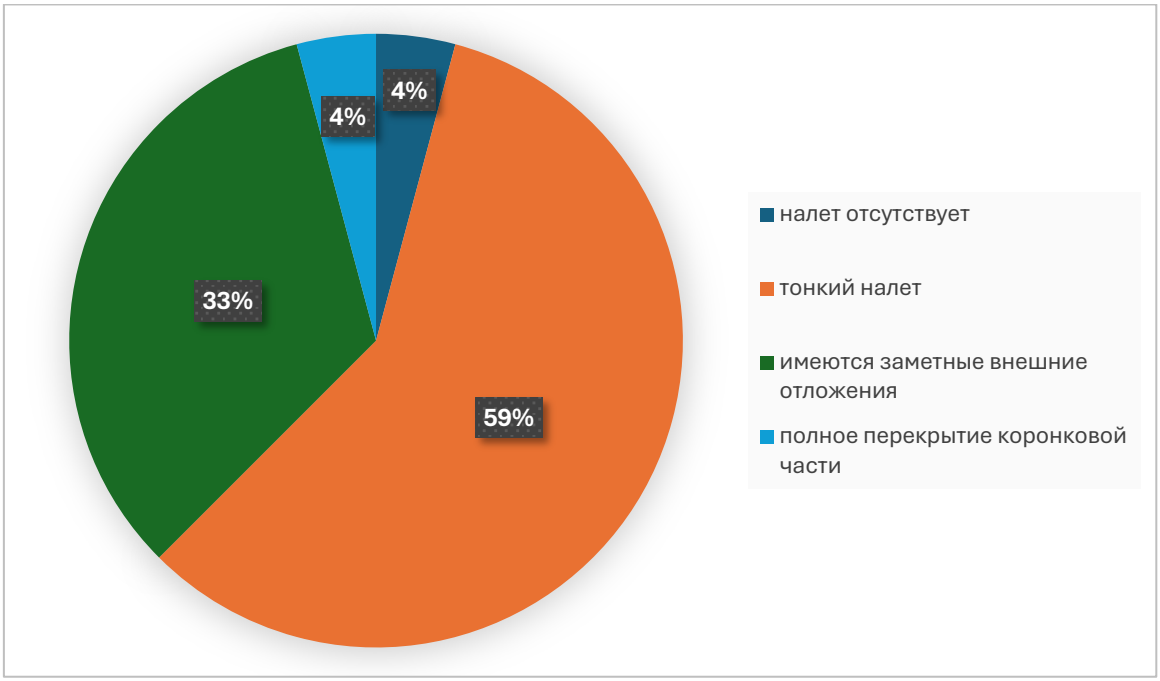


Рисунок 6 – Результаты определения индекса Силнес-Лоу

После оценки состояния полости рта переходили к осмотру необходимого к протезированию зуба. Выявлено разрушение коронковой части зуба более 0,5 по шкале ИПРОЗ, что свидетельствует о пятидесятипроцентном разрушении коронковой части зуба. Пациенты с подобным дефектом участвовали в клинической части исследования, так как для них показано лечение с помощью одиночных коронок. Следует отметить, что пациенты с индексом в диапазоне 0,4-0,7 также были взяты в клиническую группу. Далее происходило взятие образов ротовой жидкости в объеме 3-5 мл на биохимическое и иммунологическое исследование. Взятие биоматериала на

микробиологическое исследование проводилось с десневого края в виде мазка. Препарируемый фрагмент зуба толщиной 1-2 мм также направлялся на микробиологический анализ (Рисунки 7-11).

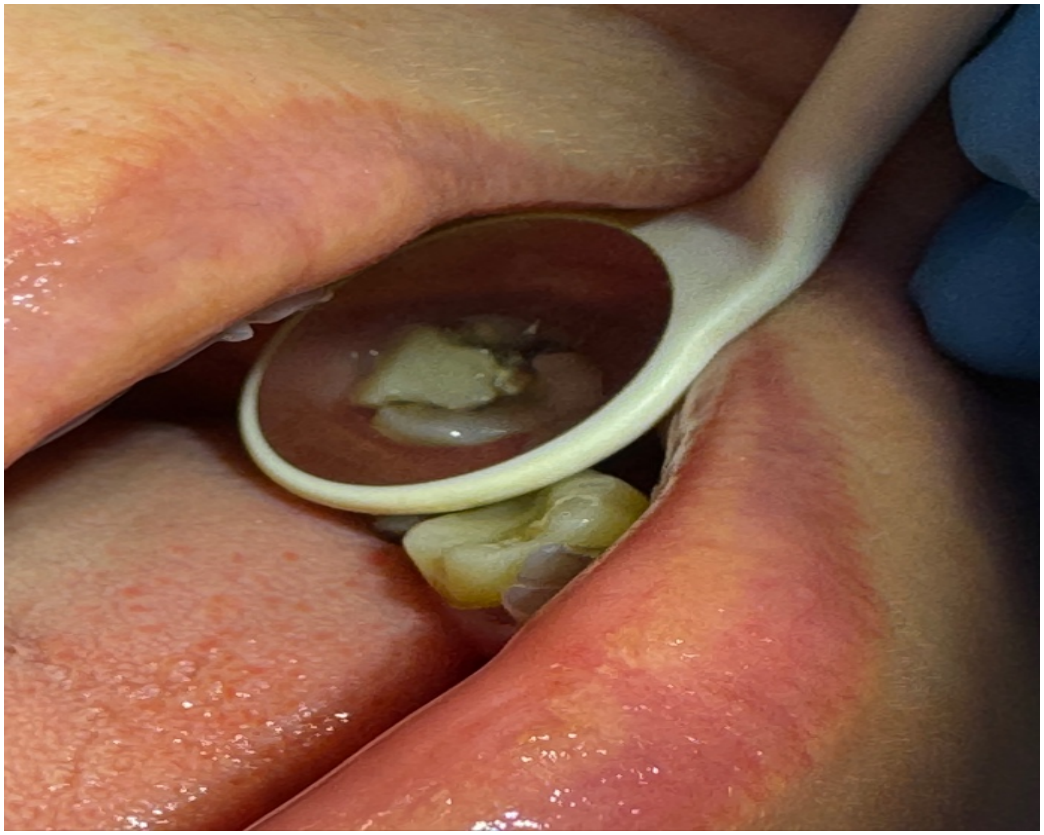


Рисунок 7 – Полость рта при первичном обращении пациента

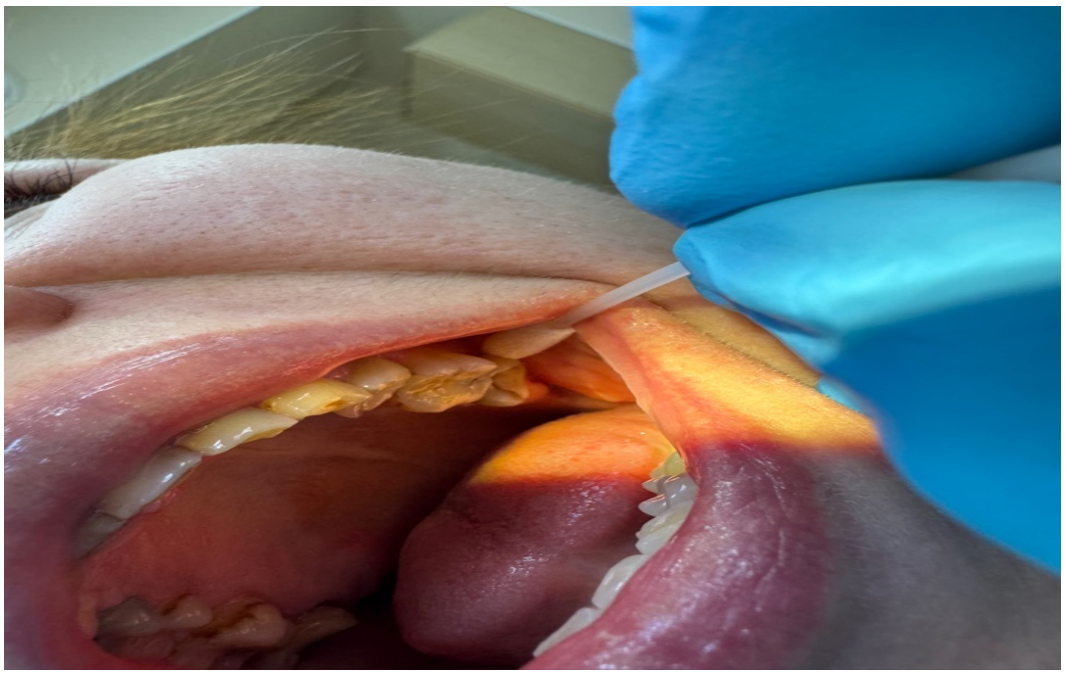


Рисунок 8 – Взятие мазка с зубо-десневой борозды на микробиологическое исследование



Рисунок 9 – Фрагмент зуба для микробиологического исследования

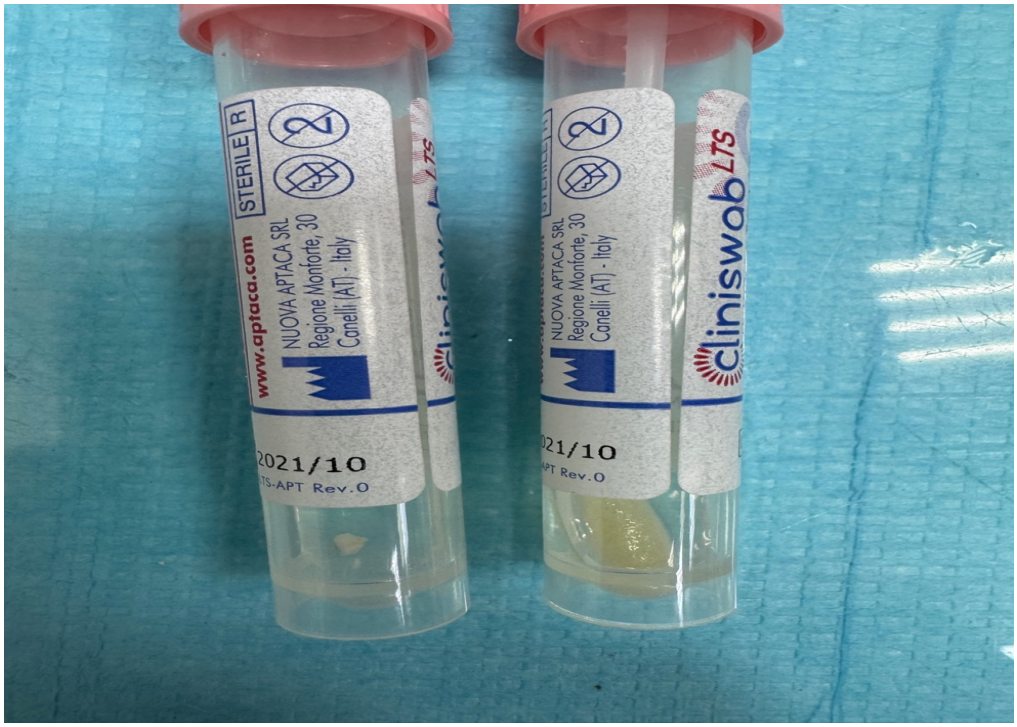


Рисунок 10 – Образец зуба и мазок с зубо-десневой борозды

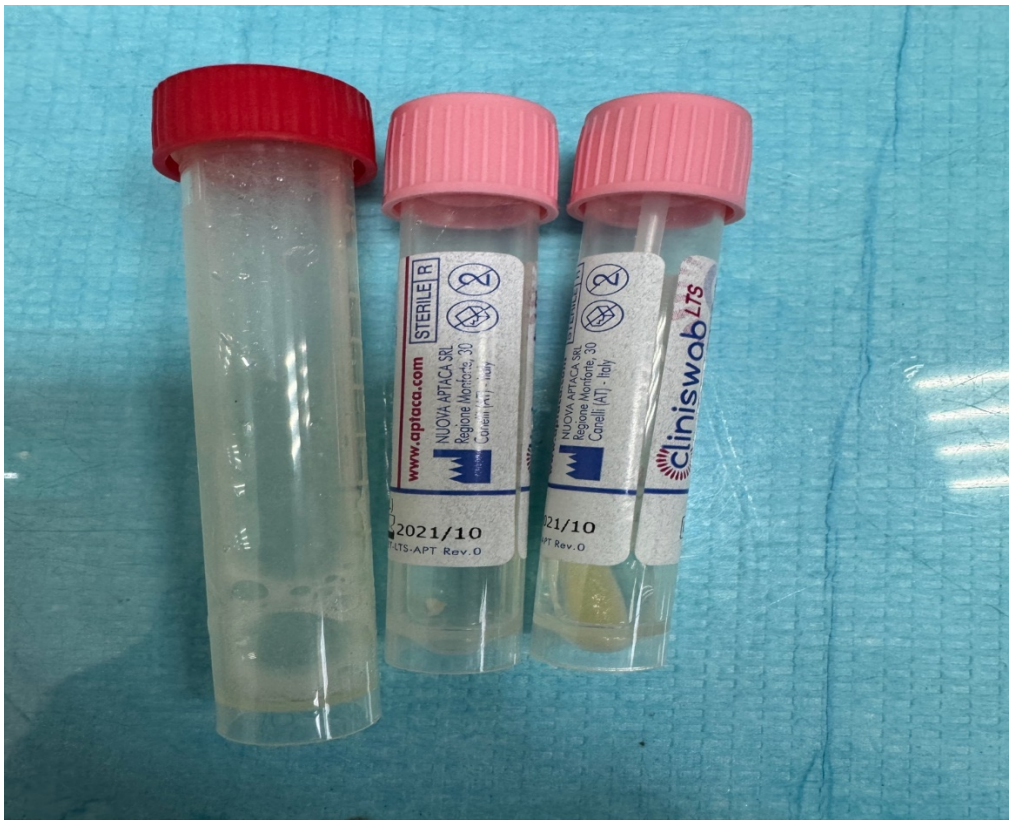


Рисунок 11 – Образец ротовой жидкости на биохимические и иммунологические исследования, мазок зубо-десневой борозды и фрагмент зуба на микробиологическое исследование

Далее осуществлялось санирование полости рта и проводилась процедура профессиональной гигиены.

На следующий день проводилось препарирование зуба под выбранный конструкционный материал (Рисунок 12).

У пациентов проводилось снятие оттисков и передача в лабораторию для изготовления моделей челюстей. Затем осуществлялась припасовка ортопедической конструкции и фиксация на временный цемент. Через один месяц назначалась повторная явка.

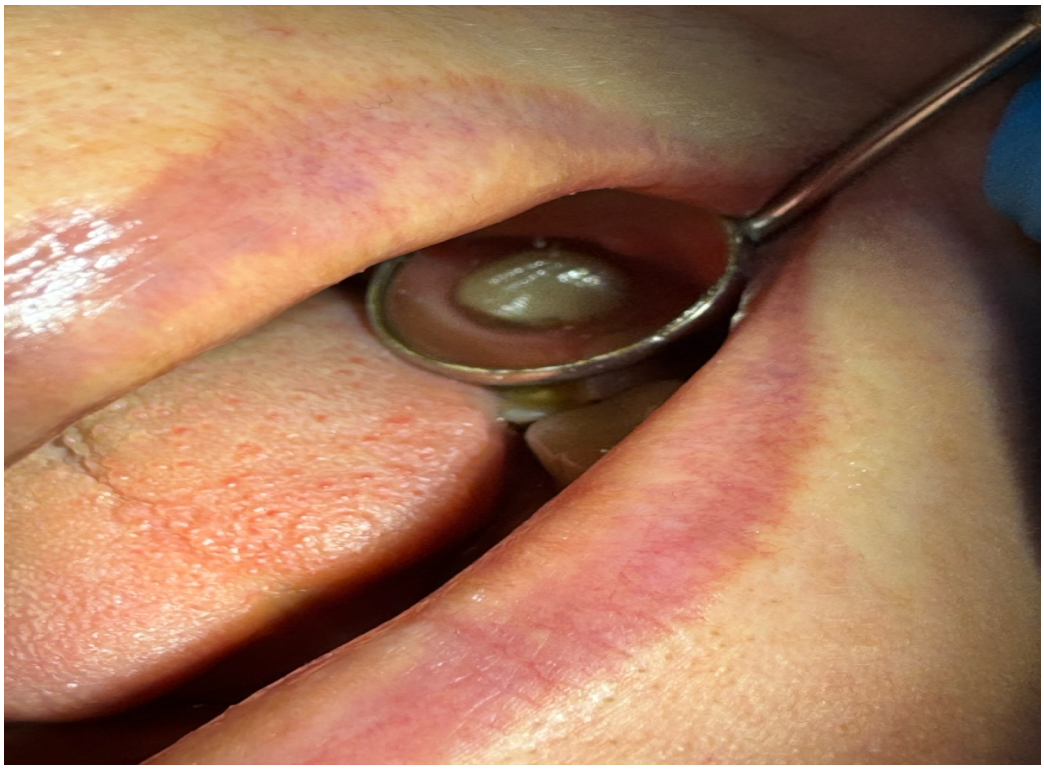


Рисунок 12 – Препарированный зуб

3.2. Гигиенические показатели пациентов через один месяц после установки ортопедической конструкции

При повторной явке проводилось определение индексов гигиены ИГР-У (Таблица 3), Федорова-Володкиной (Таблица 4), Силнес-Лоу (в пределах поставленной коронки зуба) (Таблица 5).

Таблица 3 – Результаты исследования индекса ИГР-У через один месяц

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	2,10	1,80 – 2,20	1,30*	1,10 – 1,40
дисиликат	2,00	1,60 – 2,20	1,20*	1,10 – 1,50
кхс	2,10	2,10 – 2,10	0,95*	0,17 – 1,20
мк	2,05	1,82 – 2,10	1,10*	1,00 – 1,20

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,001$)

Таблица 4 – Результаты исследования индекса Федорова-Володкиной через один месяц

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	2,00	1,50 – 2,30	1,30*	1,20 – 1,40
дисиликат	2,10	1,60 – 2,10	1,30*	1,10 – 1,30
кхс	2,20	1,80 – 2,38	1,50*	1,18 – 1,50
мк	2,10	1,77 – 2,32	1,20*	1,10 – 1,50

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,001$)

Таблица 5 – Результаты исследования индекса Силнес-Лоу (в пределах поставленной коронки зуба) через один месяц

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	1,00	0,00 – 2,00	0,00*	0,00 – 0,00
дисиликат	1,00	1,00 – 1,00	0,00*	0,00 – 0,00
кхс	1,50	1,00 – 2,00	0,00*	0,00 – 0,00
мк	1,00	1,00 – 1,25	0,00*	0,00 – 0,25

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,001$)

Исходя из представленных в Таблицах 7, 8, 9 данных, влияние характера стоматологического материала на состояние гигиены полости рта не выявляется. О сохранности гигиенического статуса пациентов в течение одного месяца после проведения профессиональной гигиены полости рта и установки несъемных ортопедических конструкций свидетельствуют результаты проведенных исследований.

Осуществлялось повторное взятие ротовой жидкости на метаболические и иммунологические исследования. Следующая явка назначалась через три месяца после первого посещения.

3.3. Динамика состояния полости рта через три месяца после начала ортопедического лечения

Повторное определение индексов гигиены (ИГР-У, индекс Федорова-Володкиной, индекс Силнес-Лоу) в пределах поставленной коронки зуба и взятие ротовой жидкости проводилось через 3 месяца после начала ортопедического лечения. Также осуществлялось взятие биоматериала с десневого края с помощью ватного валика с пробиркой, предназначенной для микробиологического исследования. Коронка зуба снималась с временного цемента с дальнейшим извлечением из полости рта (патент RU № 2814756 от 4.03.2024 «Способ исследования микробиоты полости рта в зависимости от материала несъемных ортопедических конструкций»), погружением ее в 4 мл жидкой питательной тиогликолевой среды, добавлением в среду дорназы альфа в количестве 1 мл, вортексированием в течение 5 минут и дальнейшим микробиологическим исследованием полученной микробной суспензии (Рисунки 13, 14, 15).

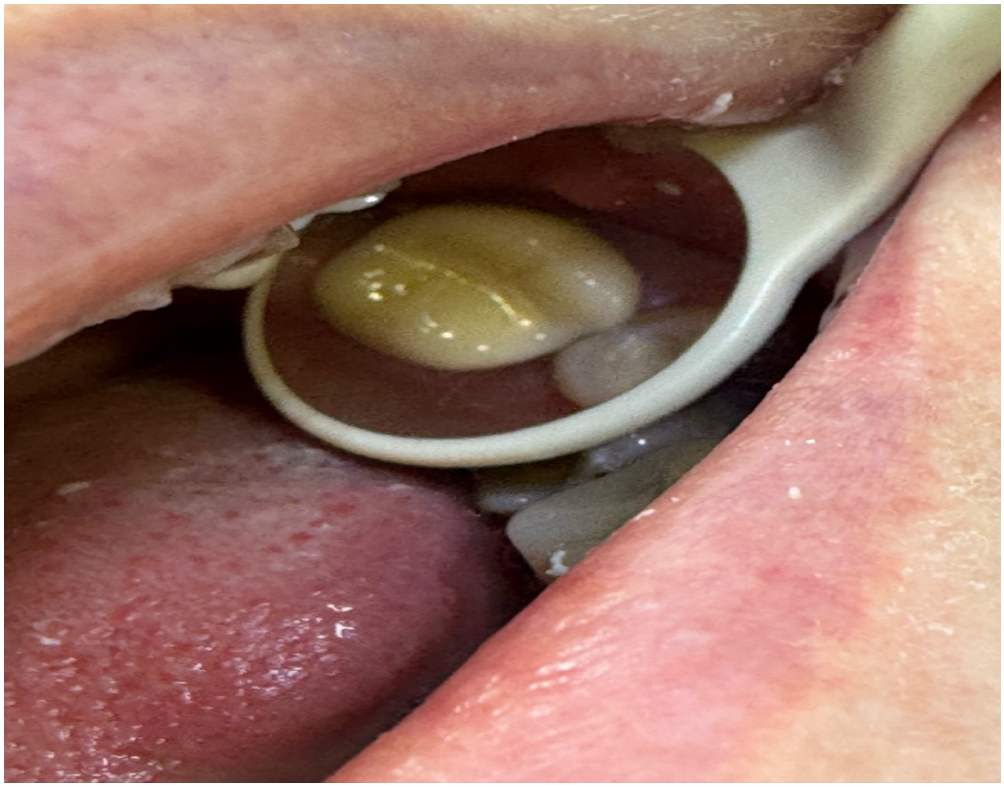


Рисунок 13 – Зуб с установленной коронкой



Рисунок 14 – Взятие мазка с коронки зуба

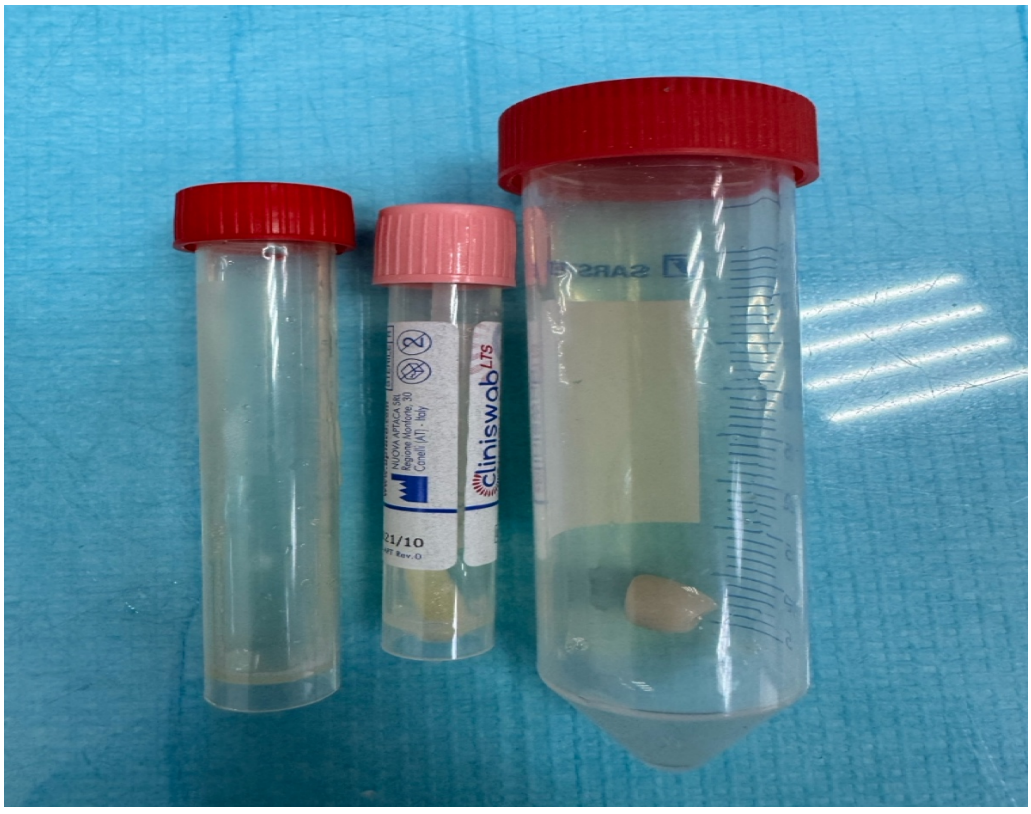


Рисунок 15 – Образец ротовой жидкости на биохимические и иммунологические исследования, мазок со слизистой оболочки, прилегающей к коронке зуба и коронка зуба на микробиологическое исследование

На следующий день коронка возвращалась пациенту и фиксировалась на постоянный цемент двойного отверждения.

По истечении трех месяцев были получены данные по стоматологическим индексам у групп пациентов, разделённых по конструкционным стоматологическим материалам.

Показатели индекса ИГР-У свидетельствуют, что при использовании диоксида циркония (Q_1 – Q_3: 1,30 – 1,50), дисиликата лития (Q_1 – Q_3: 1,30 – 1,60) и металлокерамических конструкций (Q_1 – Q_3: 1,15 – 1,62) гигиена полости рта сохранялась в «удовлетворительном» состоянии. В то же время применение кобальтохромового сплава привело к значениям, соответствующим показателю гигиены полости рта как «удовлетворительный», так и «неудовлетворительный» (Q_1 – Q_3: 1,35 – 2,08). Это свидетельствует о необходимости досрочного проведения профилактических мероприятий уже через три месяца вместо положенного полугодового периода (Рисунок 16).

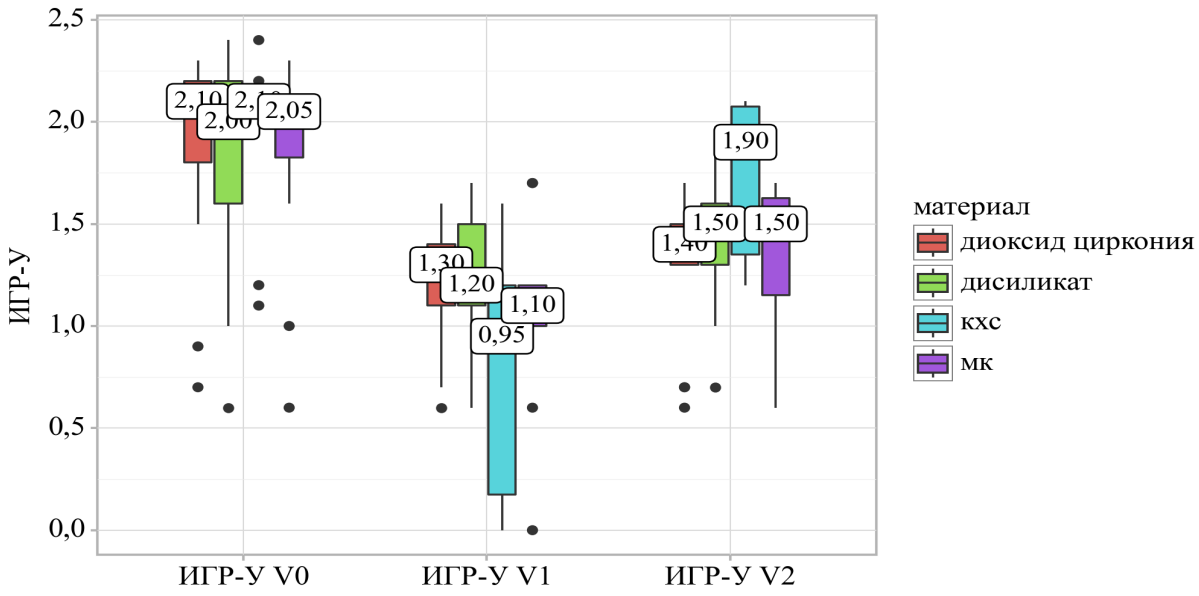


Рисунок 16 – Динамика индекса ИГР-У на протяжении трех месяцев

Исходя из результатов индекса Федорова-Володкиной, отмечены следующие материалы: диоксид циркония (Q_1 – Q_3: 1,10 – 1,50), дисиликат лития (Q_1 – Q_3: 1,30 – 1,60), которые показали «отличное» качество гигиены

полости рта. В то время как конструкции из металлокерамики (Q_1 – Q_3: 1,50 – 1,70) характеризовали состояние гигиены полости рта в основном как «удовлетворительное», у некоторых пациентов качество гигиены оценивалось как «неудовлетворительное». Что касается кобальтохромового сплава (Q_1 – Q_3: 1,60 – 1,98), у части пациентов значения индекса показали нижние границы «удовлетворительного» качества гигиены, у другой – «неудовлетворительного» качества гигиены (Рисунок 17).

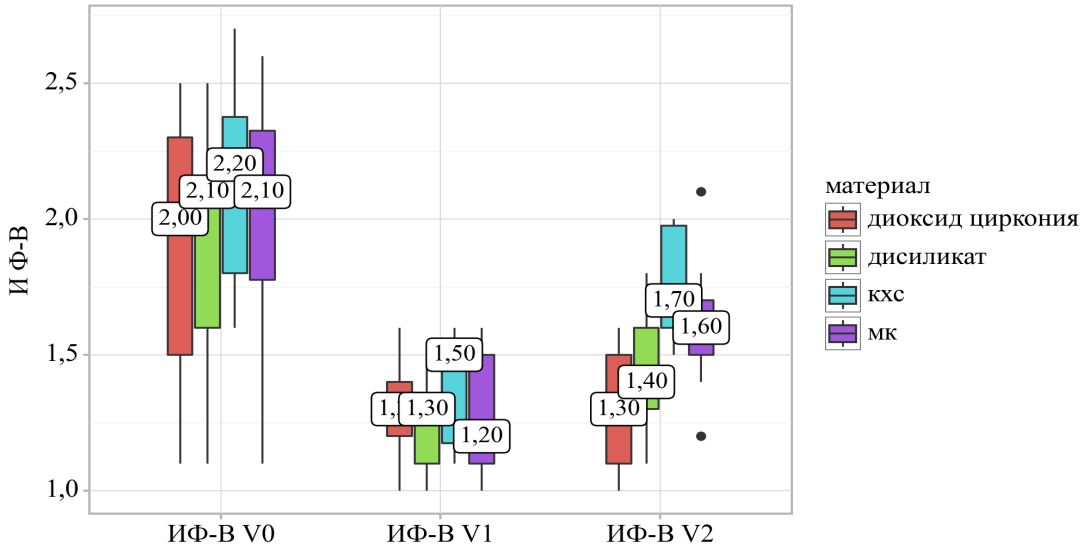


Рисунок 17 – Динамика индекса Федорова-Володкиной на протяжении трех месяцев

Индекс Силнес-Лоу показал, что у всех пациентов при применении кобальтохромового сплава (Q_1 – Q_3: 1,00) за три месяца образуется тонкий зубной налет. Что касается металлокерамического материала (Q_1 – Q_3: 0,00 – 1,00) и диоксида циркония (Q_1 – Q_3: 0,00 – 1,00), в редких случаях (14%) был обнаружен тонкий зубной налет. При применении дисиликата лития, как свидетельствует индекс Силнес-Лоу (Q_1 – Q_3: 0,00), налета не выявлено (Рисунок 18).

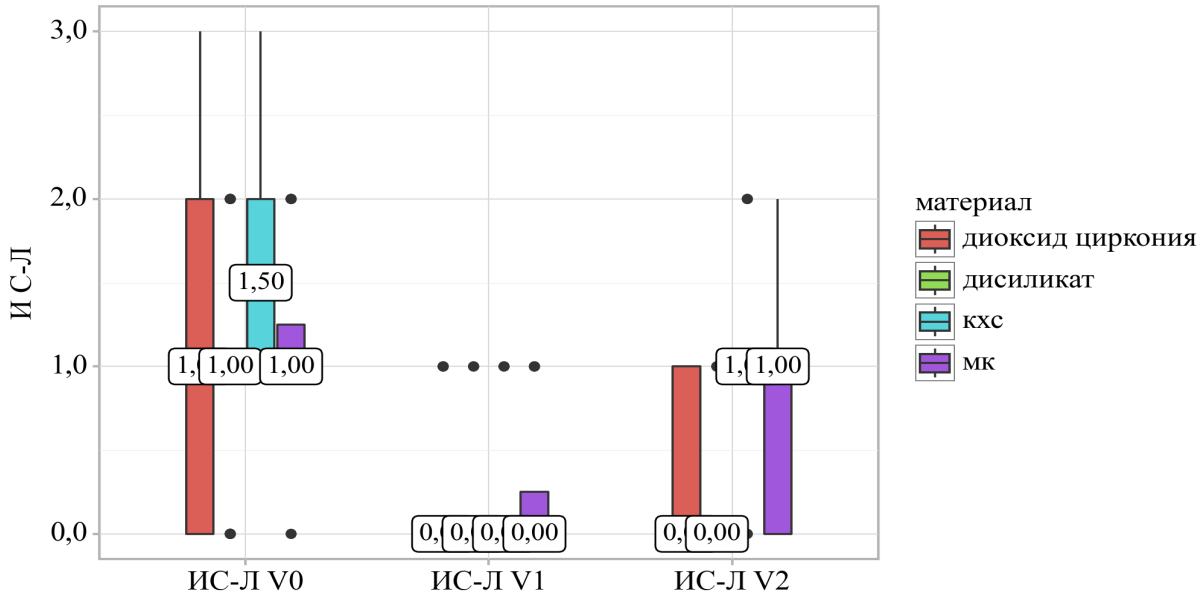


Рисунок 18 – Динамика индекса Силнес-Лоу на протяжении трех месяцев

Таким образом, обнаружено, что при ортопедическом протезировании с использованием стоматологических материалов: диоксида циркония, дисиликата лития, кобальтохромового сплава, металлокерамики – в динамике применения через один месяц наблюдается отсутствие у пациентов предварительно предъявляемых жалоб. Что касается данных объективной оценки слизистой оболочки полости рта и гигиенических индексов ИГР-У, Федорова-Володкиной, Силнес-Лоу, отмечается сохранность гигиенического статуса пациентов. Через три месяца при использовании диоксида циркония, дисиликата лития и металлокерамических конструкций гигиена полости рта сохраняется в «удовлетворительном» состоянии, а при применении кобальтохромового сплава у 17% пациентов показатель гигиены полости рта оценивается как «неудовлетворительный».

ГЛАВА IV
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ НЕСЪЕМНОМ ОРТОПЕДИЧЕСКОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ

4.1. Параметры белкового обмена

Ротовая жидкость – биологическая среда полости рта, молекулярный профиль которой представлен широким спектром белков и пептидов, нуклеиновых кислот, электролитов, ферментов, гормонов и других регуляторов. Проведение многочисленных исследований ротовой жидкости способствовало подробному описанию протеома, транскриптома, метаболома и микробиома слюны

В соответствии с поставленной целью метаболического обоснования индивидуального подбора конструкционного материала при несъемном ортопедическом стоматологическом протезировании, проведена комплексная оценка гомеостаза ротовой полости. Были определены параметры белкового, азотистого, углеводного, минерального обменов в ротовой жидкости пациентов при применении четырех видов стоматологических конструкционных материалов для протезирования.

В ротовой жидкости содержится более 2000 различных белков, демонстрирующих самые разнообразные свойства и образующих её протеом. Известно, что источники происхождения белков слюны разнообразны, причём 90% белков и пептидов секретируется слюнными железами: богатые пролином пептиды, α-амилаза, цистатины, гистатин, муцины, секреторный IgA и карбоангидраза. Функции их также различны: обеспечение иммунологической ответной реакции за счет присутствия в ротовой жидкости иммуноглобулинов, а также антимикробных пептидов – лизоцима, лактоферрина, сиалопероксидазы, гистатинов, дефензинов; защита и смазка тканей полости рта благодаря наличию муцинов; обеспечение начального этапа пищеварительного процесса (фермент α-амилаза) и устранение

потенциально вредных веществ, поступающих из пищи с помощью пролинбогатых белков.

Был выполнен анализ динамики содержания общего белка в ротовой жидкости в зависимости от конструкционного стоматологического материала (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика содержания общего белка в ротовой жидкости, г/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	2,70	2,60 – 3,00	2,60	2,40 – 2,70
дисиликат лития	0,29	0,28 – 0,50	0,16*	0,14 – 0,26
кхс	0,34	0,22 – 0,42	0,69	0,42 – 1,00
мк	0,24	0,21 – 0,29	0,32	0,24 – 0,34

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Показано, что в ротовой жидкости пациентов с диоксидом циркония и дисиликатом лития через один месяц после установки несъемных ортопедических конструкций происходит падение содержания общего белка, во втором случае – на 81% ($p<0,001$). В двух других группах пациентов уровень общего белка нарастал: в два раза при наличии кобальтохромового сплава и в 1,3 раза – металлокерамики.

Белковые и гликопротеиновые компоненты слюны играют важную роль в модуляции микробиоты полости рта и помогают в клиренсе патогенов (Cross B.W., Ruhl S., 2018). Увеличение протеомного компонента ротовой жидкости может быть связано с нарастанием спектра белков с антимикробными и иммунологическими свойствами.

Обследование пациентов через три месяца выявило тенденцию прогрессирования содержания протеина, за исключением группы с диоксидом циркония, в которой зарегистрировано падение уровня общего белка на одну треть (2,60 г/л и 1,90 г/л соответственно, $p=0,004$), однако содержание его все же осталось выше, чем в ротовой жидкости остальных пациентов (Рисунок 19).

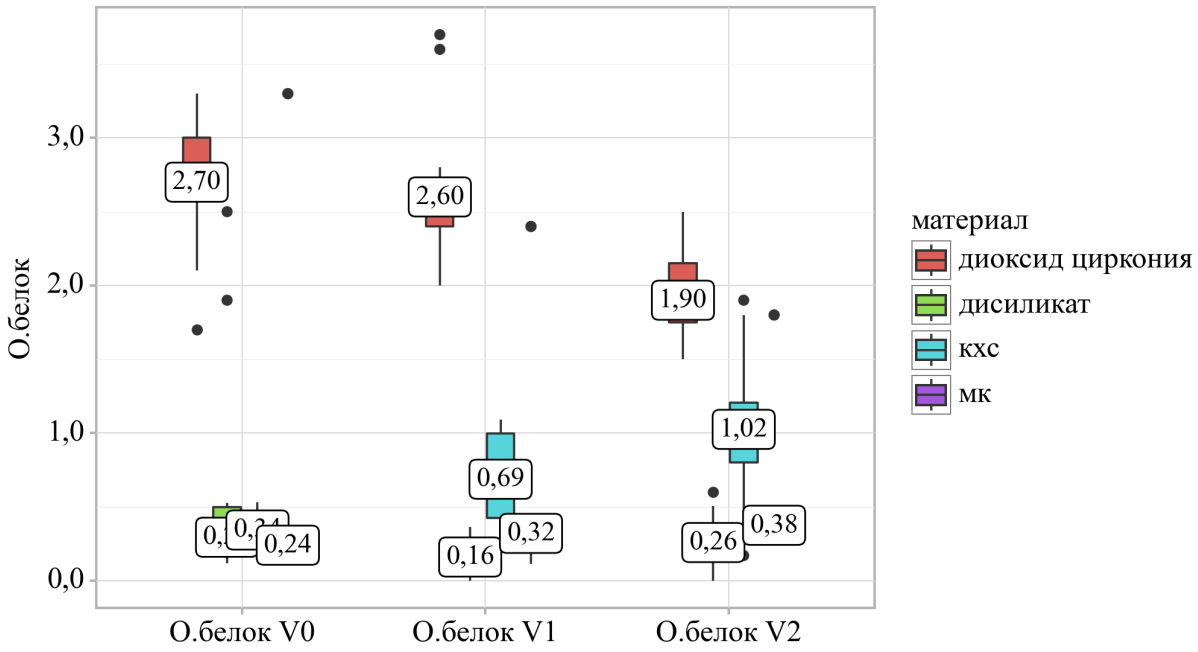


Рисунок 19 – Влияние стоматологического материала на содержание общего белка в динамике, г/л

Объективными показателями белкового обмена являются ферменты трансаминазы, метаболическая роль которых заключается в активации реакций переноса аминогруппы от аминокислоты аланина или аспарагина на α-кетокислоту (пировиноградную, щавелевоуксусную, α-кетоглутаровую) с образованием пирувата или оксалоацетата и глутамата. Аланинаминотрансфераза находится преимущественно в цитозоле гепатоцитов, а аспартатаминотрансфераза представлена в виде двух форм: цитозольной и митохондриальной.

Анализ активности фермента аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в ротовой жидкости показал следующие результаты в различные периоды обследования (Таблица 7).

Через месяц от начала ортопедического лечения в случае применения диоксида циркония (6,15 Ед/л, p=0,007) и дисиликата лития (10,95 Ед/л, p=0,033) произошло падение активности аланинаминотрансферазы в ротовой жидкости. Такие материалы, как металлокерамика (8,32 Е/л) и кобальтохромовый сплав (24,15 Ед/л) инициировали нарастание

каталитического потенциала фермента, в последнем случае статистически значимое (p=0,028).

Таблица 7 – Динамика активности АЛАТ в ротовой жидкости, Ед/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	8,27	1,18 – 14,38	6,15*	0,36 – 12,45
дисиликат лития	22,35	11,95 – 35,27	10,95*	0,00 – 22,07
кхс	8,00	3,60 – 24,20	24,15*	13,20 – 35,85
мк	4,96	3,00 – 17,62	8,32	3,60 – 13,62

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Дальнейшее динамическое исследование активности АЛАТ через три месяца от начала ортопедического пособия выявило рост во всех группах пациентов (Рисунок 20).

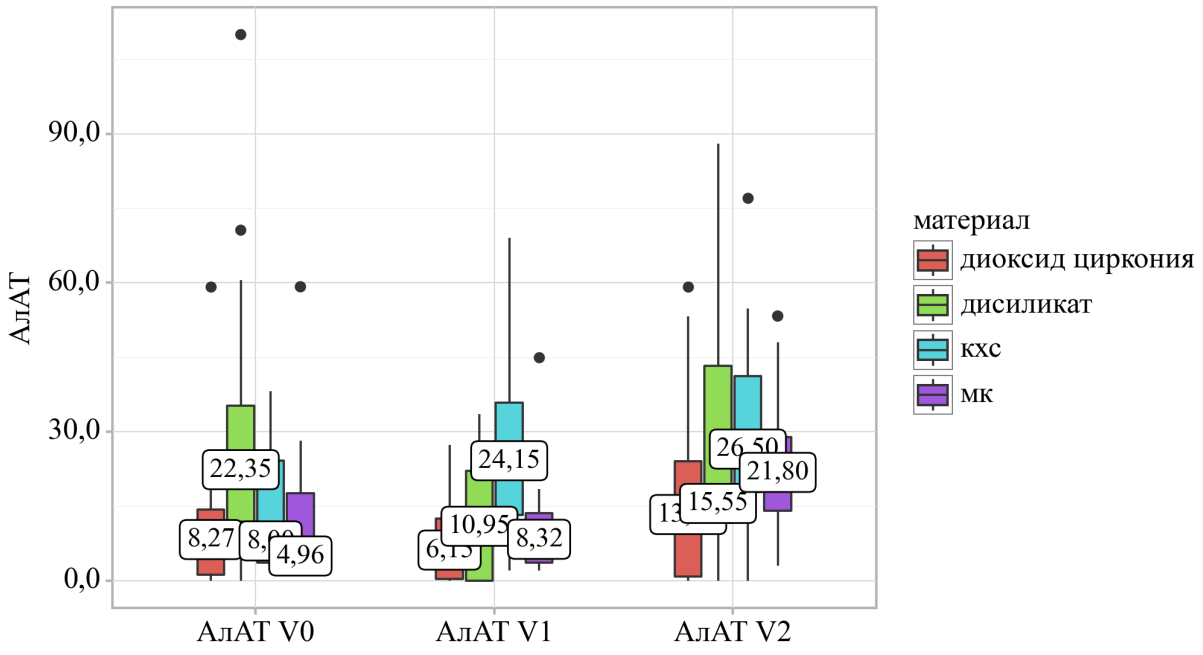


Рисунок 20 – Влияние стоматологического материала на активность АЛАТ в динамике, Ед/л

Особенно значимым он оказался в случае использования кобальтохромового сплава, когда медиана превысила первоначальное значение более чем в три раза (26,5 Ед/л, p=0,028), и в группе пациентов с металлокерамикой, где увеличение произошло более чем в четыре раза (21,80 Ед/л, p=0,040). По-видимому, подобная картина отражает интенсивность цитолитических процессов, происходящих в полости рта.

Был проведен анализ динамики активности аспарагиновой трансаминазы (АСАТ) в зависимости от вида стоматологического материала (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика активности АСАТ в ротовой жидкости, Ед/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	19,10	14,25 – 24,93	11,03*	5,60 – 18,02
дисиликат лития	36,30	23,05 – 66,65	13,40*	7,80 – 21,15
кхс	17,00	6,62 – 30,65	35,25*	24,38 – 37,30
мк	12,10	6,55 – 25,60	12,20	8,15 – 25,73

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Обнаружено, что через один месяц после установки несъемных ортопедических конструкций с диоксидом циркония и дисиликатом лития активность фермента в ротовой жидкости пациентов падает по сравнению с первоначальными данными: на 57% (11,03 Ед/л, p=0,015) и практически в три раза (13,40 Ед/л, p<0,001) соответственно. Что касается кобальтохромового сплава, выявлено увеличение активности фермента в два раза (35,25 Ед/л, p=0,045), а в группе пациентов с металлокерамикой не удалось установить статистически значимых изменений активности АСАТ, хотя тенденция к росту несомненна.

Спустя три месяца у пациентов во всех случаях применения различных видов стоматологического материала в процессе ортопедического протезирования наблюдалось повышение активности аспартатаминотрансферазы (Рисунок 21), наиболее выраженное при

использовании дисиликата лития – в 3 раза (39,10 Ед/л, p<0,001), значения при этом достигли практически первоначальных данных (36,30 Ед/л).

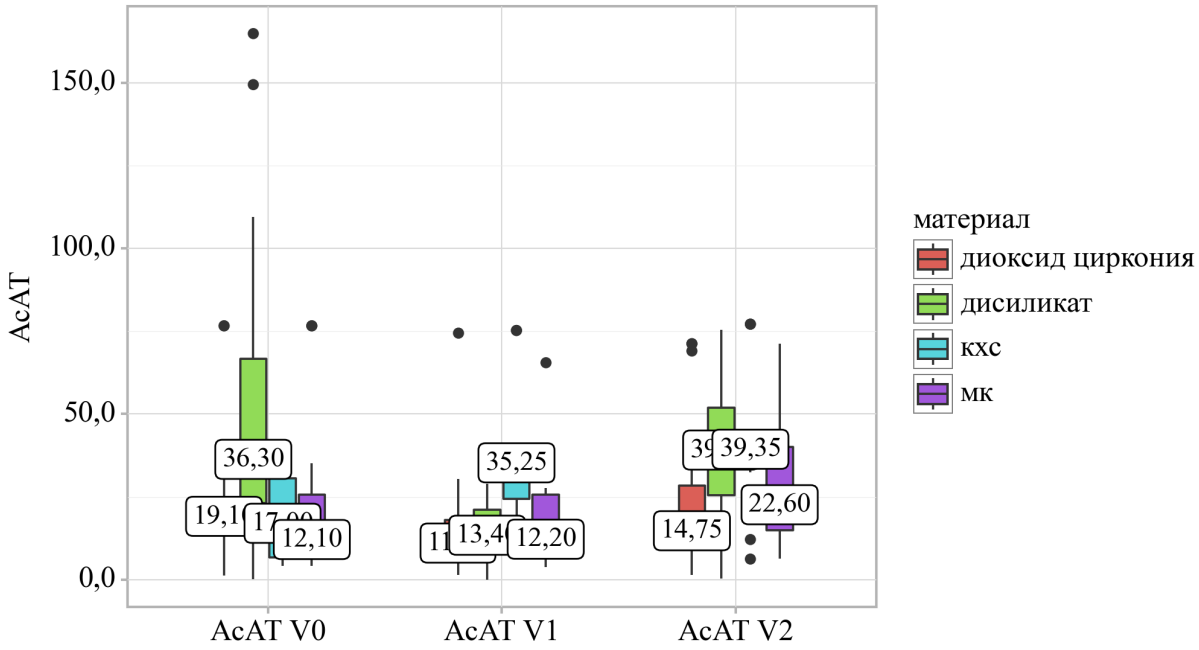


Рисунок 21 – Влияние стоматологического материала на активность АСАТ в динамике, Ед/л

Поскольку фермент АСАТ является митохондриальным катализатором, компонентом малат-аспартатной челночной системы, обеспечивающей происходящие в митохондриях окислительные процессы, связанные с образованием энергии, такое повышение активности, по-видимому, может привести к усилению процессов окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания. В свою очередь, увеличение образования энергии будет способствовать повышению регенераторных процессов в тканях полости рта.

Был выполнен анализ динамики еще одного фермента, выступающего в роли катализатора реакций трансаминирования белков, – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (Таблица 9).

При сравнении показателя активности ГГТ при посещении через месяц от начала лечения в группе пациентов с диоксидом циркония было установлено статистически значимое повышение в 1,8 раза (p=0,026). Поскольку это микросомальный фермент, обеспечивающий метаболизм

глутатиона, повышение активности ГГТ может свидетельствовать об активации антиоксидантных процессов в тканях полости рта.

Таблица 9 – Динамика активности ГГТ в ротовой жидкости, Ед/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	2,00	2,00 – 3,00	3,75*	2,98 – 5,00
дисиликат лития	2,00	2,00 – 5,00	3,00	2,00 – 5,00
кхс	3,00	2,25 – 4,50	2,50	1,25 – 17,75
мк	4,00	3,00 – 5,50	8,00	3,50 – 13,00

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При исследовании энзима через три месяца происходило падение активности ГГТ у всех обследованных (Рисунок 22), значимое в группе с дисиликатом лития ($p<0,001$), а у лиц с установкой кобальтохромового сплава в ротовой жидкости восстановилась прежняя активность фермента.

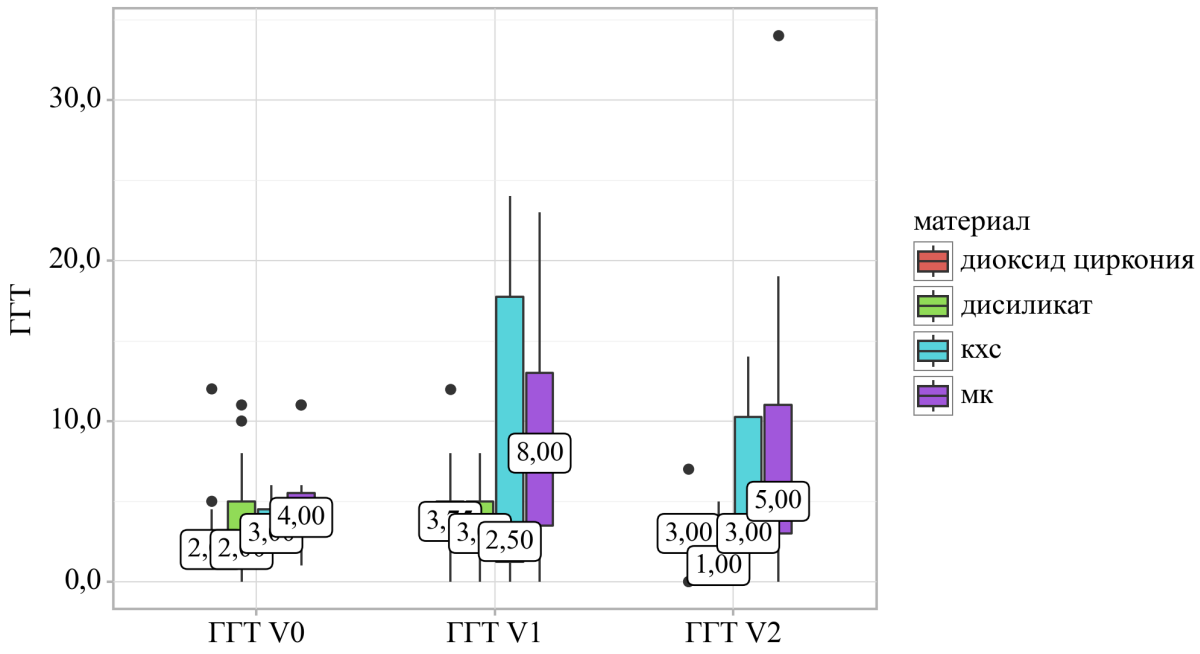


Рисунок 22 – Влияние стоматологического материала на активность ГГТ в динамике, Ед/л

В процессе анализа фермента креатинфосфокиназы показано (Таблица 10), что через месяц после начала протезирования активность его в ротовой жидкости падала в случаях применения у пациентов диоксида циркония в 1,6 раза (p=0,014) и дисиликата лития в 2,4 раза (p<0,001), и, напротив, значимо росла при использовании кобальтохромового сплава на 65% (p=0,007) и металлокерамики на 47,3% (p=0,011).

Таблица 10 – Динамика активности КФК в ротовой жидкости, Ед/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	8,00	5,00 – 9,50	5,50*	2,00 – 9,00
дисиликат лития	12,00	9,00 – 16,00	5,00*	4,00 – 7,00
кхс	9,00	7,25 – 10,75	14,00*	11,50 – 17,00
мк	9,50	7,50 – 11,50	14,00*	11,00 – 21,00

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Через три месяца после установки несъемной ортопедической конструкции наблюдалась неоднозначная картина: у пациентов с диоксидом циркония и металлокерамикой активность креатинфосфокиназы оставалась стабильной по сравнению со вторым посещением; в случае установки дисиликата лития она достоверно повышалась на 59% (p<0,001), возвращаясь к исходным значениям первого посещения. При применении кобальтохромового сплава прослеживалась тенденция падения в 1,3 раза (Рисунок 23).

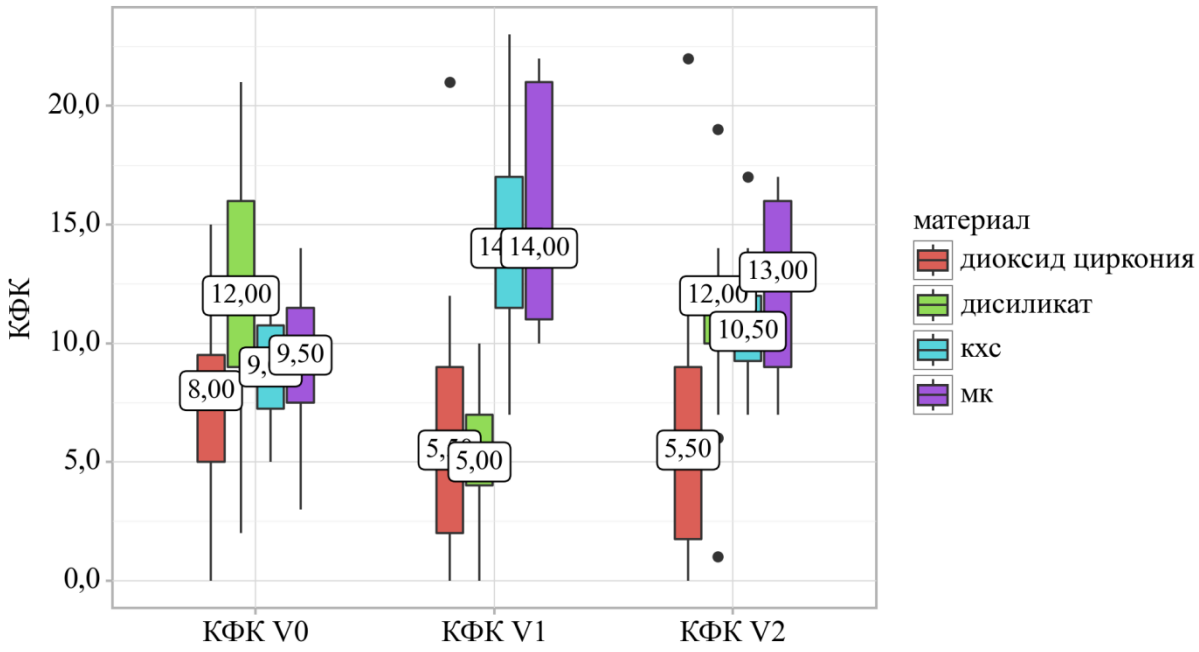


Рисунок 23 – Влияние стоматологического материала на активность КФК в динамике, Ед/л

Роль фермента креатинфосфокиназы состоит в обеспечении энергией клеток с высокой метаболической активностью. Это внутриклеточный фермент, катализирующий обратимую реакцию переноса фосфатной группы от креатинфосфата к АДФ. Повышение активности КФК в ротовой жидкости можно рассмотреть в качестве индикатора повреждения тканей полости рта.

Нами был проведен анализ динамики активности фермента щелочной фосфатазы в зависимости от вида материала (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика активности щелочной фосфатазы в ротовой жидкости, Ед/л

Материал	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	2,00	1,00 – 3,00	4,00*	2,75 – 4,25
дисиликат лития	9,00	5,75 – 13,25	3,50*	2,00 – 4,25
кхс	5,50	5,00 – 12,75	13,50*	6,00 – 19,25
мк	5,00	4,25 – 12,00	10,00*	7,25 – 11,75

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Полученные результаты свидетельствуют о нарастании активности фермента через один месяц после установки несъемной ортопедической конструкции: применение металлокерамики в качестве конструкционного материала привело к возрастанию активности щелочной фосфатазы в два раза (p=0,004), кобальтохромового сплава – в 2,4 раза (p=0,001), диоксида циркония – в два раза. Щелочная фосфатаза слюны осуществляет гидролиз органических фосфатов, обеспечивает кальцификацию, тем самым регулирует минеральный гомеостаз полости рта. Этот энзим способствует связыванию ионов кальция и фосфатов на поверхности эмали, образуя высокие их концентрации, укрепляет устойчивость мицелл слюны и тем самым обеспечивает реминерализацию твёрдых тканей зубов. Подобное увеличение активности щелочной фосфатазы отражает прогрессирующее нарушение структурной целостности тканей, способствующее поступлению связанных и свободных фосфатов из клеточных мембран в ротовую полость.

Противоположные данные через месяц получены у пациентов, которым был применен дисиликат лития: активность щелочной фосфатазы в данном случае упала на 39% по сравнению с первоначальными данными (3,50 Ед/л и 9,00 Ед/л соответственно, p=0,014).

Через три месяца от начала ортопедического лечения снижение активности щелочной фосфатазы наблюдается во всех группах пациентов (Рисунок 24). Вместе с тем, значительные темпы падения отмечаются вновь в группе дисиликата лития: на 57% по сравнению с данными второго визита (3,5 Ед/л и 2,00 Ед/л соответственно) и в 4,5 раза от результата во время первого посещения (9,00 Ед/л).

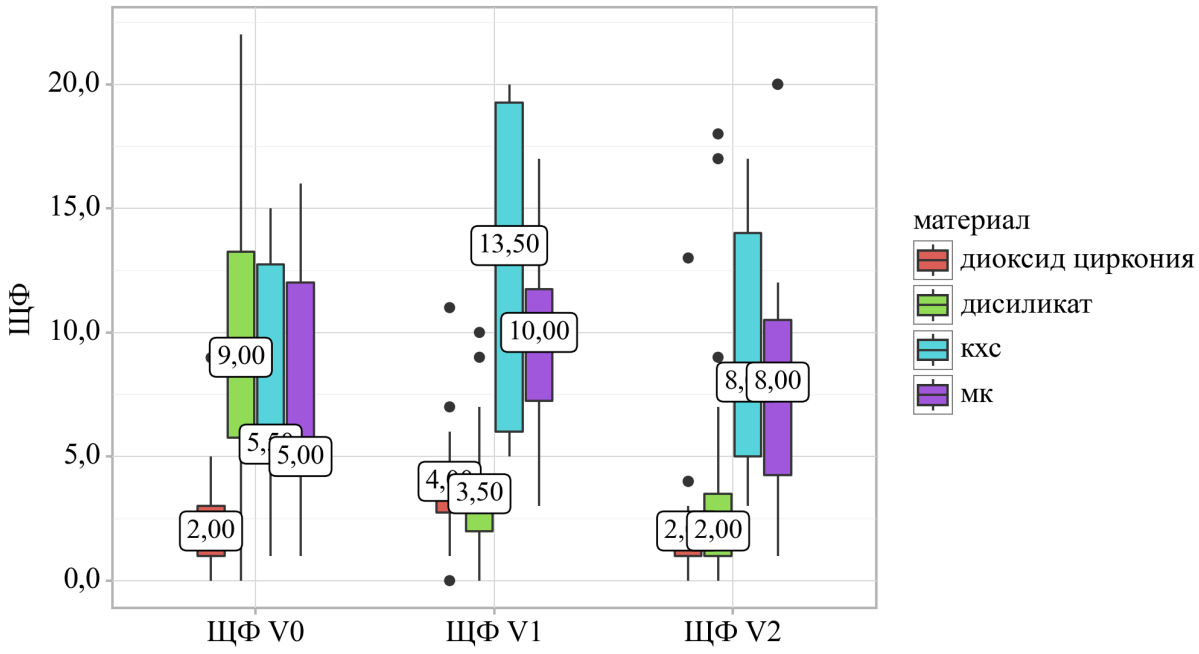


Рисунок 24 – Влияние стоматологического материала на активность щелочной фосфатазы в динамике, Ед/л

4.2. Конечные продукты катаболизма белков

Было проанализировано содержание низкомолекулярных азотсодержащих конечных продуктов белкового обмена в ротовой жидкости пациентов: мочевины и мочевой кислоты. Известно, что мочевина, креатинин и мочевая кислота экскретируются слюнными железами в ротовую полость из сыворотки крови, причем наибольшее количество мочевины выделяется малыми слюнными железами (Вавилова Т.П., 2023).

Динамический анализ содержания мочевины через один месяц (Таблица 12) выявил падение уровня метаболита в ротовой жидкости всех пациентов, практически в два раза в группах с дисиликатом лития ($p=0,009$) и кобальтохромовым сплавом ($p= 0,029$), в 1,3 раза – с диоксидом циркония ($p<0,001$).

Данные литературы свидетельствуют, что количество секретируемой мочевины напрямую зависит от скорости слюноотделения и имеет обратно пропорциональную зависимость от объема выделяемой слюны. Под действием уреолитических ферментов бактерий полости рта мочевина

разрушается, при этом образующийся аммиак приводит к увеличению pH ротовой жидкости (Брещенко Е.Е., Быков И.М., 2018).

Таблица 12 – Динамика содержания мочевины в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	6,35	4,40 – 7,65	4,75*	2,50 – 6,53
дисиликат лития	8,60	7,60 – 12,20	4,40*	3,50 – 5,50
кхс	22,10	8,53 – 24,30	11,50*	8,73 – 14,55
мк	12,75	8,80 – 19,28	11,00	8,72 – 13,80

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Дальнейшее наблюдение через три месяца показало рост содержания мочевины в ротовой жидкости в случаях применения дисиликата лития ($p<0,001$) и кобальтохромового сплава. В отличие от этого, у пациентов группы с диоксидом циркония произошло снижение уровня мочевины еще на 69%, а по сравнению с начальным уровнем – практически в два раза. Известно, что некоторые бактерии микробиома полости рта, например, Streptococcus salivarius и Actinomyces naeslundii, обладают уреазной активностью, благодаря чему могут гидролизовать мочевину с образованием аммиака (Chalmers N.I. et al., 2010). Возможные изменения численности этих бактерий в полости рта могут повлиять на метаболизм мочевины и ее уровень в ротовой жидкости.

Отмечено, что при использовании металлокерамики уровень метаболита во всех трех измерениях достаточно стабилен (Рисунок 25).

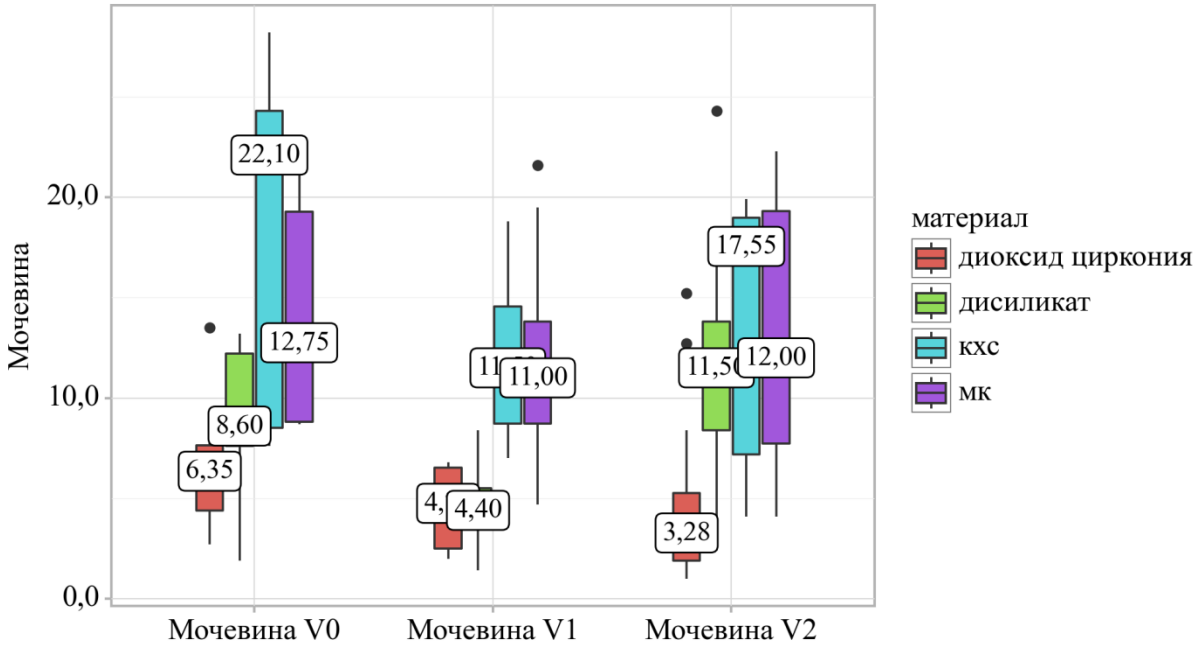


Рисунок 25 – Влияние стоматологического материала на содержание мочевины в динамике, ммоль/л

В процессе анализа другого низкомолекулярного соединения – мочевой кислоты – были получены следующие данные (Таблица 13): на этапе второго посещения был выявлен рост во всех группах, статистически значимый в ротовой жидкости пациентов с диоксидом циркония практически в три раза до 93,10 мкмоль/л ($p<0,001$) и дисиликата лития практически в 5,5 раз до 89,50 мкмоль/л ($p<0,001$).

Таблица 13 – Динамика содержания мочевой кислоты в ротовой жидкости, мкмоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	38,85 (n=18)	20,00 – 69,58	93,10* (n=18)	52,83 – 122,28
дисиликат лития	16,40 (n=17)	6,60 – 27,70	89,60* (n=17)	71,70 – 107,30
кхс	16,35	14,97 – 30,62	20,60	11,57 – 53,08
мк	16,85	14,38 – 19,27	26,70	19,27 – 32,12

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

По-видимому, это отражает усиление процессов, направленных на активацию катаболизма белков в данный период. Интересно, что дальнейшее исследование показало снижение уровня мочевой кислоты в два-четыре раза в ротовой жидкости всех пациентов, статистически значимое при использовании в качестве конструкционных материалов диоксида циркония, дисиликата лития и кобальтохромового сплава (Рисунок 26).

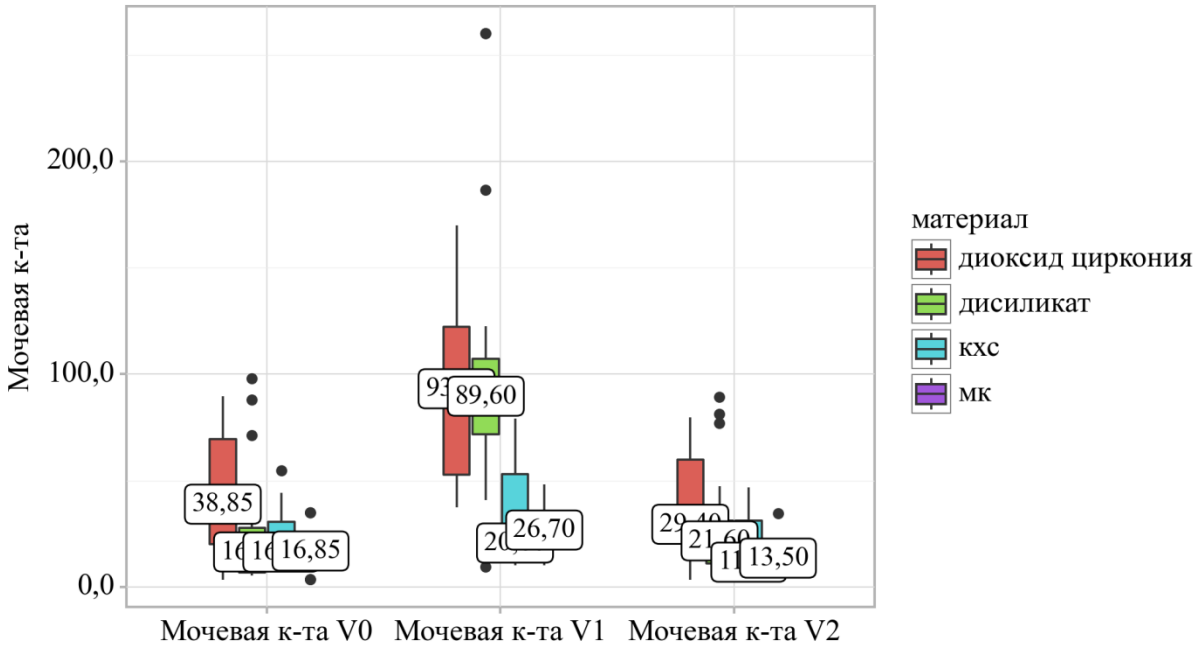


Рисунок 26 – Влияние стоматологического материала на содержание мочевой кислоты в динамике, мкмоль/л

4.3. Показатели углеводного обмена

При описании органических компонентов ротовой жидкости необходимо рассмотреть такие соединения, как углеводы, несмотря на то, что их содержание в слюне значительно ниже относительно компонентов, имеющих белковую природу. Кроме того, в основном углеводы находятся в связанном белками состоянии, формируя гликопротеины. В свободном виде углеводы появляются лишь после ферментативного гидролиза сложных полимерных соединений – полисахаридов и гликопротеинов бактериями ротовой жидкости и альфа-амилазой. Образовавшиеся при этом моносахариды используются в процессе жизнеобеспечения микробиоты ротовой полости,

преобразуясь в последующем в органические карбоновые кислоты. Рассматривая гликом ротовой жидкости, необходимо отметить, что некоторое количество глюкозы может секретироваться в ротовую жидкость за счёт избирательной проницаемости гематосаливарного барьера, частично отражая её концентрацию в плазме крови (Брещенко Е.Е., Быков И.М., 2018).

Был проведен анализ динамики содержания глюкозы в зависимости от вида стоматологического материала (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика содержания глюкозы в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,10	0,10 – 0,10	0,10	0,10 – 0,20
дисиликат лития	0,20	0,20 – 0,20	0,20	0,20 – 0,20
кхс	0,20	0,20 – 0,20	0,20	0,20 – 0,28
мк	0,20	0,18 – 0,20	0,20	0,18 – 0,30

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Отмечено, что уровень глюкозы в ротовой жидкости оставался стабильным во все периоды наблюдения независимо от вида стоматологического материала, за исключением кобальтохромового сплава, при использовании которого у пациентов через три месяца от начала ортопедического лечения (Рисунок 27) был выявлен статистически значимый рост содержания глюкозы ($p=0,006$).

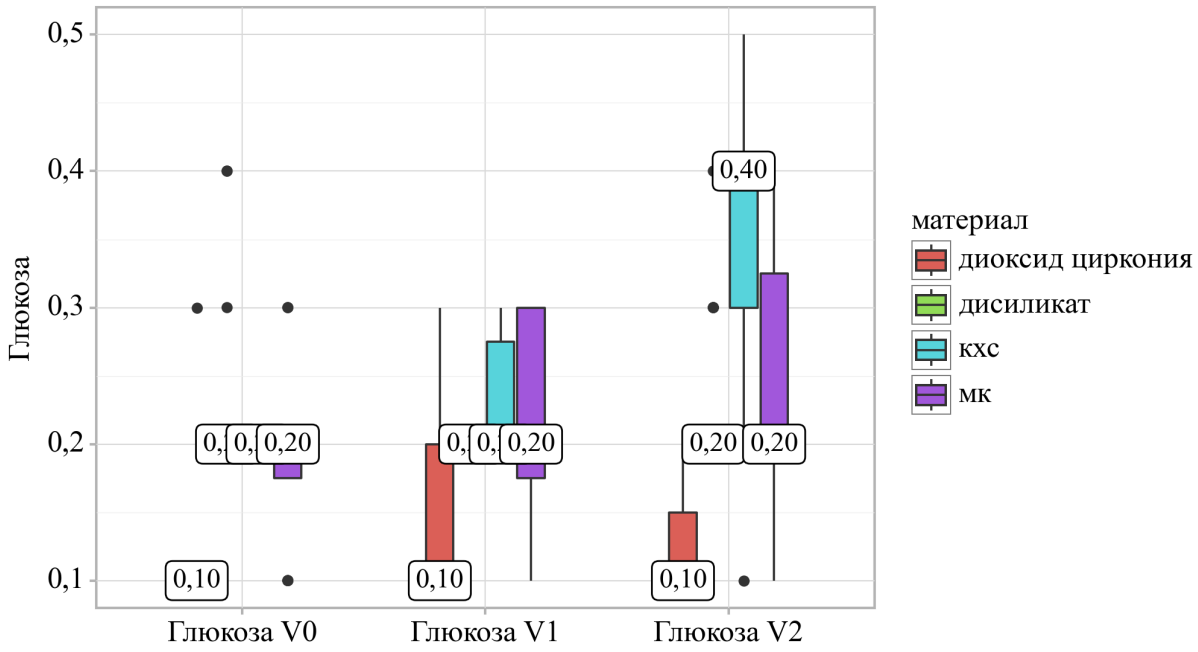


Рисунок 27 – Влияние стоматологического материала на содержание глюкозы в динамике, ммоль/л

Известно, что содержание глюкозы в ротовой жидкости у взрослых в норме очень низкое, т.к. она практически полностью реабсорбируется в выводных протоках слюнных желез (Денисов А.Б., 2003). Необходимо отметить, что для проведения исследования глюкозы соблюдались отработанные нами ранее следующие условия, не влияющие на ее уровень в образцах ротовой жидкости (Гильмиярова Ф.Н. и др., 2006): хранение проб ротовой жидкости в течение суток при температуре -10°С-20°С, размораживание образцов в течение суток при температуре +3°С, оптимальный режим центрифугирования (10 мин. при 3000 об/мин).

Глюкоза в организме подвергается катаболическим превращениям, одним из которых является гликолиз. Итогом процесса является образование молочной кислоты из пировиноградной под действием фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Нами был проведен анализ динамики активности ЛДГ в зависимости от вида стоматологического материала (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика активности ЛДГ в ротовой жидкости, Ед/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	27,00	16,25 – 60,00	104,50*	59,75 – 146,50
дисиликат лития	29,00	22,00 – 46,00	33,00	24,00 – 65,00
кхс	11,00	3,50 – 20,25	22,00	11,25 – 25,00
мк	23,50	5,50 – 41,00	22,00	8,25 – 38,75

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Что касается ротовой жидкости пациентов с диоксидом циркония, через месяц от начала протезирования в ней наблюдается увеличение активности ЛДГ практически в четыре раза ($p<0,001$), которое сменяется ее падением на 32% через три месяца ($p=0,023$).

Во все периоды обследования пациентов с дисиликатом лития, кобальтохромовым сплавом, металлокерамикой обнаружен динамический рост активности фермента, статистически доказанный при третьем визите (Рисунок 28): на 58%, ($p=0,043$), на 38% ($p=0,026$) и на 79% ($p=0,046$) соответственно.

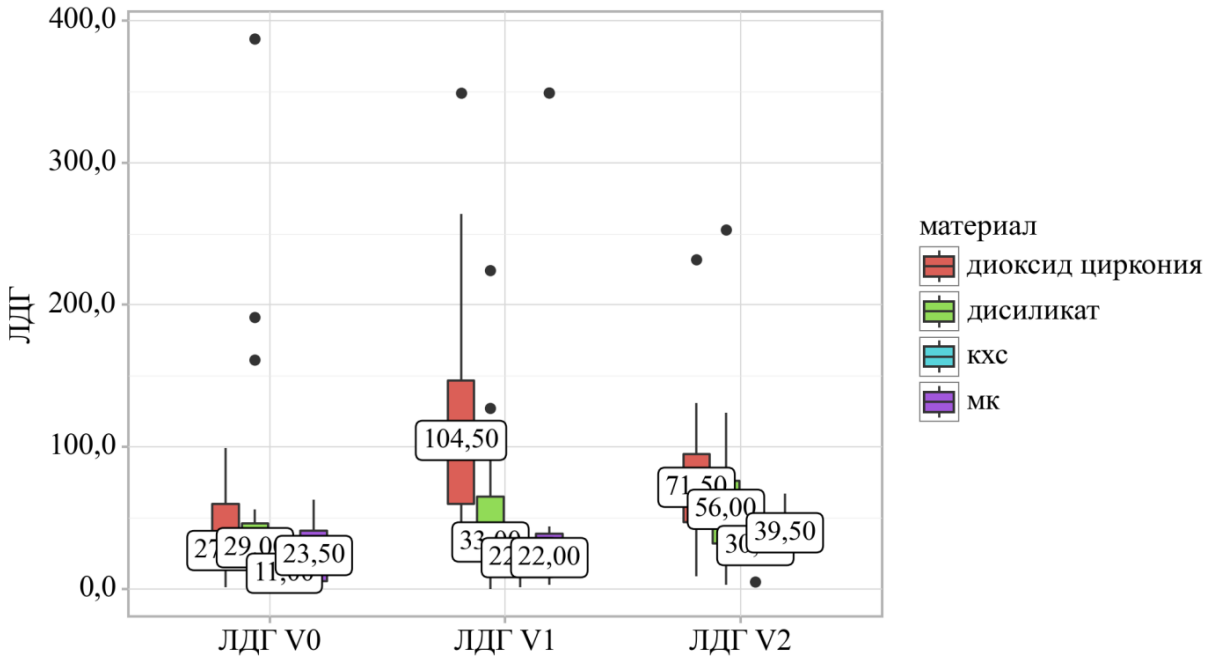


Рисунок 28 – Влияние стоматологического материала на активность ЛДГ в динамике, Ед/л

Повышение активности лактатдегидрогеназы может способствовать усилению утилизации глюкозы микрофлорой ротовой полости и превращению ее в лактат. Сдвиг pH полости рта в этих условиях может привести к процессу деминерализации эмали. Было проанализировано содержание лактата в ротовой жидкости (Таблица 16).

Таблица 16 – Динамика содержания лактата в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,01	0,01 – 0,04	0,06*	0,02 – 0,09
дисиликат лития	0,04	0,02 – 0,08	0,03	0,01 – 0,05
кхс	0,01	0,00 – 0,03	0,03	0,01 – 0,07
мк	0,03	0,01 – 0,04	0,03	0,02 – 0,08

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Интересно отметить, что металлокерамический материал не продемонстрировал изменения содержания лактата в ротовой жидкости во все периоды обследования пациентов. Вместе с тем показано, что наибольший рост уровня молочной кислоты наблюдается через месяц от начала протезирования при применении диоксида циркония – в шесть раз, p=0,020, и через три месяца применения кобальтохромового сплава – в шесть раз, p=0,038 (Рисунок 29).

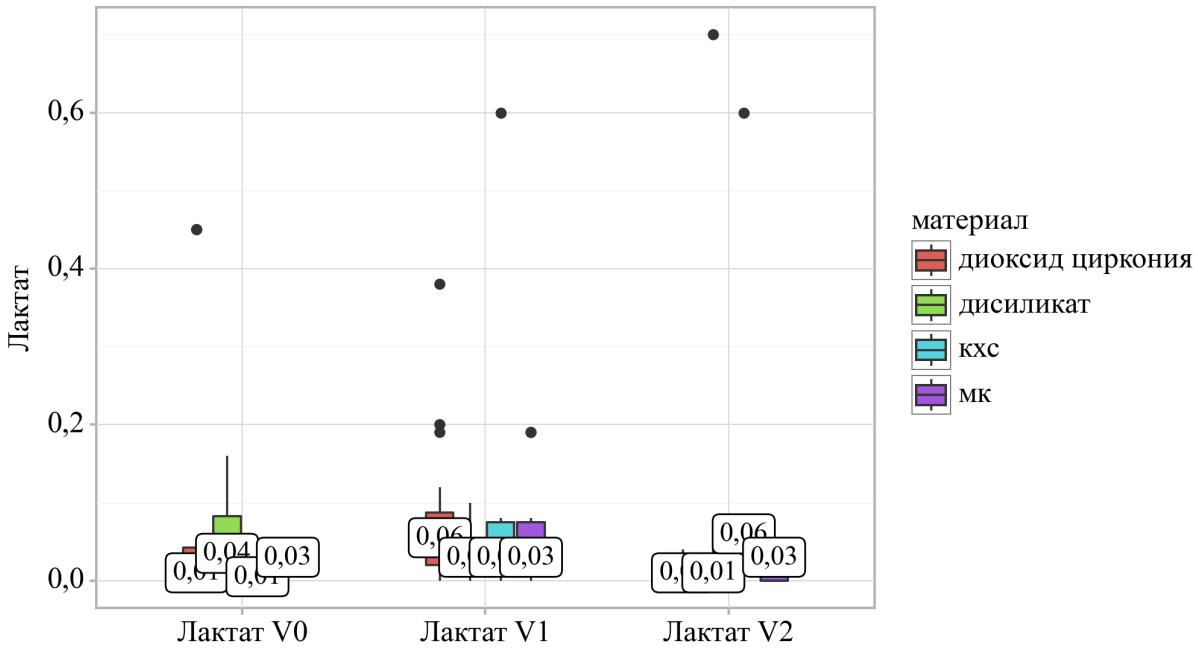


Рисунок 29 – Влияние стоматологического материала на содержание лактата в динамике, ммоль/л

4.4. Минеральные компоненты ротовой жидкости как показатели гомеостаза организма

Минеральные компоненты ротовой жидкости играют ключевую роль в процессах реминерализации эмали, поддержании pH полости рта и защите тканей зубов. Состав минеральных компонентов может меняться при наличии сдвигов в гомеостазе. Именно благодаря этому возникла концепция саливаомики, способствующей проведению исследований ротовой жидкости для оценки состояния целостного организма.

При сравнении показателя содержания кальция через месяц от начала лечения (Таблица 17) наиболее существенные различия были выявлены в группе пациентов с дисиликатом лития, в ротовой жидкости которых произошло статистически значимое падение кальция на 72% (p=0,019), тогда как при применении кобальтохромового сплава и металлокерамики имеет место повышение уровня кальция: в 2,2 раза и в 1,9 раза соответственно. Это может привести к деминерализации эмали, потере структурированности ротовой жидкости, разрушению её мицелл и потере связи минеральных

компонентов слюны с белками, а далее – к возможному прогрессированию воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта.

Таблица 17 – Динамика содержания кальция в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,62	0,48 – 0,68	0,43*	0,36 – 0,51
дисиликат лития	0,65	0,51 – 0,79	0,47*	0,38 – 0,60
кхс	0,11	0,09 – 0,16	0,25	0,23 – 1,32
мк	0,20	0,13 – 0,25	0,38	0,28 – 0,39

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Интересно отметить, что при сравнении показателя кальция на этапе третьего посещения было установлено (Рисунок 30), что при использовании диоксида циркония и дисиликата лития наблюдается повышение содержания кальция в ротовой жидкости, тогда как при применении металлокерамики и кобальтохромового сплава зарегистрировано падение уровня кальция, статистически значимое в последнем случае (0,08 ммоль/л, $p<0,001$).

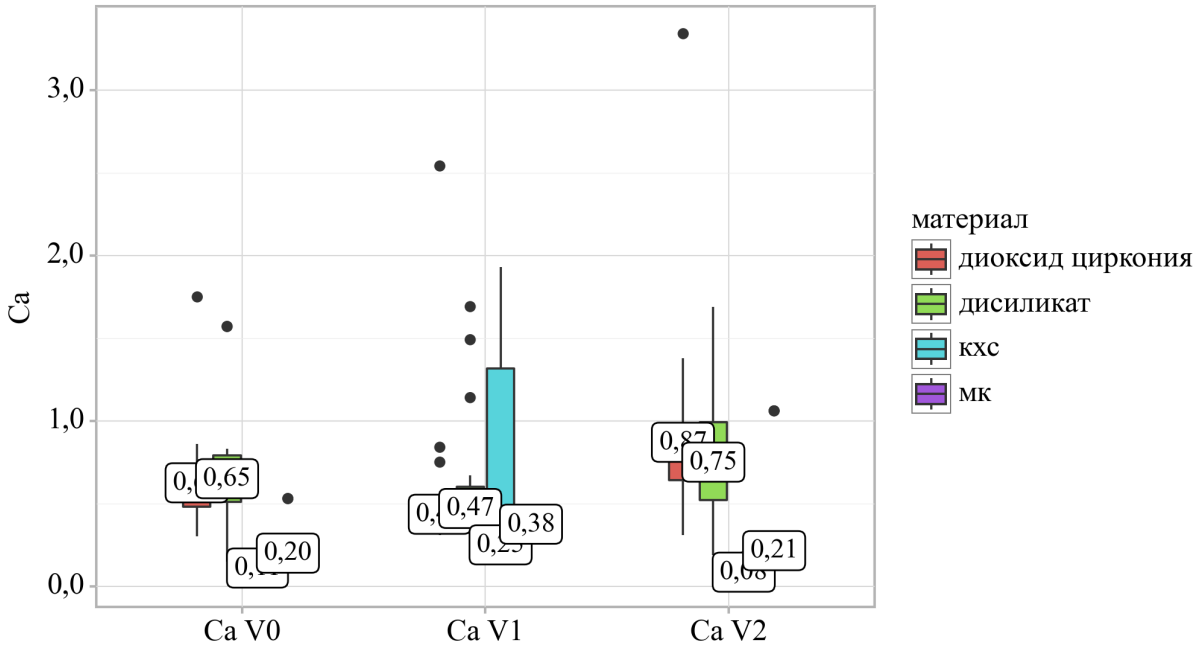


Рисунок 30 – Влияние стоматологического материала на содержание кальция в динамике, ммоль/л

Проведенный анализ содержания фосфора (Таблица 18) показал снижение его в ротовой жидкости пациентов через один месяц после применения всех конструкционных материалов для протезирования, статистически значимое у пациентов с дисиликатом лития: на 33% по сравнению с другими видами материалов (p = 0,003).

Таблица 18 – Динамика содержания фосфора в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	3,92	3,02 – 5,24	3,16*	1,76 – 3,83
дисиликат лития	3,50	2,87 – 3,92	2,63*	2,12 – 3,17
кхс	5,74	4,30 – 6,02	4,53	3,42 – 5,40
мк	4,52	4,27 – 5,41	3,52*	3,21 – 4,29

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При исследовании уровня фосфора через три месяца от начала ортопедических мероприятий (Рисунок 31) показан его рост практически во всех группах пациентов, значимый в группе дисиликата лития (в 1,4 раза, p<0,001). У лиц с установленным кобальтохромовым сплавом, напротив, зафиксировано дальнейшее падение макроэлемента на 15,5% (p=0,03).

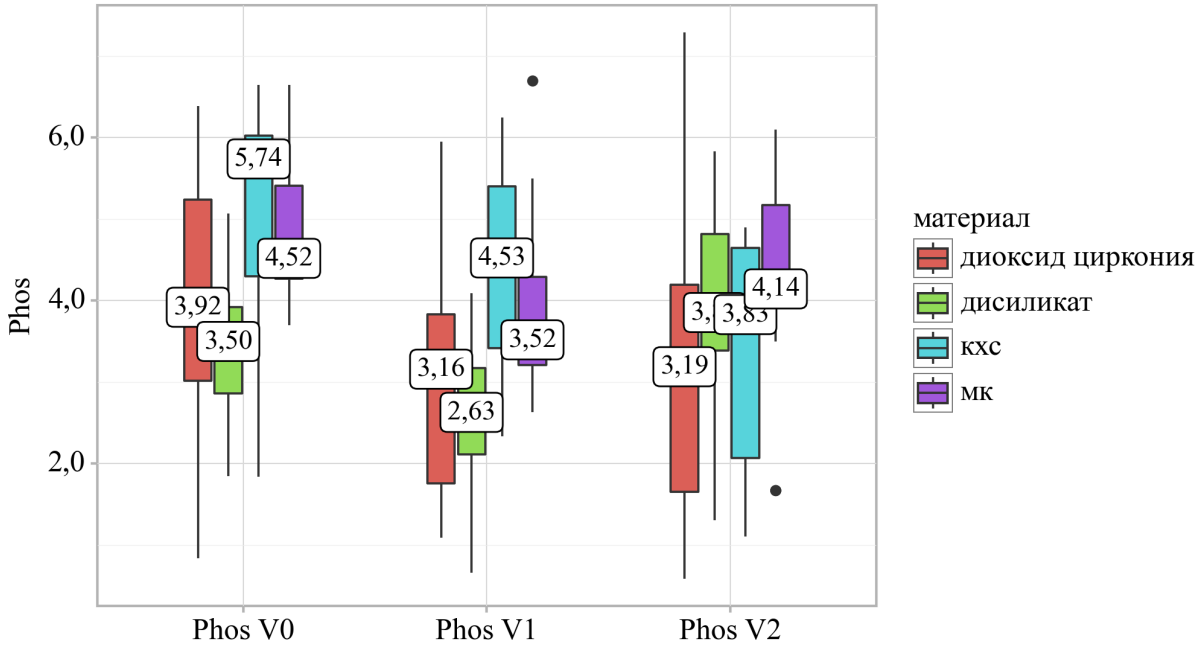


Рисунок 31 – Влияние стоматологического материала на содержание фосфора в динамике, ммоль/л

Был выполнен анализ содержания магния в ротовой жидкости в зависимости от материала (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика содержания магния в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,24	0,21 – 0,35	0,29*	0,24 – 0,38
дисиликат лития	0,23	0,18 – 0,26	0,21*	0,20 – 0,46
кхс	0,07	0,04 – 0,08	0,20*	0,13 – 0,43
мк	0,08	0,07 – 0,10	0,12*	0,08 – 0,18

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателя магния были установлены следующие закономерности: в группах с диоксидом циркония и металлокерамикой выявлен значимый динамический рост его содержания в ротовой жидкости, а у пациентов с дисиликатом лития обнаружено значимое падение микроэлемента. Лица с кобальтохромовым сплавом демонстрировали другую

динамику (Рисунок 32): увеличение в 2,8 раза через месяц (p<0,001) и снижение в 4 раза через три месяца после начала лечения (p<0,001).

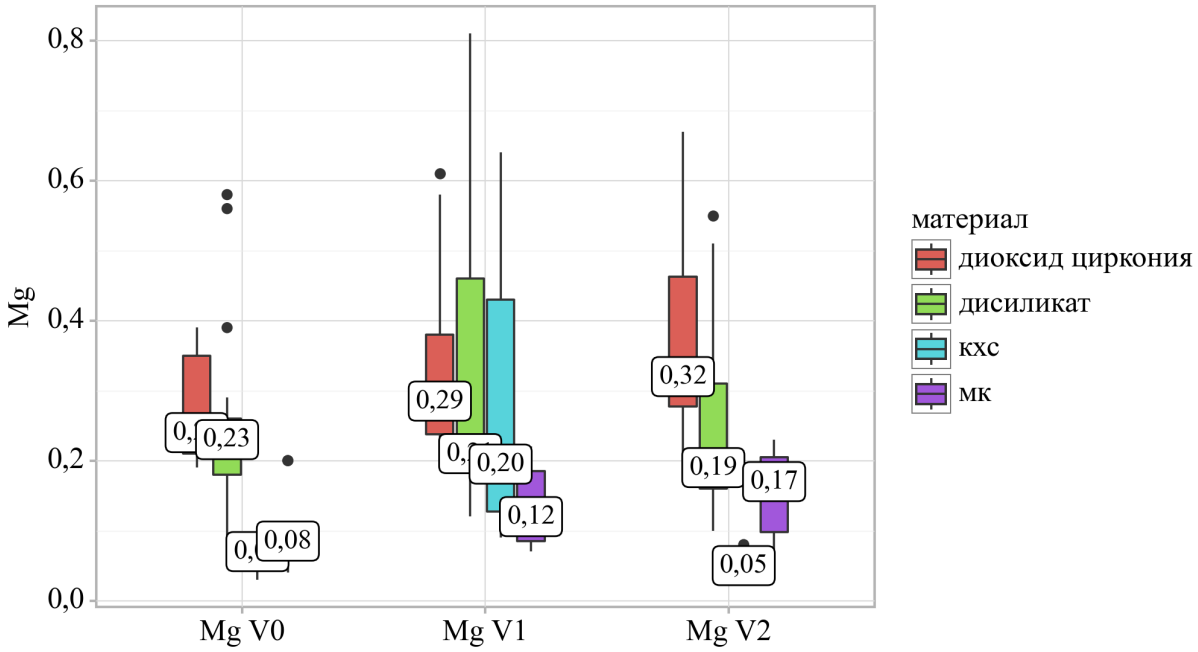


Рисунок 32 – Влияние стоматологического материала на содержание магния в динамике, ммоль/л

Изменение содержания магния в ротовой жидкости может привести к возникновению сдвигов кислотно-основного равновесия, что усиливает элементный дисбаланс в смешанной слюне и может способствовать воспалительно-деструктивным изменениям тканей полости рта.

В этих условиях изменяются процессы деминерализации-реминерализации эмали, нарушается функционирование гематосаливарного барьера. Изменяется его проницаемость для таких элементов, как калий, натрий и хлор. Было проанализировано содержание данных макроэлементов в ротовой жидкости в динамике.

Известно, что ионы Na+ и K+ поступают в ротовую жидкость вместе с секретом околоушных и подчелюстных слюнных желез. Интересно отметить, что в целом содержание калия в ротовой жидкости обследованных всегда превышает его уровень в плазме крови в 4-5 раз. Динамическое наблюдение через месяц от начала протезирования выявило падение его содержания у всех

лиц за исключением пациентов с металлокерамическим материалом (Таблица 20).

Таблица 20 – Динамика содержания калия в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	17,45	16,53 – 20,03	15,91	14,30 – 16,70
дисиликат лития	17,60	16,66 – 19,70	16,25	13,10 – 18,46
кхс	23,01	20,04 – 24,55	20,66	18,27 – 23,20
мк	19,79	17,77 – 22,28	20,55	16,32 – 26,06

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При третьем посещении в ротовой жидкости обследованных уровень калия стал еще ниже при использовании диоксида циркония – в 1,6 раза ($p=0,002$), кобальтохромового сплава – в 1,2 раза ($p=0,049$), а при установке дисиликата лития, напротив, содержание калия достоверно увеличилось в 1,1 раза ($p=0,007$). Наряду с этим, проведенный анализ показал, что в группе пациентов с металлокерамикой не удалось установить статистически значимых изменений динамики данного макроэлемента (Рисунок 33).

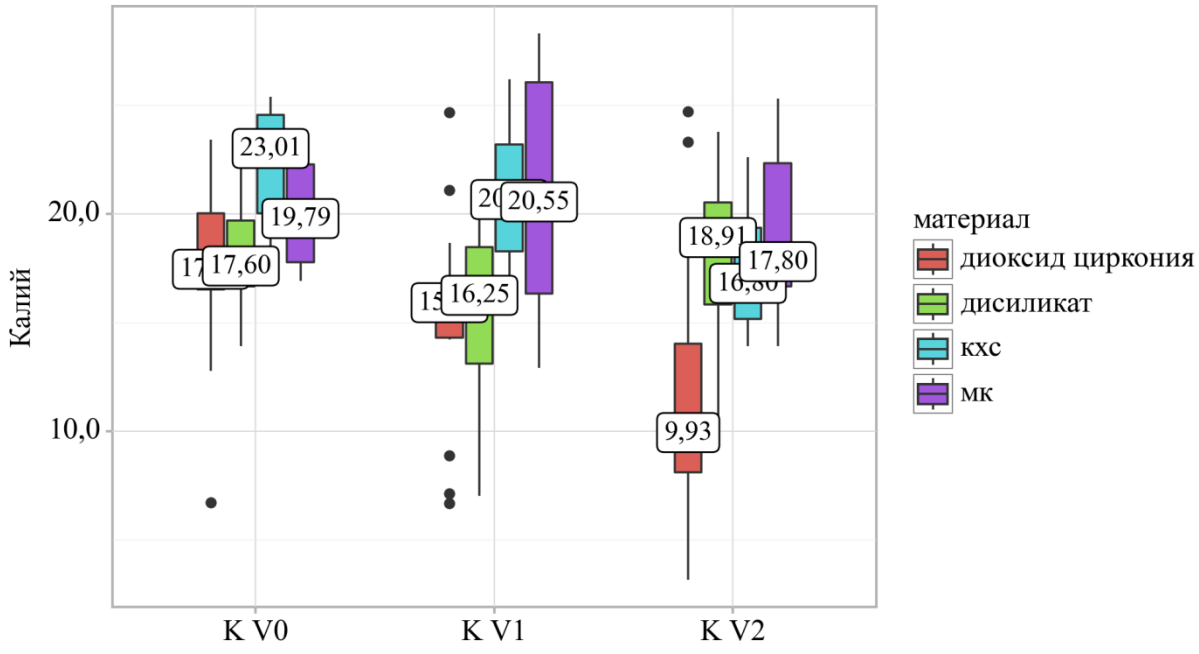


Рисунок 33 – Влияние стоматологического материала на содержание калия в динамике, ммоль/л

Особенности секреции натрия находятся под контролем гипофиза и коры надпочечников и связаны с процессами реабсорбции его в протоках слюнных желез. Содержание натрия в ротовой жидкости всегда находится ниже его плазменного уровня. Согласно полученным данным во все периоды наблюдения, содержание натрия падало в ротовой жидкости пациентов с диоксидом циркония ($p<0,001$) и дисиликатом лития ($p<0,001$), возрастало – с кобальтохромовым сплавом ($p<0,001$) и практически не изменялось у пациентов с металлокерамикой (Таблица 21, Рисунок 34).

Таблица 21 – Динамика содержания натрия в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	15,25	14,00 – 17,00	12,00*	11,75 – 13,00
дисиликат лития	17,00	14,00 – 18,00	15,50	12,25 – 16,00
кхс	13,00	12,25 – 14,00	18,00*	16,25 – 19,00
мк	14,50	12,75 – 16,00	14,00	12,00 – 16,00

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

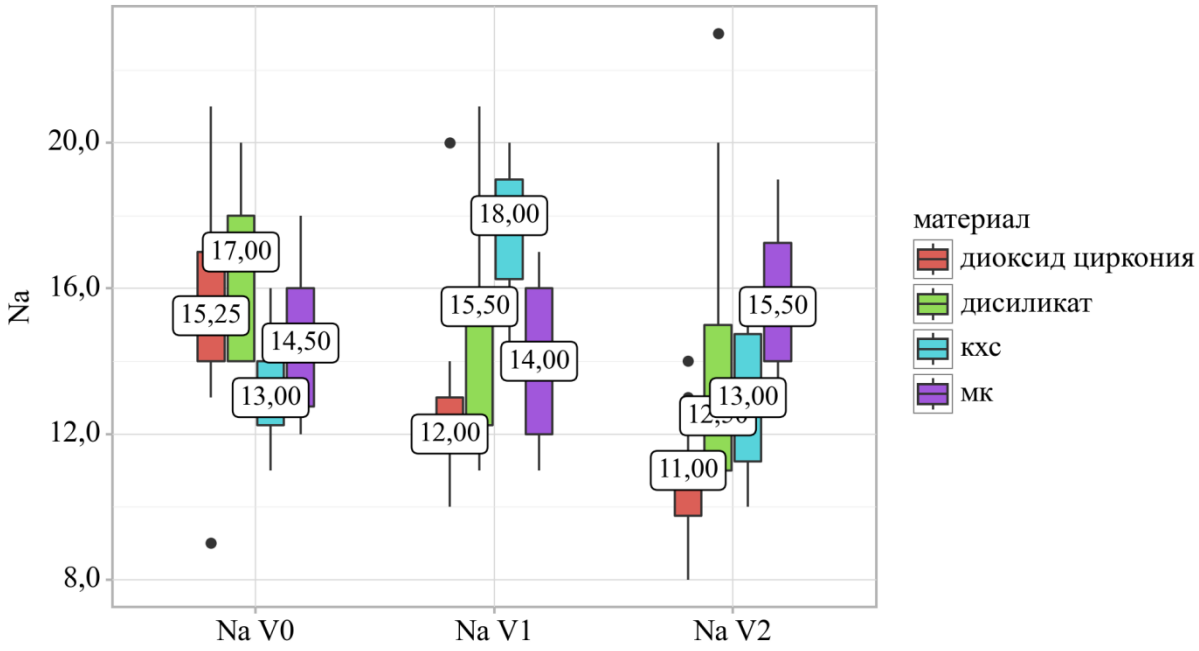


Рисунок 34 – Влияние стоматологического материала на содержание натрия в динамике**,** ммоль/л

Источником хлорид-анионов в ротовой жидкости является в основном околоушная слюнная железа. Исследование уровня хлоридов в ротовой жидкости продемонстрировало рост через месяц после установки протеза с любым из видов стоматологического материала (Таблица 22).

Таблица 22 – Динамика содержания хлоридов в ротовой жидкости, ммоль/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	49,50	46,50 – 54,00	51,50	49,00 – 52,25
дисиликат лития	50,00	48,00 – 50,00	51,00	50,00 – 53,00
кхс	43,50	40,25 – 48,00	48,00	44,75 – 49,75
мк	45,00	43,00 – 47,25	47,00	44,00 – 49,00

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Через три месяца (Рисунок 35) дальнейшее увеличение содержания хлоридов в 1,2 раза имело место у пациентов в случаях с кобальтохромовым сплавом и металлокерамикой ($p<0,001$), а при установке дисиликата лития уровень хлоридов снизился на 10% ($p=0,022$). Подобные изменения отражают, по-видимому, сдвиги кислотно-щелочного состояния и осмотического давления в организме.

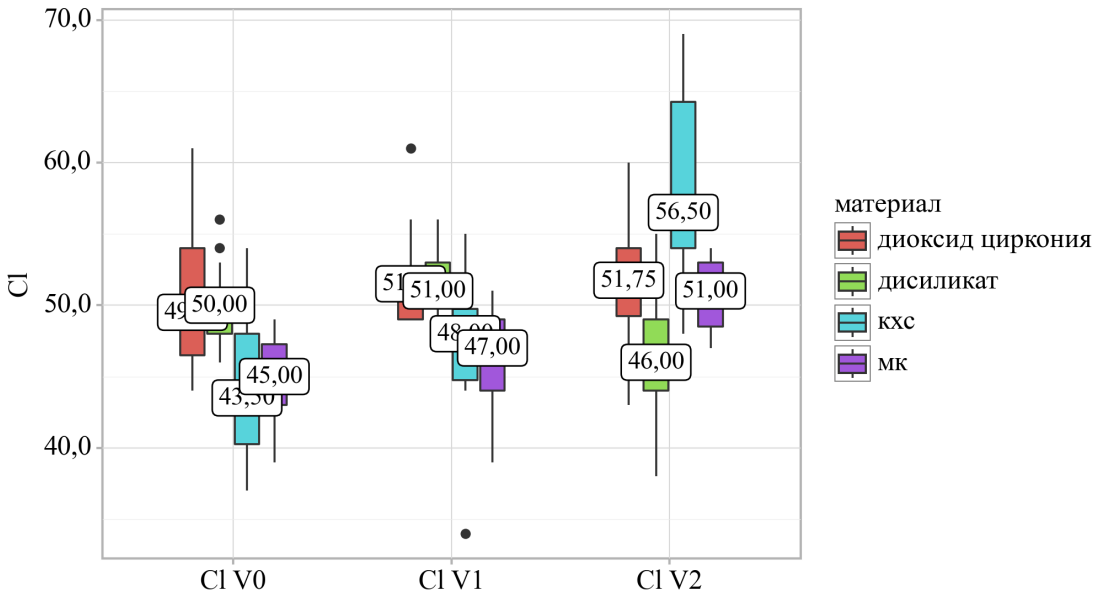


Рисунок 35 – Влияние стоматологического материала на содержание хлоридов в динамике, ммоль/л

Таким образом, исследование показало, что при несъемном ортопедическом протезировании стоматологические конструкционные материалы имеют свою специфику, которая отражается на метаболическом составе ротовой жидкости.

4.5. Описание специфических факторов защиты организма при применении различных видов стоматологических материалов

Полость рта – это среда, где большинство потенциально вредных веществ или патогенов контактируют с окружающей средой хозяина. Именно в полости рта устанавливаются адаптивные и врожденные механизмы иммунной защиты для инактивации или элиминации патогенных микробов, которые пересекают ротовую среду на пути к своим органам-мишеням и тканям (Cross B.W., Ruhl S., 2018). В поддержании специфических и неспецифических механизмов защиты организма и целостности слизистой оболочки полости рта ведущую роль играет ротовая жидкость. Внедрению патогенной микрофлоры противостоят эпителий полости рта и иммунологические субстанции, среди которых специфическим белкам – иммуноглобулинам – принадлежит особая роль. В системе слюнного протеома, состоящего из восьми белковых групп, выделяют 21% белков, поддерживающих мукозальный иммунитет (Колесов С.А., Коркотошвили Л.В., 2015). Среди его компонентов имеются факторы как специфической, так и неспецифической защиты белкового происхождения. Факторы специфической защиты ротовой полости – иммуноглобулины, действующие согласованно с врожденными защитными механизмами. Иммуноглобулинам принадлежит особая роль в противостоянии внедрения патогенной микрофлоры в эпителий полости рта (Waszkiewicz N., Galinska–Skok B., Zalewska A. et al., 2018). Иммуноглобулины слюны могут быть полезными биомаркерами инфекций полости рта. В ротовой жидкости выделят два основных класса иммуноглобулинов: IgA и IgG.

Иммуноглобулин А – димер, который синтезируется плазматическими клетками стромы слюнных желез, далее транспортируется через железистые эпителиальные клетки с помощью полимерного рецептора. После расщепления рецептора на верхушке эпителиальной клетки иммуноглобулин А подвергается экзоцитозу. Выделяют два компонента IgA: первый – секреторный, который предохраняет IgA от разрушения протеолитическими ферментами микроорганизмов. Тем не менее, ряд бактерий ферментативно расщепляют часть изоформ IgA: S. sanguinis и S. mitis, P. gingivalis, Prevotella и некоторые виды Capnocytophaga. Другая фракция – несекреторная, составляющая 15% от общего количества IgA в слюне. Это мономер, попадающий в полость рта в основном через десневую щель или слизистую оболочку.

Было проведено динамическое исследование содержания иммуноглобулина А в ротовой жидкости пациентов при несъемном ортопедическом стоматологическом протезировании (Таблица 23).

Таблица 23 – Динамика содержания IgA в ротовой жидкости, г/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,25	0,24 – 0,27	0,23	0,22 – 0,24
дисиликат лития	0,22	0,20 – 0,27	0,24	0,20 – 0,27
кхс	0,23	0,20 – 0,24	0,24	0,20 – 0,32
мк	0,21	0,19 – 0,22	0,22	0,21 – 0,23

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Обнаружено, что статистически значимые изменения наблюдаются только через три месяца после начала ортопедического пособия (Рисунок 36): увеличение в случае применения кобальтохромового сплава на 37% ($p=0,001$), металлокерамики – в 1,09 раза ($p=0,027$), а уменьшение уровня IgA – при использовании диоксида циркония ($p=0,041$).

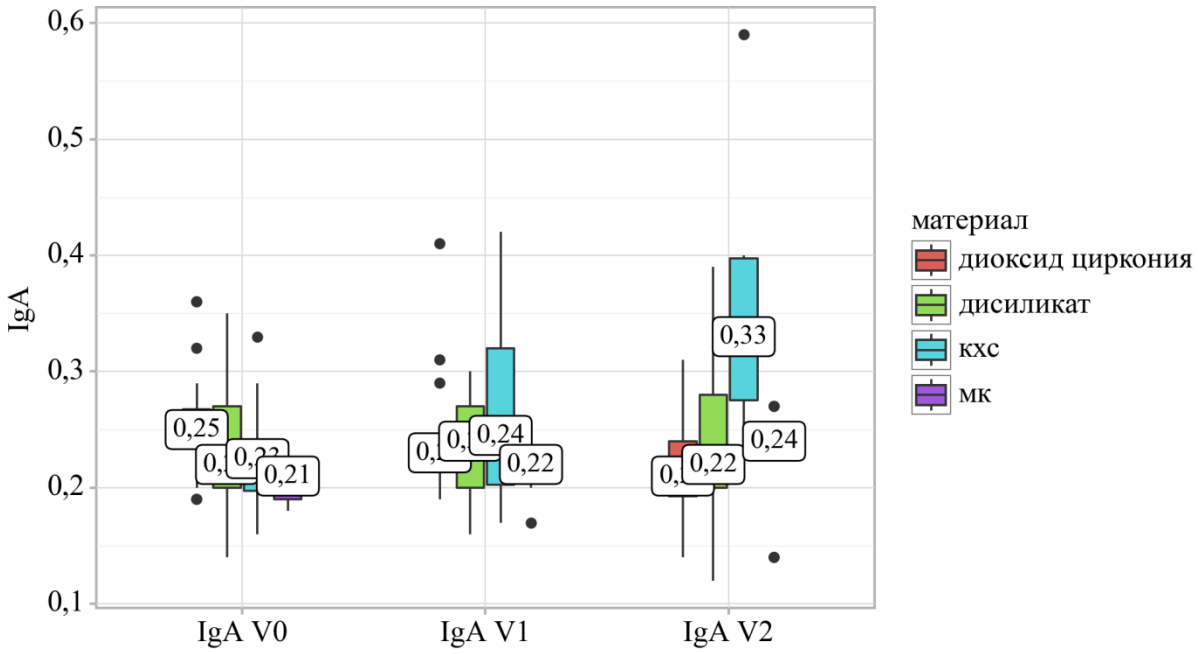


Рисунок 36 – Влияние стоматологического материала на содержание IgA в динамике, г/л

Известно, что IgA связывается с антигенами в слюне, слизистой оболочке полости рта и приобретенной пленке эмали. Кроме того, он ингибирует микробную адгезию к слизистой оболочке полости рта и зубным поверхностям, осуществляя удаление микроорганизмов, например, S. mutans, из полости рта путем агглютинации. Уменьшение в слюне нормального уровня иммуноглобулинов, особенно IgA, может способствовать гнойно-воспалительным или аллергическим заболеваниям слизистой оболочки полости рта (Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015).

Что касается иммуноглобулинов G-класса, большая их часть поступает пассивно из крови через десневую щель, и лишь небольшая часть образуется в слюнных железах. Уровень их в ротовой жидкости в 100 раз выше, чем концентрация IgA (Лобейко В. В., Иорданишвили А. К., Малышев М.Е., 2015). Антитела этого класса могут обрести иммунопатологическую роль в случае, когда невозможна элиминация антигена (Brandtzaeg P., 2003). Так, при дисбактериозе слизистой оболочки рта на фоне включения ликопида в комплексное лечение наблюдается снижение уровня IgG наряду с повышением показателей sIgA в ротовой жидкости.

Был выполнен анализ динамики содержания IgG в зависимости от применяемого стоматологического материала (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика содержания IgG в ротовой жидкости, г/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,05	0,04 – 0,06	0,04	0,04 – 0,06
дисиликат лития	0,04	0,03 – 0,06	0,07*	0,06 – 0,08
кхс	0,06	0,05 – 0,09	0,07	0,06 – 0,08
мк	0,05	0,05 – 0,06	0,06	0,05 – 0,06

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Выявлено, что через месяц после начала ортопедического лечения значимый рост данного иммуноглобулина имеет место у пациентов с дисиликатом лития (на 75%, p=0,001). Вместе с тем, во всех других группах подобная картина наблюдалась лишь спустя три месяца применения конструкционного материала (Рисунок 37): рост в два раза при использовании диоксида циркония (p<0,001), в 1,5 раза – в случае кобальтохромового сплава (p=0,007) или металлокерамики (p=0,004).

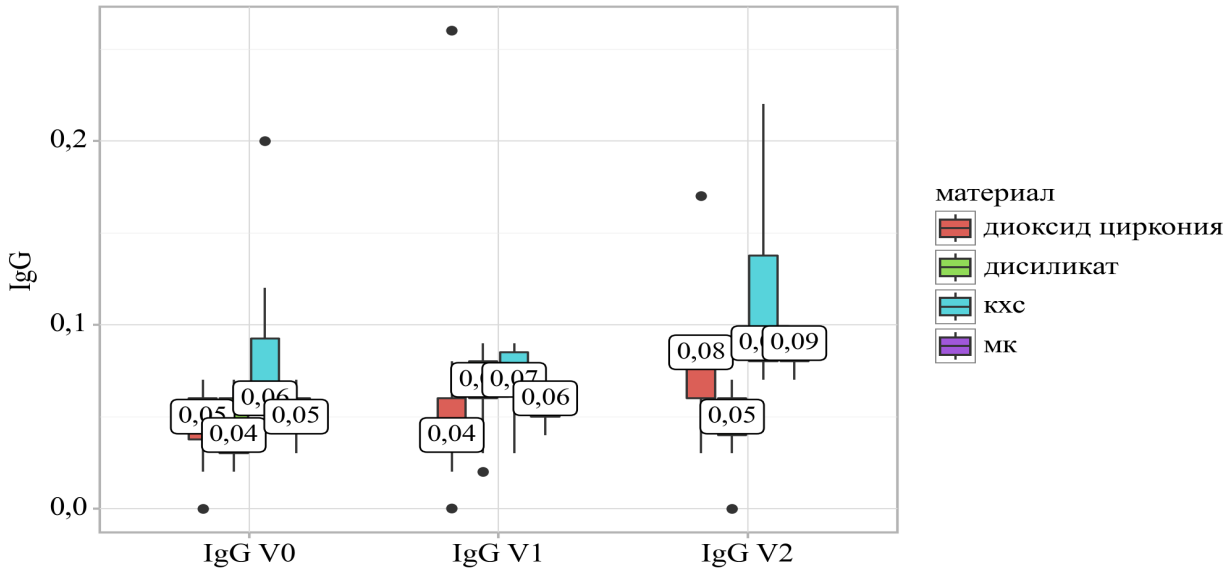


Рисунок 37 – Влияние стоматологического материала на содержание IgG в динамике, г/л

Фракции других иммуноглобулинов (IgM, IgD и IgE) в слюне невелики, и в основном они также попадают в полость рта через десневую щель. Было проведено исследование содержания IgM в ротовой жидкости пациентов в зависимости от вида конструкционного стоматологического материала (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика содержания IgM в ротовой жидкости, г/л

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,02	0,01 – 0,03	0,01	0,01 – 0,04
дисиликат лития	0,03	0,03 – 0,03	0,02*	0,02 – 0,02
кхс	0,02	0,01 – 0,03	0,02	0,01 – 0,04
мк	0,02	0,02 – 0,02	0,03	0,02 – 0,03

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Сравнительный анализ показал, что содержание данного иммуноглобулина в ротовой жидкости пациентов практически не изменялось, за исключением значимого падения его уровня в 1,5 раза ($p=0,001$) через один месяц после установки несъемного протеза с дисиликатом лития, который восстановился через три месяца до исходного значения (Рисунок 38).

Таким образом, сравнительное изучение содержания иммуноглобулинов A, M, G в ротовой жидкости пациентов с различными видами конструкционного стоматологического материала показало неоднозначную картину в динамике. Так, при использовании дисиликата лития уже через один месяц отмечается повышенная иммунная активность в виде увеличения уровня IgG в ротовой жидкости, что позволяет фагоцитам тканей полости рта распознавать и уничтожать патогены, отражая иммунологический ответ организма. При использовании трех других видов конструкционных материалов аналогичные процессы наблюдаются лишь спустя три месяца после начала лечения, причем при установке протеза с диоксидом циркония в этот период наблюдается снижение содержания IgA, что может

свидетельствовать о возможном развитии инфекционно-аллергического процесса в полости рта.

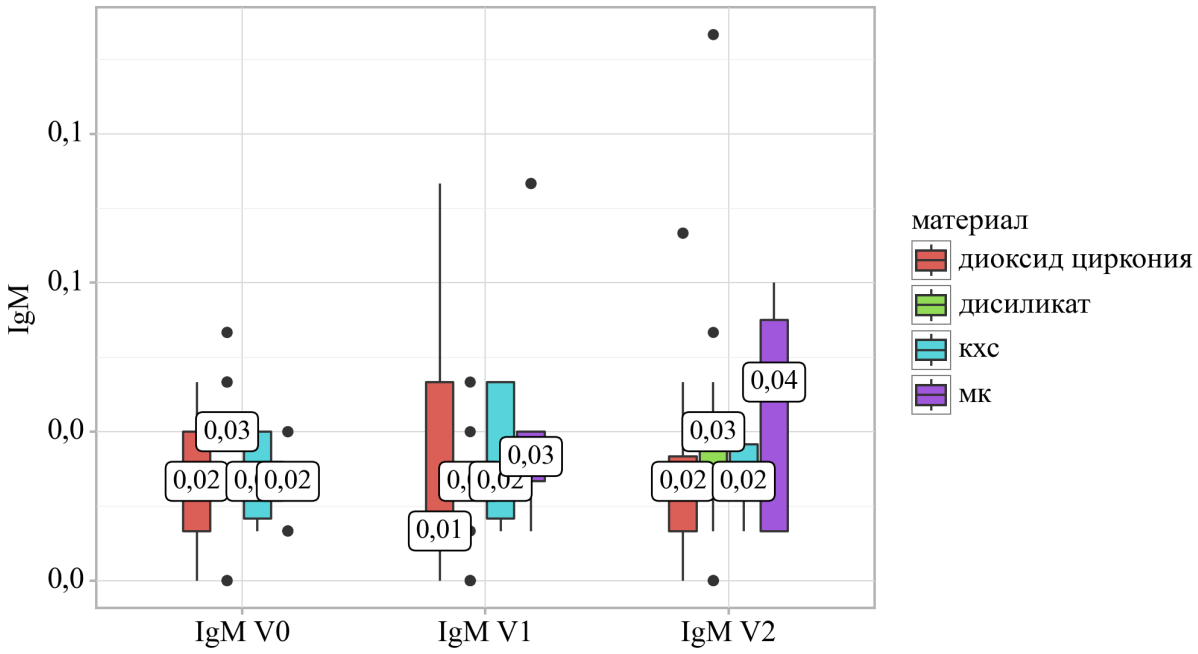


Рисунок 38 – Влияние стоматологического материала на содержание IgM в динамике, г/л

4.6. Реакция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на виды материалов

Диагностическими маркерами воспаления в организме человека являются присутствующие в слюне цитокины. Известно, что цитокины присутствуют не только в крови, но и в слюне, отражая развитие воспалительных процессов в организме человека. В полость рта они попадают из лимфоцитов и макрофагов эпителия слизистых оболочек под действием флогогенных стимулов, из протоков слюнных желез, а также из сывороточного транссудата. Кроме того, источниками являются эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта, подвергающиеся воздействию микрофлоры (Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е., 2015). Интерлейкины играют важную роль в формировании ключевых

путей антимикробной стратегии защиты организма от агрессивных пародонтопатогенов.

Было проведено сравнительное изучение уровня цитокинов в ротовой жидкости пациентов с разными видами конструкционных материалов, в частности интерлейкина-6 (Таблица 26).

Таблица 26 – Динамика содержания интерлейкина-6 в ротовой жидкости, пг/мл

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	0,70	0,22 – 1,22	0,90	0,54 – 1,51
дисиликат лития	1,59	0,86 – 2,44	2,32*	0,92 – 3,47
кхс	2,75	1,22 – 4,05	2,44	1,48 – 4,23
мк	2,59	1,79 – 3,69	2,98	1,51 – 4,76

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Динамика содержания интерлейкина-6 в ротовой жидкости показала рост уровня цитокина в течение всех периодов исследования: значимый через месяц использования дисиликата лития – в 1,4 раза ($p=0,005$), через три месяца – диоксида циркония (в 2,2 раза, $p=0,002$) и металлокерамики (в 1,5 раза, $p=0,018$). При применении кобальтохромового сплава через месяц содержание интерлейкина-6 в ротовой жидкости снизилось, а через три месяца (Рисунок 39) выросло в 1,6 раза ($p=0,025$).

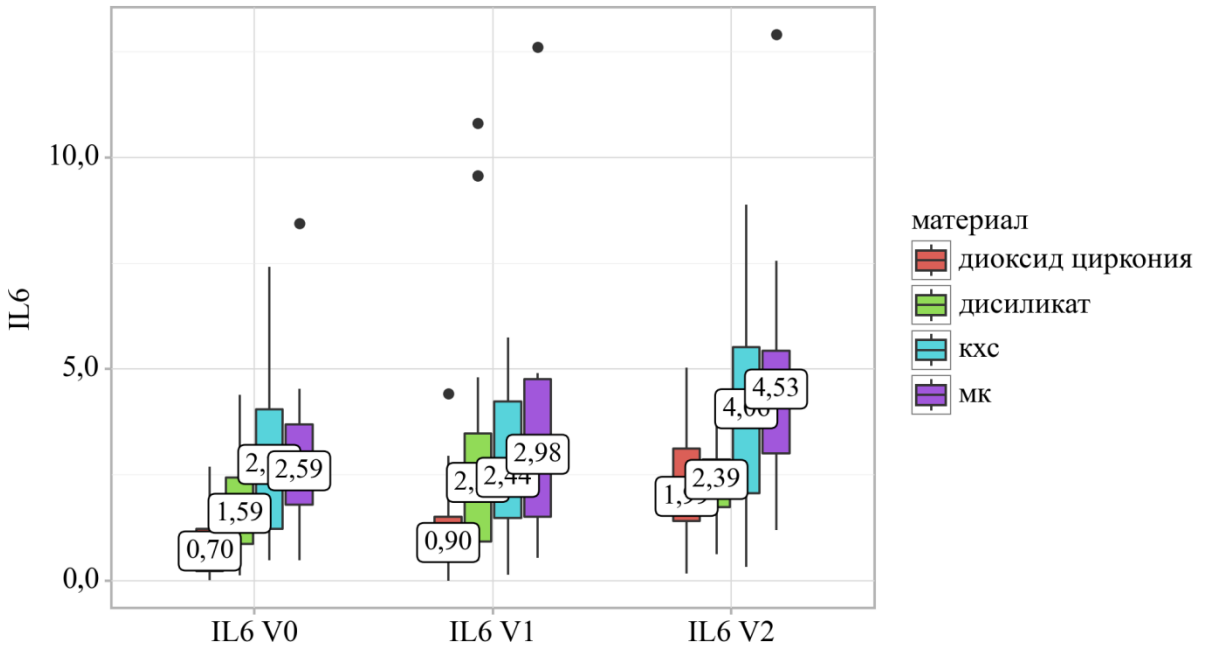


Рисунок 39 – Влияние стоматологического материала на содержание интерлейкина-6 в динамике, пг/мл

Интерлейкин-6 является малым полипептидом, состоящим из четырёх альфа-спиралей, стабилизированных внутримолекулярными дисульфидными мостиками. Известно, что действие IL-6 на гепатоциты стимулирует образование тромбопоэтина, гепсидина, гаптоглобина, а также α1-антихимотрипсина (Hashizume M., Hayakawa N., Mihara M., 2008). В связи с этим считается, что интерлейкин-6 является биомаркером развития воспаления, медиатором организменного острофазового ответа (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Воспалительный процесс в полости рта сопровождается деструкцией биологически активных веществ, включая АТФ и нуклеиновые кислоты. В данный процесс вовлекаются соседние эпителиальные, эндотелиальные клетки, альвеолярные макрофаги. В свою очередь, это является триггером, провоцирующим генерацию провоспалительных цитокинов, в числе которых не только интерлейкин-6, но и γ-интерферон – индуцибельный белок, являющийся хемоаттрактантом для моноцитов, макрофагов и Т-клеток.

Привлечение этих клеток к месту внедрения инфекции способствует дальнейшему развитию воспалительной реакции (Moore J.B., June C.H., 2020).

Динамика содержания в ротовой жидкости γ-интерферона (IFN) в зависимости от материала выявила, что его уровень в ротовой жидкости пациентов через месяц после установки протеза с дисиликатом лития падает на 40% (p=0,025), а с кобальтохромовым сплавом или металлокерамикой имеет место тенденция к росту (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика содержания γ-интерферона в ротовой жидкости, пг/мл

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	4,51	2,28 – 5,73	4,09	2,97 – 6,24
дисиликат лития	5,77	3,44 – 6,65	4,11*	2,98 – 5,04
кхс	5,20	4,84 – 5,85	5,23	3,97 – 5,89
мк	4,77	3,97 – 4,90	5,19	3,82 – 6,09

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Спустя три месяца после применения кобальтохромового сплава или металлокерамики содержание гамма-интерферона выросло еще на 33% (p=0,004) и в 1,15 раза (p=0,001) соответственно, а в случае с дисиликатом лития отмечена тенденция к дальнейшему росту. В отличие от всех конструкционных материалов, у пациентов с диоксидом циркония в ротовой жидкости прослеживается динамика прогрессивного падения данного гликопротеина (Рисунок 40).

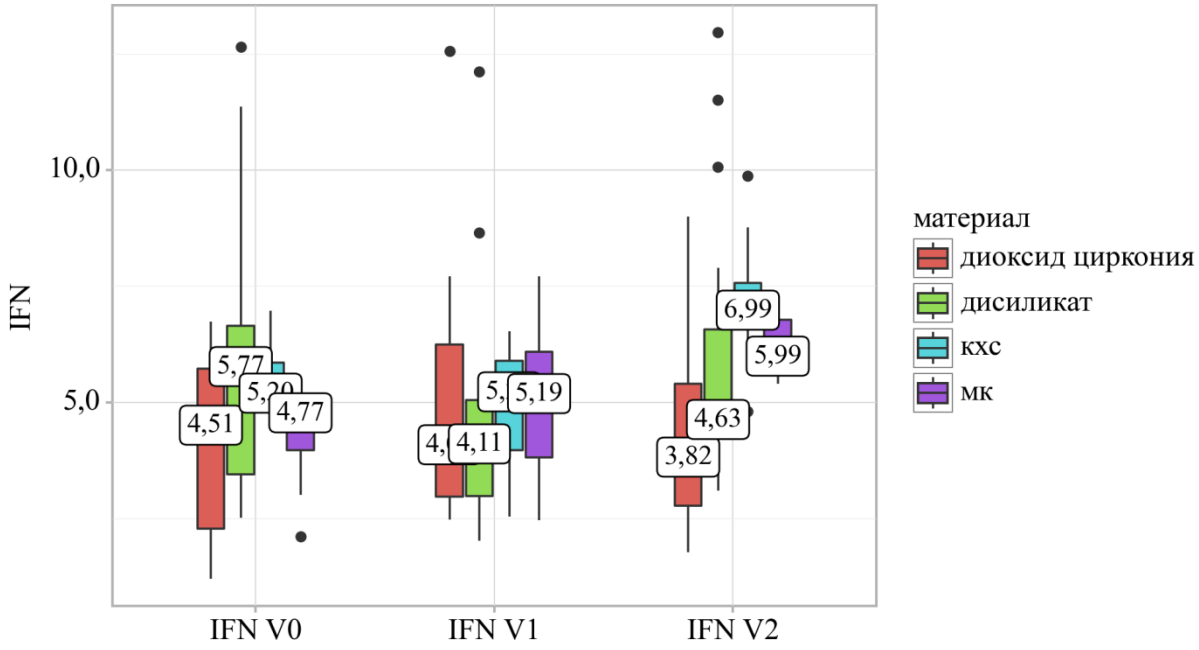


Рисунок 40 – Влияние стоматологического материала на содержание γ-интерферона в динамике, пг/мл

γ-интерферон – интерферон II типа, представляет собой гликипротеин с молекулярной массой 16,9 кDa, обладает противовирусной и тумороцидной активностью, активирует макрофаги и моноциты, NK-клетки, пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует созревание костномозговых клеток-предшественников моноцитов, подавляет опухолевый рост и размножение вирусов.

Кроме того, **γ**-интерферон является индуктором экспрессии моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1). MCP-1 относится к семейству хемокинов с молекулярной массой 8-19 кDa, может продуцироваться эндотелиальными клетками, астроцитами, гладкомышечными клетками, фибробластами и макрофагами под влиянием различных медиаторов. Моноцитарный хемоаттрактант является активатором синтеза многих факторов воспалительного процесса, индуцируя тем самым прогрессирование патологических изменений, в том числе в костной ткани (Никитина В.В., Захарова Н.Б., 2010).

Известно, что в здоровых сосудах цитокин отсутствует (Москалёв А.В., Сбойчаков В.Б., Цыган В.Н. и др., 2018).

Увеличение концентрации в крови MCP-1 свидетельствует о первых признаках патологических изменений сосудов, в частности – в дифференцировке эндотелиальных и гладкомышечных клеток (Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С. и др., 2019).

Интересно было проанализировать содержание моноцитарного хемотаксического белка-1 в ротовой жидкости как возможного предиктора сосудистой дисфункции в тканях полости рта (Таблица 28).

Таблица 28 – Динамика содержания моноцитарного хемотаксического белка-1 в ротовой жидкости, пг/мл

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	24,83	20,88 – 37,30	46,53*	28,73 – 81,67
дисиликат	31,94	13,15 – 44,78	63,45*	45,83 – 105,49
кхс	23,80	12,19 – 77,37	16,69	9,82 – 23,32
мк	32,70	13,95 – 48,25	21,44	12,44 – 46,79

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$)

Показано, что в группе пациентов с диоксидом циркония установлены статистически значимые изменения: при исследовании ротовой жидкости через месяц после установки несъемной ортопедической конструкции содержание MCP-1 увеличилось в 1,8 раза ($p = 0,013$), а спустя три месяца упало в два раза. В ходе анализа в группе дисиликата лития отмечен статистически значимый рост через один месяц, когда содержание хемокина увеличилось в два раза ($p<0,001$), а через три месяца его уровень в ротовой жидкости упал в 3,4 раза, причем по сравнению с первоначальным измерением уровень MCP-1 уменьшился в 1,7 раза (Рисунок 41).

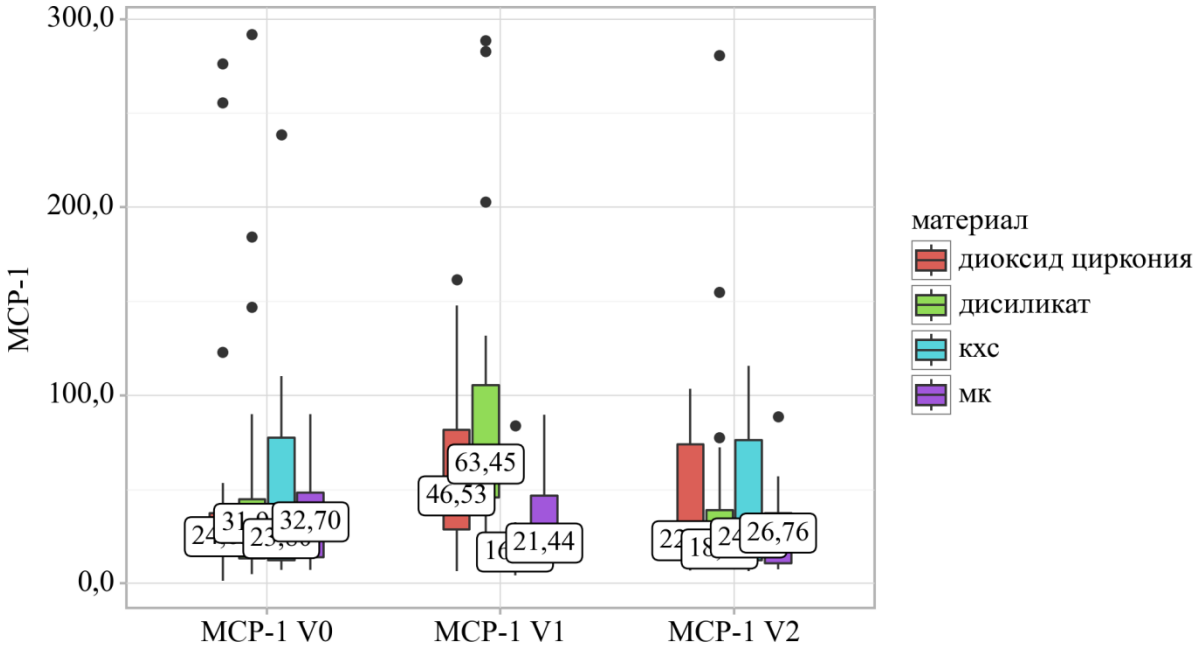


Рисунок 41 – Влияние стоматологического материала на содержание моноцитарного хемотаксического белка-1 в динамике, пг/мл

Измерение моноцитарного хемотаксического белка-1 в группах пациентов с кобальтохромовым сплавом и металлокерамикой показало иную динамику: через месяц после начала ортопедического лечения произошло падение содержания хемокина в ротовой жидкости на 42% и 52% соответственно, а через три месяца – увеличение на 44% при установке пациентам кобальтохромового сплава и на 24% – металлокерамики, однако эти изменения оказались статистически не значимыми.

Известно, что интенсивность местного иммунитета снижает противовоспалительный цитокин интерлейкин-10. Это цитокин с молекулярной массой 18 кDa. Его продуцируют Т-хелперы 2 типа, CD8+лимфоциты, макрофаги, некоторые субпопуляции дендритных клеток, эозинофилы, тучные клетки, В-клетки, моноциты, а также кератиноциты, эпителиоциты и опухолевые клетки.

Был выполнен анализ динамики содержания IL-10 в ротовой жидкости в зависимости от вида примененного материала (Таблица 29).

Таблица 29 – Динамика содержания интерлейкина-10 в ротовой жидкости, пг/мл

Вид материала	Этапы наблюдения			
	I		II	
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$
диоксид циркония	2,05	1,34 – 3,43	2,91	2,51 – 3,62
дисиликат лития	1,68	1,22 – 1,90	2,38	1,99 – 3,51
кхс	2,54	1,78 – 3,75	1,74	1,18 – 3,36
мк	3,28	2,29 – 3,80	2,01*	1,64 – 2,37

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Обнаружено, что в двух группах пациентов наблюдается динамический рост содержания данного цитокина в ротовой жидкости, особенно значимый через три месяца после установки протеза в 1,08 раза в случае применения диоксида циркония (p=0,008) и в 1,4 раза – дисиликата лития (p=0,007). Иная тенденция прослеживается при использовании в качестве конструкционного материала кобальтохромового сплава и металлокерамики: через месяц после их установки уровень интерлейкина-10 снижается на 45% и 63% (p<0,001) соответственно, а через три месяца – повышается в 2,4 (p=0,002) и 1,5 раза (p=0,004) соответственно (Рисунок 42).

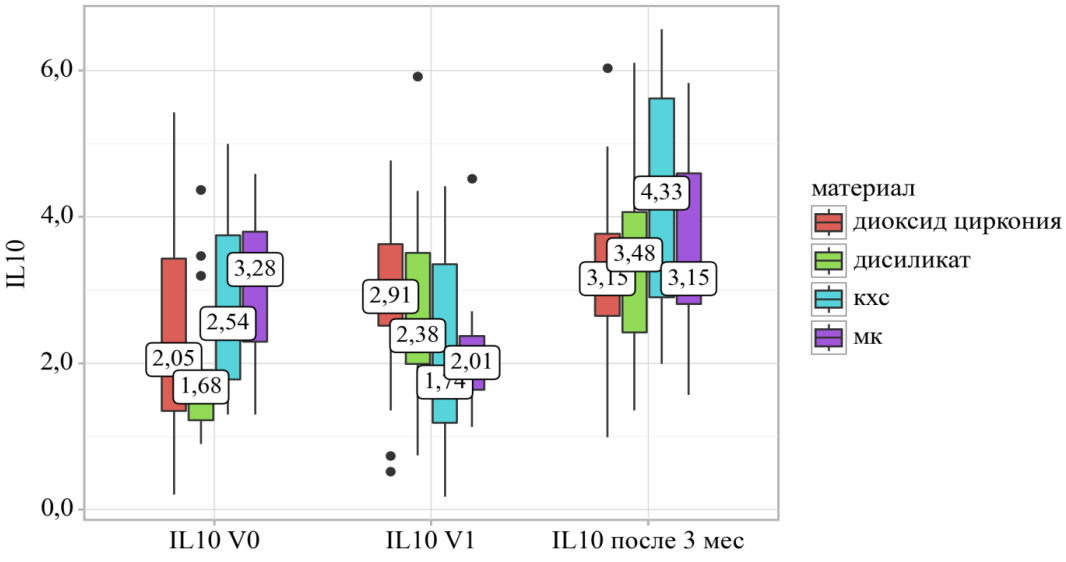


Рисунок 42 – Влияние стоматологического материала на содержание интерлейкина-10 в динамике, пг/мл

Таким образом, исследование показало, что иммунологический статус пациентов реагирует специфически при использовании различных видов стоматологических конструкционных материалов для протезирования.

4.7. Видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из биологических сред ротовой полости пациентов, нуждающихся в ортопедическом восстановительном несъемном протезировании

В период с 2023 по 2025 годы было проведено 288 микробиологических исследований с зубо-десневой борозды, поверхности зуба и несъемной ортопедической конструкции от 72 пациентов, нуждающихся в единичном ортопедическом стоматологическом лечении. У всех обследованных пациентов был выявлен рост микроорганизмов из полученных образцов. Общее количество микробных штаммов, высеваемых из зубо-десневой борозды до начала терапии, составило 148 с максимальным видовым разнообразием – 62 штамма. Видовое разнообразие представлено на Рисунке 43.

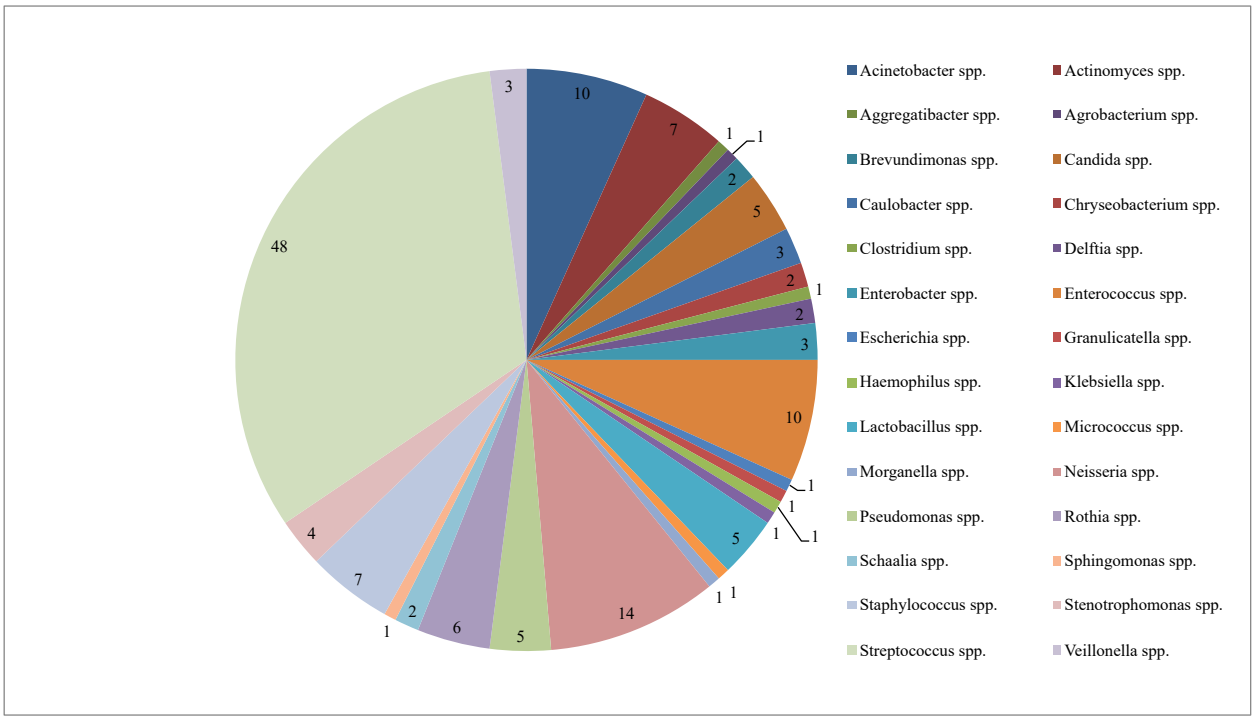


Рисунок 43 – Видовой состав бактерий, выделенных из зубо-десневой борозды от пациентов, нуждающихся в ортопедической стоматологической помощи до лечения в абсолютных значениях

Ротовая полость отличается благоприятными условиями для размножения микрофлоры за счет слабощелочной реакции среды, наличия пищевых остатков, оптимальной влажности и благоприятной температуры. По плотности микробного заселения оральный биотоп в человеческом организме находится на втором место после Intestinum crassum. В миллилитре смешанной слюны можно обнаружить до 108 клеток самых разных микробов, а в соскобах с десны – до 1012 (Левицкий А. П., 2007). Микрофлора полости рта представлена многочисленными видами аэробных и анаэробных микроорганизмов, среди которых доминируют анаэробы (в зубном налете соотношение анаэробы/аэробы составляет 1000/1) (Романенко И.Г., 2016).

Обращает на себя внимание, что практически у 98% пациентов при 1 визите выявлялись микроорганизмы парадонтопатогенного комплекса из бактерий – пародонтопатогенов по классификации Socransky (Socransky S.S. et al., 1998). Согласно данной классификации, все микробные патогены разделяются на комплексы: «красный», «оранжевый», «желтый», «зеленый», «фиолетовый» (Abu Fanas S. et al., 2021; Di Spirito F. et al., 2024).

В нашем наблюдении это были только Streptococcus sanguinis (ранее S. sanguis), S. mitis, S. oralis, S. intermedius, S. Gordonii, относящиеся к «желтому» комплексу. Именно Streptococcus oralis продемонстрировал самую высокую частоту высеваемости. В целом род Streptococcus spp. был наиболее часто встречающимся, на втором месте по частоте – род Neisseria spp с непатогенными представителями. По истечении месяца после проведенного лечения микробиологическая картина десневого посева претерпела изменения, которые выражались в уменьшении общего количества высеваемых штаммов до 143, снижении и видового, и родового разнообразия до 50 и 20 соответственно (Рисунок 44).

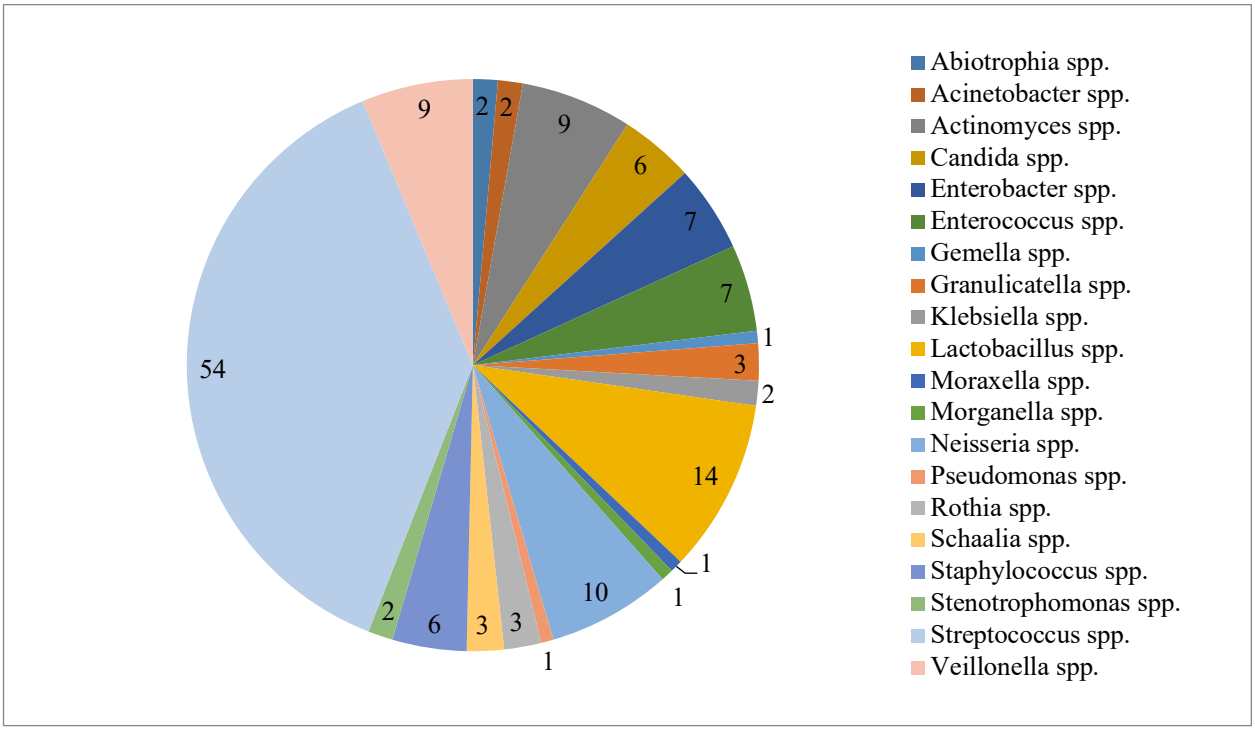


Рисунок 44 – Видовой состав бактерий, выделенных из зубо-десневой борозды от пациентов через месяц после установки несъемной ортопедической конструкции в абсолютных значениях

Максимальное количество микробных штаммов, выделяемых от одного пациента, изменялось от 13,3±7 в среднем при исследовании соскоба с десны до начала лечения – до 4,4±3,1 через месяц после лечения. Выявлено статистически достоверное увеличение количества Lactobacillus spp. с 3,38% до 9,79% (p=0,03) и пародонтопатогенов «желтого» комплекса с появлением представителей «фиолетового» с 14,19% до 23,78% (p=0,04).

Такие тенденции отражают позитивное влияние проведенного восстановления зубного ряда, так как Lactobacillus spp., относящиеся к облигатной микрофлоре полости рта, оказывают протективное воздействие, купируя негативное влияние патогенной флоры, и нормализуют метаболические нарушения в разных биотопах организма человека, в том числе оральном (Брагин А. В., Куман О. А., 2008; Романенко И.Г., Чепурова Н.И., 2016). Lactobacillus spp. – это сахаролитические аспорогенные анаэробные бактерии, представляющие собой важную составляющую часть микробиоты человека и выполняющие многочисленные и разнообразные

функции. Это не только проявление антагонистической активности в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов, но и активация иммунной системы макроорганизма, участие в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, холестерина, желчных кислот. Lactobacillus spp. способны деградировать ряд токсинов, канцерогенов, аллергенов, препятствовать всасыванию токсичных продуктов, проявлять антиоксидантную активность. Лактобациллы также обладают высокими колонизационными свойствами за счет синтеза молочной кислоты, перекиси водорода, лизоцима, особых антибиотикоподобных веществ – бактериоцинов (Романенко И.Г., Чепурова Н.И., 2016).

Рост количества пародонтопатогенов «желтого комплекса» может рассматриваться двояко. С одной стороны, эти виды микроорганизмов придают адгезивные свойства бактериям из оранжевого комплекса, что может привести к созданию благоприятных условий для роста уже таких бактерий, как Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola и Tannerella forsythia, которые относятся к «красному» комплексу и вызывают пародонтит различной степени тяжести. Входящие в «желтый» комплекс Streptococcus oralis, Streptococcus sanguinis, Streptococcus mitis при длительном персистировании способны за счет специальных рецепторов становиться связующими звеньями между эпителием десны, с одной стороны, и облигатными анаэробами, такими как Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Capnocytophaga spp., Fusobacterium nucleatum, – с другой (Bai L. et al, 2020).

Но вместе с тем, среди микробных комплексов, играющих значимую роль в развитии заболеваний пародонта, наиболее важным для поддержания нормального микробиоценоза полости рта, является «желтый комплекс». Именно бактерии «желтого комплекса» вступают в антагонизм с основными пародонтопатогенами и играют защитную роль (Fernández-Tomé S. et al, 2021). В нашем исследовании можно отметить факт установления колонизационной резистентности макроорганизма благодаря антагонистическим

взаимоотношениям между индигенной микрофлорой (в основном лактобактериями) и условно-патогенными и патогенными бактериями.

В исследовании для посева применялись не только исследования с зубо-десневой борозды в динамике, но и с поверхности зубов, а также использовался предложенный нами метод микробиологического исследования несъемных ортопедических конструкций (патент RU № 2814756 от 4.03.2024 «Способ исследования микробиоты полости рта в зависимости от материала несъемных ортопедических конструкций»). Биоматериал для микробиологического исследования собирают через один месяц после установки ортопедической конструкции с последующим извлечением из полости рта и погружением ее в 4 мл жидкой питательной тиогликолевой среды, добавлением в среду дорназы альфа в количестве 1 мл, вортексированием в течение 5 минут и дальнейшим микробиологическим исследованием полученной микробной суспензии. Изобретение обеспечивает получение точных данных изменения микробиоты полости рта в тканях прилегающей десны и на изготовленной ортопедической конструкции в зависимости от степени выраженности адгезии микроорганизмов к исследуемым конструкционным материалам, используемым при протезировании пациентов.

Видовое разнообразие биотопов с поверхности зуба у стоматологических ортопедических пациентов до начала терапии представлено на Рисунке 45.

На поверхности зуба, как и при исследовании микробного разнообразия зубо-десневой борозды, в качестве доминирующего вида установлен Streptococcus spp. – в 39,52%, но на втором месте по частоте встречаемости были определены Staphylococcus spp. (8,87%) и Enterococcus spp. (7,26%). Общее количество выделенных штаммов с поверхности зуба составило 124, с их родовым разнообразием до 29 и детекцией 55 отдельных видов.

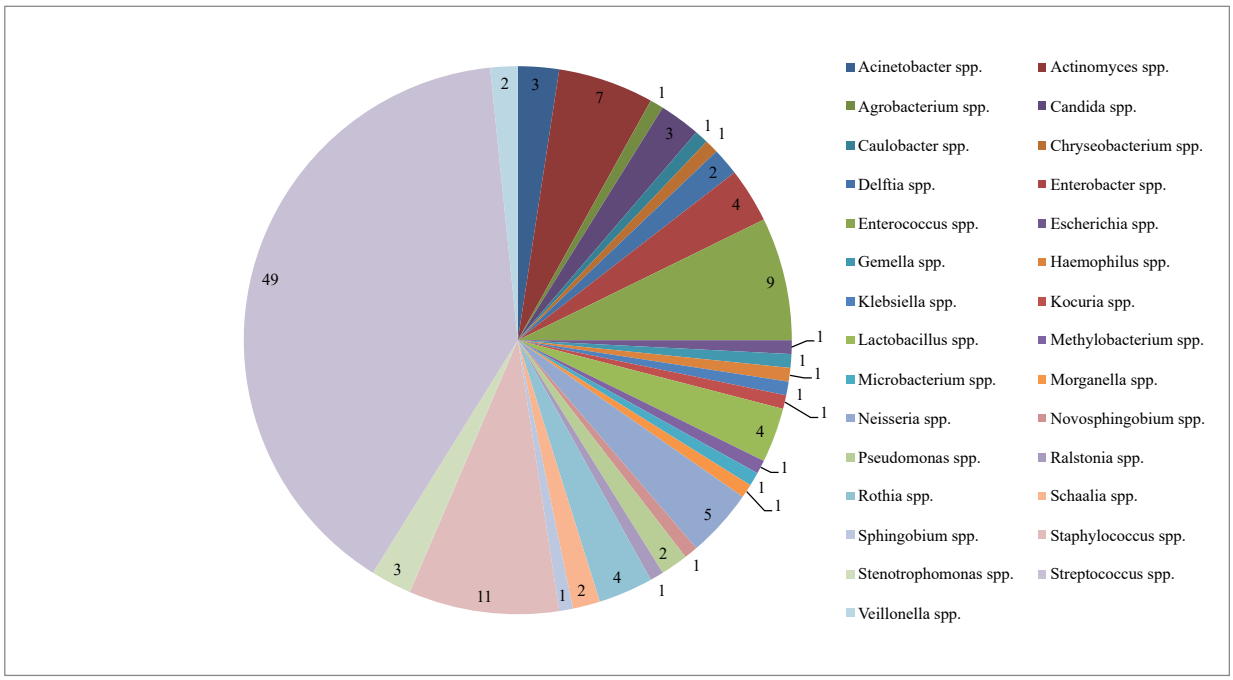


Рисунок 45 – Видовой состав бактерий, выделенных с поверхности зуба от пациентов, нуждающихся в ортопедической стоматологической помощи до лечения в абсолютных значениях

Характер биотопов поверхности коронки отличался уже меньшим количественным и видовым разнообразием (Рисунок 46).

Количество выделяемых штаммов уменьшилось на 8,9% с 124 до 113 с уменьшением количества родов микробиоценоза на 27,6% и идентифицированных видов – на 12,7%.

Динамическое наблюдение микробиоты, выделяющейся с зуба, продемонстрировало незначительное снижение биоразнообразия с 9,2±2,6 до 8,4±2,8 высеваемых микроорганизма у одного пациента.

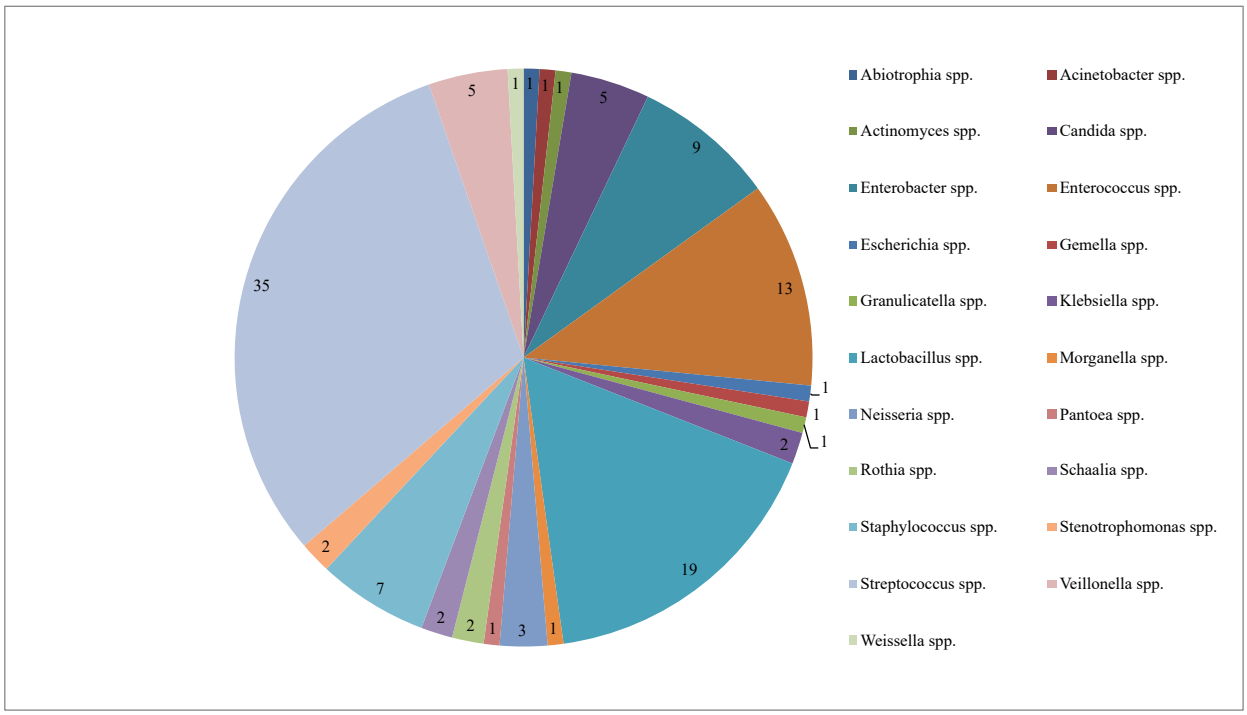


Рисунок 46 – Видовой состав бактерий, выделенных с поверхности коронки от пациентов через месяц после установки несъемной ортопедической конструкции в абсолютных значениях

При сопоставлении изменений микробиологической картины поверхностей зуб/коронка можно также отметить достоверное значительное увеличение частоты высеваемости представителей резидентной флоры в виде Lactobacillus spp. с 3,23% до 16,81% ($p<0,001$) и снижение как частоты регистрации, так и количественных показателей пародонтопатогенных бактерий «желтого» и «фиолетового» комплексов рода с 23,39% до 16,81%.

Таким образом, при исследовании колонизации нового объекта в ротовой полости микробный состав, как правило, изменялся в количественном и качественном составе не идентично изменениям микробиоты поверхности десны, хотя общие тренды, несомненно, присутствовали.

При сопоставлении изменений орального биотопа при применении разных ортопедических конструкционных материалов обращает на себя внимание, что при использовании дисиликата лития практически не произошло изменений в количестве пародонтопатогенов «желтого» комплекса, присутствовавших изначально. Отмечена замена Streptococcus

oralis на Streptococcus mitis на поверхности десны. Обращает на себя внимание и сохранение наличия Candida dubliniensis на десне и распространение ее на поверхность коронки в нескольких наблюдениях.

При применении в качестве конструкционного материала диоксида циркония также отмечается преимущественное сохранение микроорганизмов «жёлтого» парадонтопатогенного комплекса, в некоторых случаях с увеличением их количества и появлением Veillonella parvula, относящейся к «фиолетовому» комплексу. Также интересно исчезновение или уменьшение количества кишечных патогенов с поверхностей десны и коронки, таких как Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae и Escherichia coli. Аналогичная ситуация отмечалась в одном из наблюдений и для Staphylococcus aureus.

При анализе микробиологических исследований пациентов, у которых применялся в качестве конструкционного ортопедического материала кобальт-хромовый сплав, динамическая картина наблюдения отличалась разнообразием. В некоторых случаях качественный и количественный состав принципиально не изменялись, однако в большей части исследований отмечено сохранение имеющейся изначально флоры, в том числе пародонтопатогенной «желтого» комплекса, и расширение спектра обнаруженных потенциально патогенных микроорганизмов. Так, появление Candida albicans описано в 28% случаев, Enterococcus faecalis и Enterobacter cloacae – в 29%, Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans – в 12% и 16% соответственно. Тем не менее, встречались клинические ситуации снижения титра Enterococcus faecalis и Enterobacter cloacae и даже их полной эрадикации. Известно, что Streptococcus sanguinis, Streptococcus mitis, Streptococcus mutans, Prevotella melaninogenica и Fusobacteria nucleatum в ассоциации с Staphylococcus aureus, Candida albicans чаще формируют дентальные бляшки (Садыков М.И. и др., 2016).

В группе пациентов, которым оказывалось стоматологическое ортопедическое пособие с применением металлокерамических

конструкционных материалов, микробиологическая картина изменений также была неоднозначной.

Динамика изменения микробного разнообразия орального биотопа представлена на Рисунке 47.

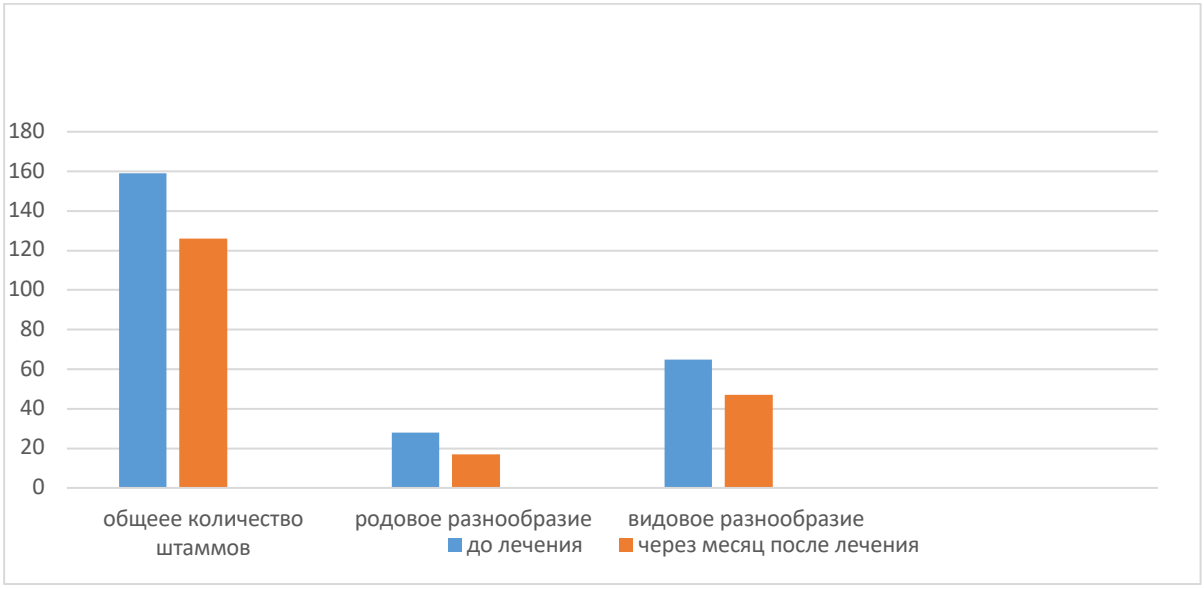


Рисунок 47 – Изменение разнообразия высеваемых микроорганизмов при использовании металлокерамических стоматологических ортопедических конструкций в динамике в абсолютных значениях

В подавляющем большинстве случаев колебания носили относительный характер, микрофлора оставалась стабильной (в том числе и потенциально патогенная), с тенденцией к нормализации после лечения. В целом достоверно увеличивается частота регистрации Lactobacillus spp. с 5,03% до 20,63% ($p<0,001$), обладающих, безусловно, протективным влиянием на защитные механизмы гомеостаза ротовой полости, но при этом изменений в качественном и количественном составе выделяемых микроорганизмов пародонтопатогенного комплекса практически не произошло.

Наблюдалось исчезновение с десневой поверхности и поверхности временной коронки Candida albicans – 15%, Enterobacter cloacae – 12%, Streptococcus anginosus – 11%, Escherichia coli – 16%. В одном из наблюдений у пациента изменился состав микрофлоры с полным исчезновением любых

комплексов пародонтопатогенных возбудителей (Streptococcus oralis), а также Escherichia coli, Staphylococcus aureus в титрах 10^3, однако сохранилась в исходном титре 10^6 Klebsiella pneumoniae, распространившись дополнительно с десны на поверхность коронки. Наблюдались и более неблагоприятные изменения микробного пейзажа: появление Candida albicans, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae и Streptococcus mutans, ранее с десны и поверхности зуба не высевавшиеся.

Повышение титров условно-патогенных микроорганизмов из числа постоянных обитателей слизистой оболочки полости рта до титров 10^5-10^6 КОЕ для пневмококков и стафилококков свидетельствует о значительной нагрузке на постоянную микрофлору факторов, снижающих ее колонизационную резистентность, и как следствие – изменение качественного показателя микробиоценоза полости рта в сторону случайных непостоянных обитателей. Выявление в ротовой полости большого количества бактерий, обладающих патогенными свойствами и потенциалом, позволяет предполагать наличие условно-патогенной микрофлоры, которая в дальнейшем сможет сыграть роль в возникновении и поддержании патологии пародонта.

ГЛАВА V
РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДБОРА КОНСТРУКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ

5.1. Выявление предикторов несовместимости стоматологического материала с тканями полости рта пациента

Нами было проведено прогнозирование исхода стоматологического протезирования в зависимости от вида конструкционного материала (Таблица 30).

Таблица 30 – Биосовместимость конструкционного материала

Показатель	Категории	Материал				p
		диоксид циркония	дисиликат лития	кхс	мк	
исход	материал совместим, % пациентов	66,7	71,4	28,6	38,5	0,032*
	материал несовместим, % пациентов	33,3	28,6	71,4	61,5	

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При сопоставлении исхода стоматологического протезирования в зависимости от материала, были установлены статистически значимые различия (p=0,032). Оказалось, что хорошей способностью встраиваться в организм пациента, не вызывая побочных клинических проявлений и клеточного или тканевого ответа для достижения оптимального терапевтического эффекта, обладают два материала: дисиликат лития, показавший совместимость у 71,7% пациентов, и диоксид циркония – у 66,7% обследованных. Металлокерамические протезы показали совместимость у 38,5%, а кобальтохромовый сплав – у 28,6% пациентов (Рисунок 48).

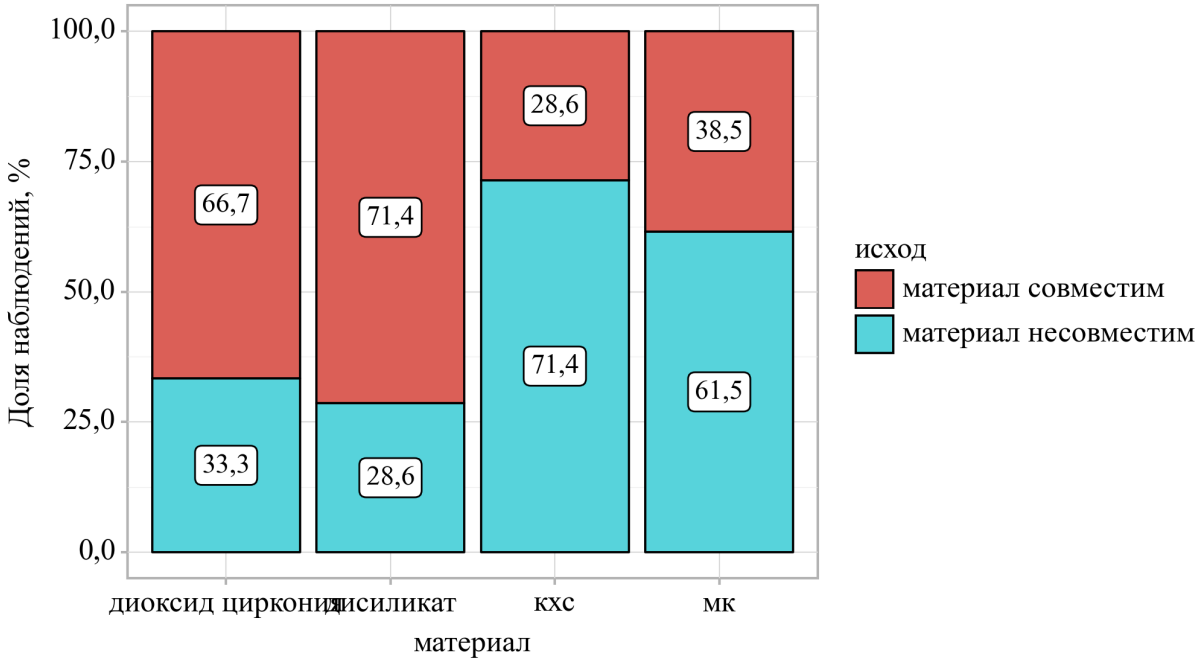


Рисунок 48 – Анализ исхода протезирования в зависимости от вида материала

С целью отбора предикторов для создания моделей прогнозирования исхода протезирования с различными конструкционными материалами был проведен ROC-анализ с установлением статистически значимых связей (Таблицы 31, 32, 33, 34).

Таблица 31 – Поиск предикторов совместимости при использовании металлокерамики

Показатели по этапам	Категории	Исход		
		M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$	p
1	2	3	4	5
MCP-1-I	материал совместим	13,58 ± 6,28	5,78 – 21,38	0,006*
	материал несовместим	46,33 ± 20,70	29,02 – 63,64	
MCP-1-II	материал совместим	12,79 ± 3,91	7,94 – 17,65	0,020*
	материал несовместим	44,09 ± 29,68	19,28 – 68,91	
ГГТ-II	материал совместим	14,20 ± 8,93	3,12 – 25,28	0,049*
	материал несовместим	5,62 ± 5,24	1,25 – 10,00	
IL6-I	материал совместим	1,56	0,48 – 1,87	0,023*
	материал несовместим	3,09	2,63 – 4,53	

1	2	3	4	5
Глюкоза-II	материал совместим	0,30	0,20 – 0,30	0,049*
	материал несовместим	0,20	0,10 – 0,20	
Мочевина-I	материал совместим	21,30	18,60 – 21,60	0,007*
	материал несовместим	8,85	8,78 – 12,43	
K-I	материал совместим	22,10	21,72 – 23,49	0,047*
	материал несовместим	17,83	17,66 – 19,09	
K-II	материал совместим	26,20	25,32 – 26,20	0,015*
	материал несовместим	16,55	16,08 – 18,86	

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности исхода протезирования металлокерамикой в зависимости от активности фермента ГГТ и содержания глюкозы. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 5{,}361 - 0{,}158 * \text{ГГТ V1} - 16{,}077 * \text{Глюкоза V1}$$

где P – оценка вероятности несовместимости материала, z – значение логистической функции, ГГТ V1 – активность ГГТ в ротовой жидкости через месяц от начала протезирования, глюкоза V1 – содержание глюкозы в ротовой жидкости через месяц от начала протезирования.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов, по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p=0,037). При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 49).

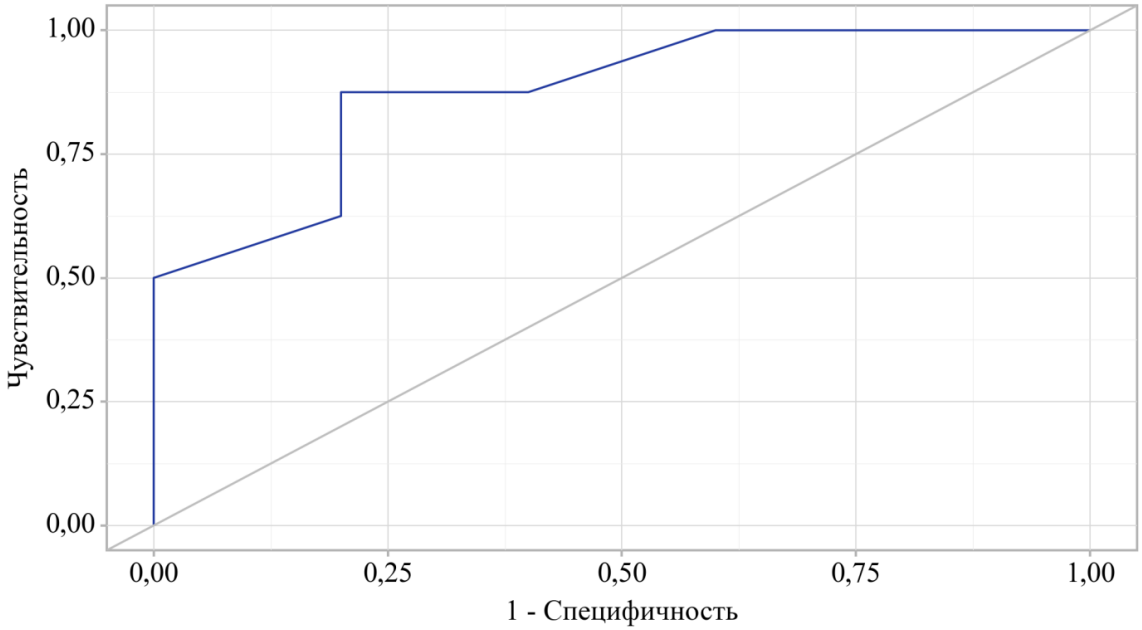


Рисунок 49 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода при использовании металлокерамики

Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором исхода (AUC = 0,875; 95% ДИ: 0,679 – 1,000, p = 0,027). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,563. Несовместимость материала прогнозировалась при значении оценок вероятности P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 87,5% и 80,0%, соответственно.

Далее были проанализированы критерии совместимости при использовании кобальтохромового сплава (Таблица 32).

Таблица 32 – Предикторы совместимости при использовании кобальтохромового сплава

Показатели по этапам	Категории	Исход		
		M ± SD / Me	95% ДИ / $Q_1 – Q_3$	p
1	2	3	4	5
ИГР-У - II	материал совместим	1,78 ± 0,94	0,29 – 3,26	0,046*
	материал несовместим	0,82 ± 0,64	0,36 – 1,28	

1	2	3	4	5
ИФ-В - II	материал совместим	1,95	1,73 – 2,20	0,015*
	материал несовместим	1,50	1,18 – 1,50	
ИС-Л - II	материал совместим	1,00	1,00 – 1,25	0,006*
	материал несовместим	0,00	0,00 – 0,00	

Оказалось, что при отборе предикторов для построения модели прогнозирования исхода статистически значимые связи установлены не были.

Был проведен поиск предикторов совместимости с материалом дисиликат лития (Таблица 33).

Таблица 33 – Предикторы совместимости при использовании дисиликата лития

Показатели по этапам	Категории	Исход		
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q_1 – Q_3	p
ЛДГ-I	материал совместим	35,00	23,50 – 54,00	0,039*
	материал несовместим	18,00	3,50 – 28,75	
Глюкоза-II	материал совместим	0,20 ± 0,00	0,20 – 0,20	< 0,001*
	материал несовместим	0,20 ± 0,00	0,20 – 0,20	
IgM-II	материал совместим	0,02	0,01 – 0,02	0,020*
	материал несовместим	0,02	0,02 – 0,03	

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности исхода в зависимости от активности фермента ЛДГ при первом посещении пациентов. Полученная зависимость описывается следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,952 - 0,068 * \text{ЛДГ V0}$$

где P – оценка вероятности несовместимости материала, z – значение логистической функции, ЛДГ V0 – активность ЛДГ при первом посещении.

Регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов, по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p = 0,017). При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 50).

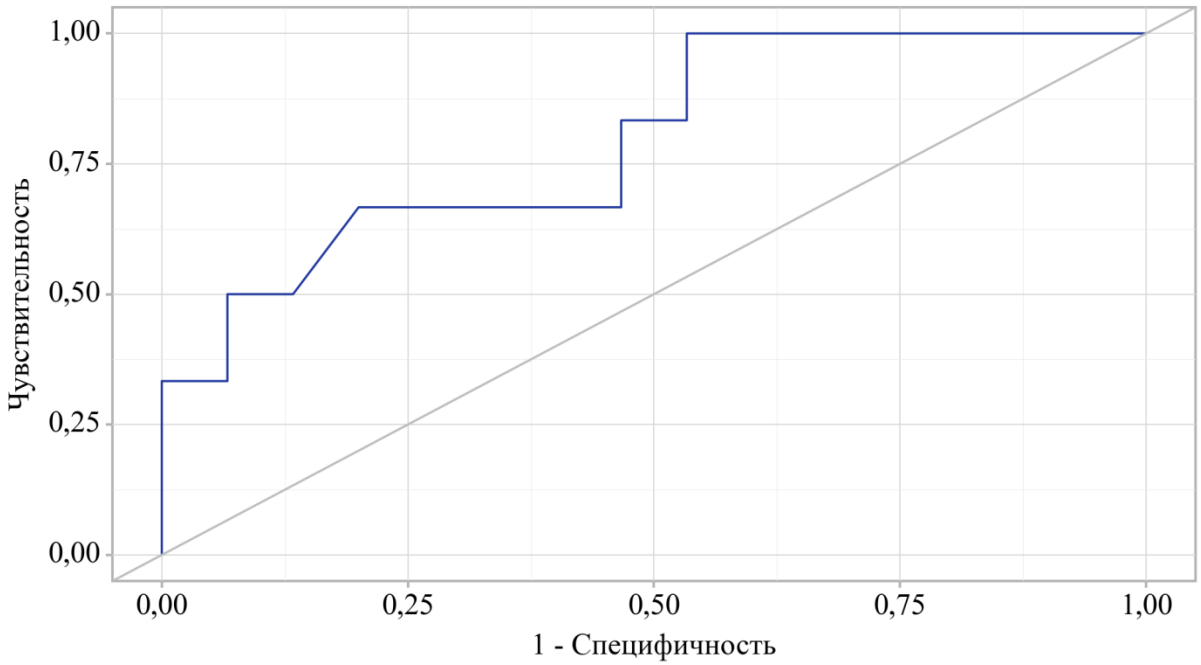


Рисунок 50 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода дисиликата лития

Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором исхода (AUC = 0,794; 95% ДИ: 0,558 – 1,000, p = 0,039).

Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off составило 0,370. Несовместимость материала прогнозировалась при значении оценок вероятности P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 80,0%, соответственно.

Поиск предикторов совместимости с диоксидом циркония выявил, что наиболее значимыми являются гигиенические индексы Федорова-Володкиной и Силнес-Лоу (Таблица 34).

Таблица 34 – Предикторы совместимости с диоксидом циркония

Показатели по этапам	Категории	Исход		
		Me	$Q_1 – Q_3$	p
ИФ-В - I	материал совместим	1,85	1,50 – 2,08	0,033*
	материал несовместим	2,30	2,15 – 2,40	
ИС-Л -I	материал совместим	0,00	0,00 – 1,00	0,007*
	материал несовместим	2,00	1,00 – 2,00	

Прогностическая модель описывается следующим уравнением:

$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$

$z = -2,769 + 1,851 * ИС\text{-}Л\ V0$

где P – оценка вероятности несовместимости материала, z – значение логистической функции, ИС-Л V0 – индекс Силнес-Лоу при первом посещении.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов, по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p=0,004). Обнаружено, что при увеличении индекса Силнес-Лоу, зарегистрированного при первом посещении, на одну единицу шансы несовместимости материала увеличиваются в 6,367 раза.

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 51).

Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором исхода (AUC = 0,847; 95% ДИ: 0,648 – 1,000, p=0,007). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,718. Несовместимость материала

прогнозировалась при значении оценок вероятности Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 57,1% и 85,7%, соответственно.

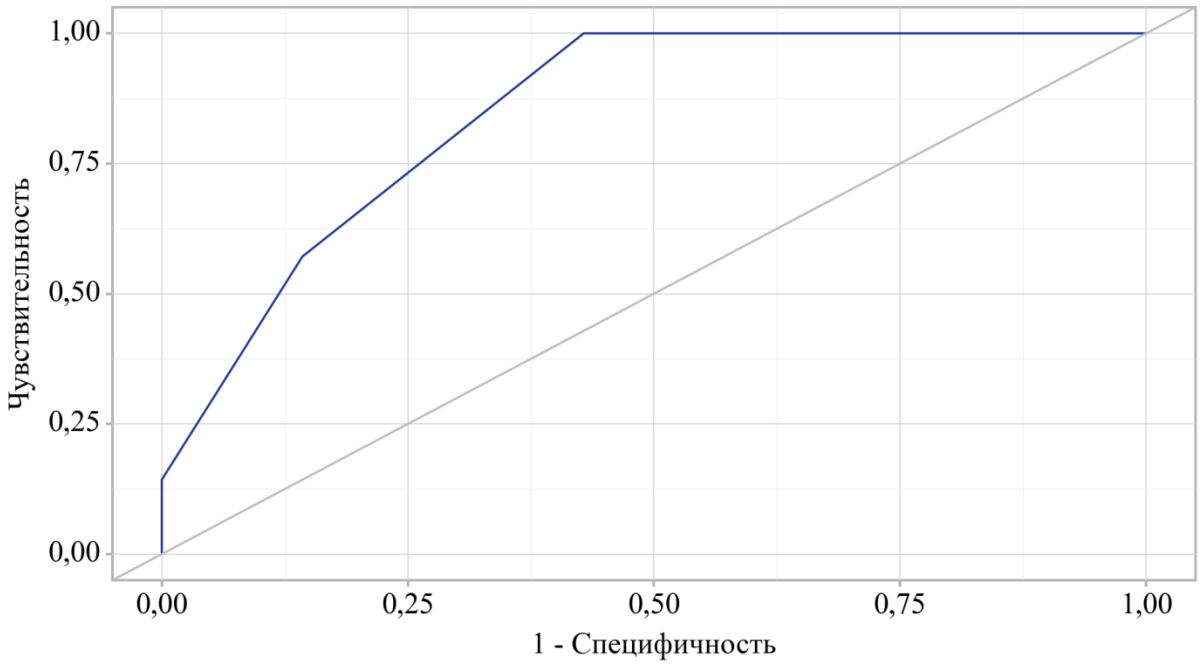


Рисунок 51 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода с диоксидом циркония

5.2. Моделирование in vivo прогнозирования биосовместимости конструкционного стоматологического материала

Для обеспечения возможности выявления отсроченных индивидуальных реакций тканей пародонта на конкретный конструкционный материал при длительной экспозиции и объективизации оценки способности материала к аккумуляции зубного налета в реальных условиях полости рта предложено использование конструкционного образца из исследуемых материалов (подана заявка № 2026109313 от 01.04.2026 на полезную модель «Устройство для персонализированной оценки биосовместимости стоматологических конструкционных материалов»). Специализированное устройство для длительного *in vivo* (внутриротового) тестирования конструкционных материалов стабильно и атравматично фиксировалось

стационарно на естественных зубах, не нарушая окклюзию, дикцию и гигиеническое состояние полости рта пациента (Рисунок 52).



Рисунок 52 – Схема размещения устройства на вестибулярной поверхности моляра, демонстрирующая положение вне окклюзионных контактов

Перед фиксацией образца проводили первичное клиническое обследование состояния слизистой оболочки и тканей пародонта, включая определение упрощенного индекса гигиены ротовой полости (ИГР-У), кровоточивости десен, состояния пародонта по индексу CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) и индекса PFRI (Plaque Formation Rate Index) по методике P. Axelsson (1991). Данный индекс позволяет оценить индивидуальную интенсивность адгезии микроорганизмов к поверхности тестируемого материала в условиях полости рта конкретного пациента. При возникновении жалоб у пациента на ощущения дискомфорта, боли в месте фиксации образца и/или нарушении краевого прилегания образец сплава извлекался из полости рта. При отсутствии нежелательных явлений спустя один и три месяца проводилось повторное клиническое обследование с определением тех же стоматологических индексов, комплекса биохимического, иммунологического исследования ротовой жидкости и микробиологического тестирования. Образец удалялся, остатки цемента сошлифовывались полирами до чистого зуба.

Для подтверждения эффективности заявленного способа персонализированной оценки биосовместимости был проведён сравнительный анализ клинических показателей у 40 добровольцев с нормальным стоматологическим статусом. Пациенты были разделены на 4 группы по 10 человек в зависимости от используемого стоматологического конструкционного материала. Для наглядной демонстрации из четырех фотографий разных материалов выбрано более наглядное изображение устройства из кобальтохромового сплава (Рисунок 53).



Рисунок 53 – Устройство для персонализированной оценки биосовместимости из кобальтохромового сплава в полости рта через месяц после установки

Для оценки направленности изменений, происходящих в организме пациента под воздействием конструкционного материала, проведено сопоставление полученных данных биохимического и иммунологического

тестирования групп пациентов, которым проведено традиционное ортопедическое лечение с установкой коронки и группы пациентов с установкой устройства для персонифицированного подбора конструкционного материала.

Из полученных данных следует, что в показателях ротовой жидкости и значениях гигиенических индексов при установке коронки и описанного устройства достоверных отклонений не выявлено, для отдельных показателей (содержания общего белка, лактата, глюкозы, магния, IgM, IgG, Il 6,10) изменения почти полностью идентичны (Рисунки 54, 55).

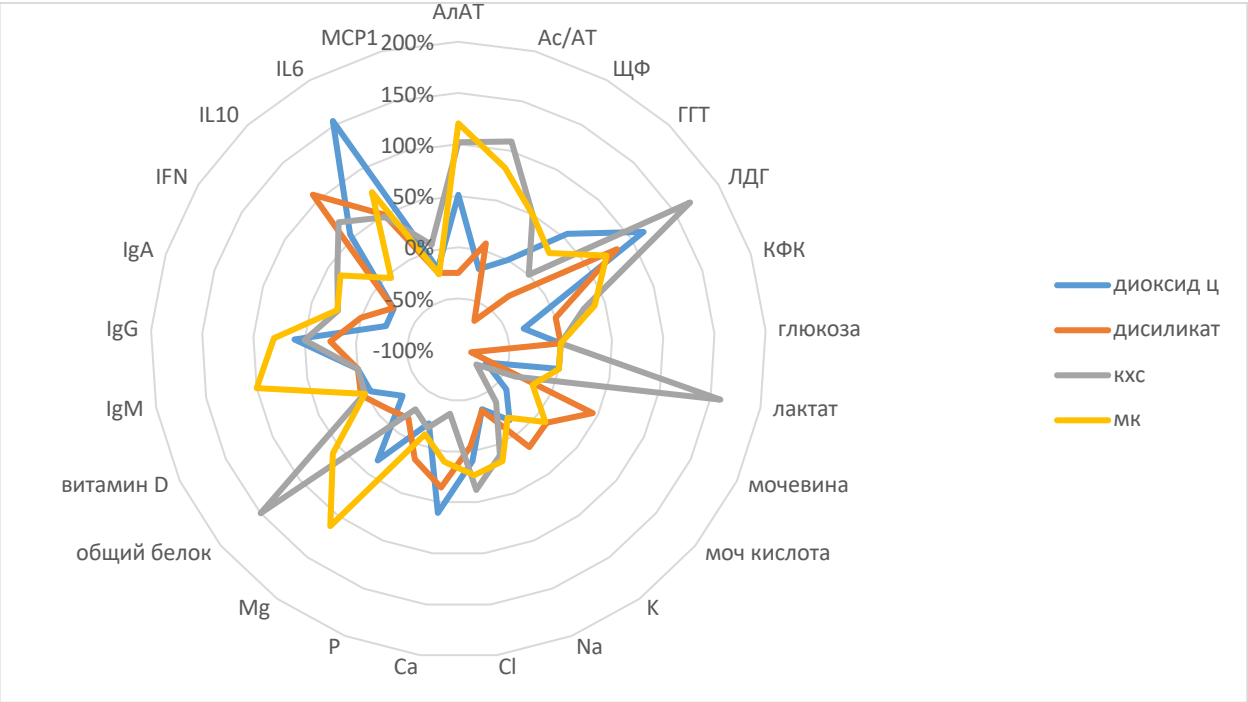


Рисунок 54 – Изменение (в % от исходных) показателей ротовой жидкости пациентов через три месяца после проведенного лечения

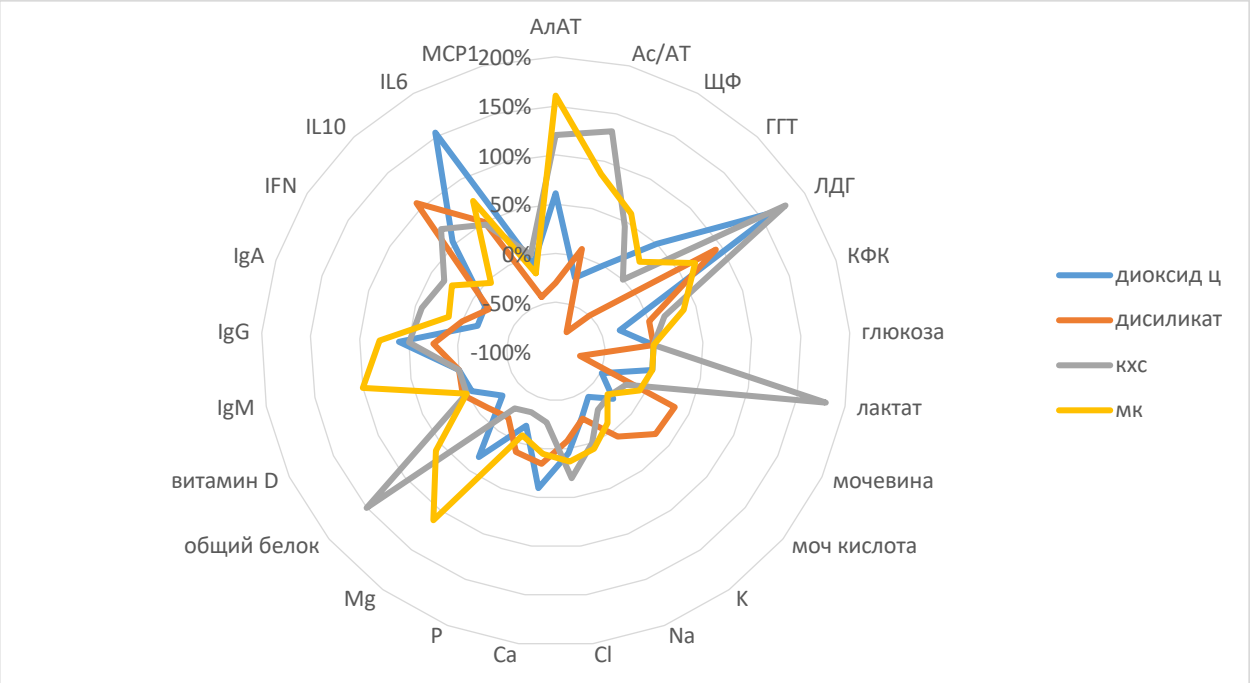


Рисунок 55 – Изменение (в % от исходных) показателей ротовой жидкости через три месяца после установки устройства для персонализированной оценки биосовместимости

На основании полученных данных прогностических моделей и возможности использования устройства для оценки биосовместимости был разработан алгоритм персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании (Рисунок 56), рассчитанный на применение врачами-стоматологами.

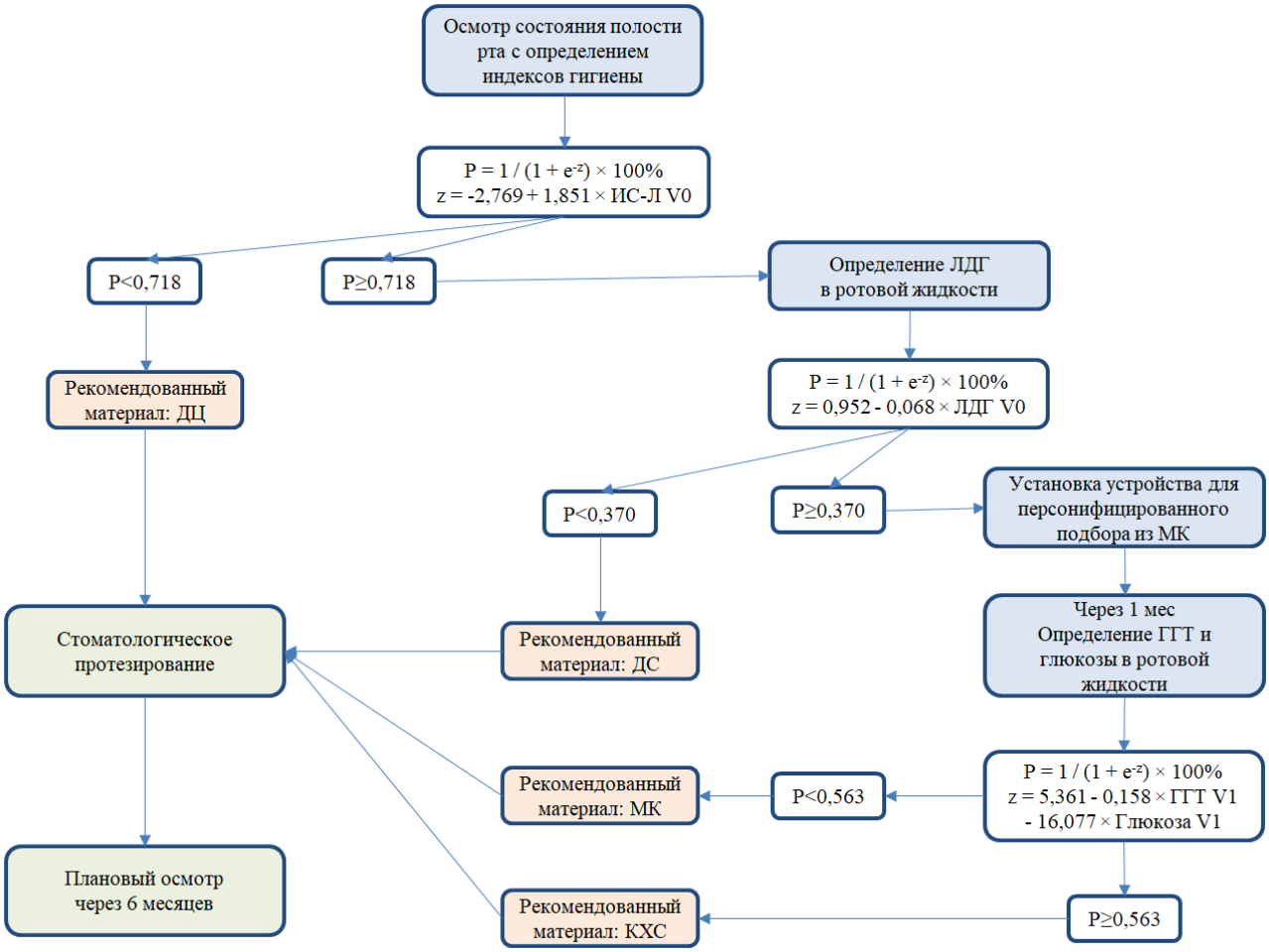


Рисунок 56 – Алгоритм персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании

Условные обозначения: ИС-Л – индекс гигиены Силнеса-Лоу; ЛДГ – активность лактатдегидрогеназы в ротовой жидкости (Ед/л); ГГТ – активность гамма-глутамилтрансферазы в ротовой жидкости (Ед/л); Глюкоза – концентрация глюкозы в ротовой жидкости (ммоль/л); V0 – первый визит пациента; V1 – визит пациента спустя 1 месяц после установки устройства для персонифицированного подбора конструкционного материала; МК – металлокерамика; ДЦ – диоксид циркония; ДЛ – дисиликат лития; КХС – кобальтохромовый сплав.

Алгоритм реализуется следующим образом:

l) При первом обращении пациента проводится осмотр полости рта с определением гигиенических индексов.

2) Далее необходимо применить соответствующую математическую модель для прогнозирования риска несовместимости диоксида циркония. При отсутствии риска несовместимости проводится стоматологическое протезирование с использованием диоксида циркония.

3) При обнаружении соответствующего риска несовместимости диоксида циркония проводится определение активности лактатдегидрогеназы в ротовой жидкости во время первого визита. Далее необходимо применить математическую модель для прогнозирования риска несовместимости дисиликата лития. При отсутствии риска несовместимости проводится стоматологическое протезирование с использованием дисиликата лития.

4) При обнаружении соответствующего риска несовместимости дисиликата лития проводится установка устройства для персонифицированного подбора конструкционного материала из металлокерамики. Пациенту назначается плановый осмотр через один месяц, на котором проводится взятие ротовой жидкости и определение в ней активности гамма-глутамилтрансферазы и содержание глюкозы. Применяется соответствующая математическая модель для прогноза несовместимости металлокерамики. При отсутствии риска несовместимости проводится стоматологическое протезирование с использованием металлокерамики.

5) При обнаружении соответствующего риска несовместимости металлокерамики проводится стоматологическое протезирование с использованием кобальтохромового сплава.

.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в ортопедической стоматологии продолжает развиваться направление эстетического протезирования, позволяющего добиться естественно-привлекательного внешнего вида пациента. Важную роль в достижении подобных результатов при несъемном ортопедическом протезировании играет вид используемого конструкционного стоматологического материала. Применение безметалловой керамики, представителями которой являются диоксид циркония («циркон», «оксид циркония») и дисиликат лития (e-max), относится к числу стоматологических инновационных решений, позволяющих сочетать механические и эстетические свойства коронки. Наряду с этим, в зависимости от спектра решаемых задач, до сих пор достаточно широко применяются конструкции из таких материалов, как металлокерамика, кобальтохромовый сплав. Следует отметить отсутствие научно обоснованных, аргументированных метаболически и с иммунологической точки зрения, врачебных стандартов риска развития непереносимости конструкционных материалов. Способы диагностики возможных осложнений и алгоритм подбора материалов позволят не только достичь высокой точности при изготовлении и установке протезов, но и значительно улучшить результат эстетической реставрации. Решению вопросов грамотной интеграции стоматологических конструкционных материалов с адаптацией к индивидуальным особенностям организма пациента в динамике посвящено настоящее диссертационное исследование.

Результаты клинического обследования пациентов показали, что через один месяц после начала ортопедического протезирования с использованием стоматологических материалов: диоксида циркония, дисиликата лития, кобальтохромового сплава, металлокерамики – наблюдается отсутствие предварительно предъявляемых жалоб. Что касается данных объективной оценки слизистой оболочки полости рта и гигиенических индексов ИГР-У,

Федорова-Володкиной, Силнес-Лоу, отмечается сохранность гигиенического статуса пациентов. Через три месяца при использовании диоксида циркония, дисиликата лития и металлокерамических конструкций гигиена полости рта сохраняется в «удовлетворительном» состоянии, а при применении кобальтохромового сплава у 17% пациентов показатель гигиены полости рта оценивается как «неудовлетворительный».

Изучение метаболического состава ротовой жидкости при несъемном ортопедическом протезировании подтверждает ее существенную роль в поддержании постоянства внутренней среды полости рта и организма в целом. Показано, что различные виды конструкционных стоматологических материалов характеризуются метаболическими изменениями в организме, формирующими молекулярные профили ротовой жидкости (Рисунок 57).

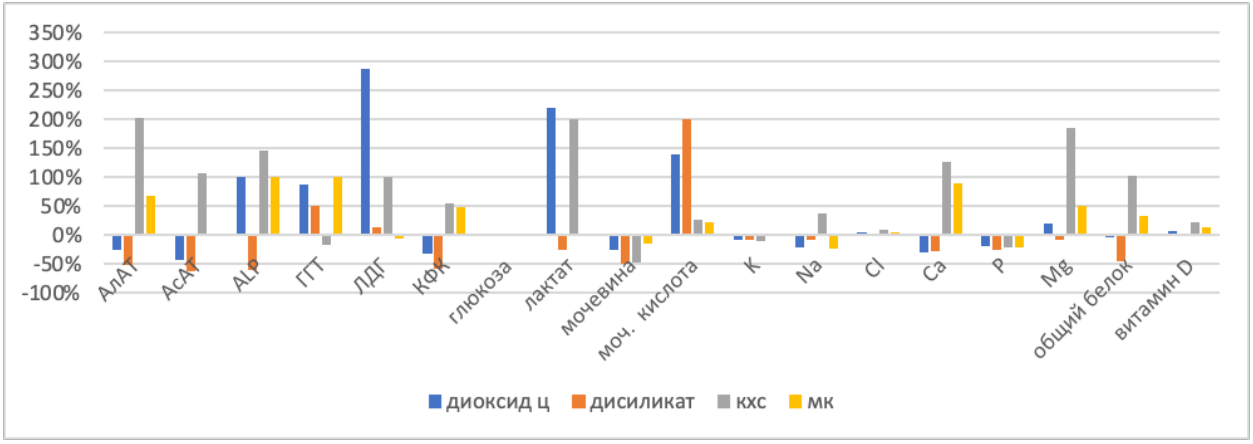


Рисунок 57 – Изменение (в % от исходных) биохимических показателей ротовой жидкости пациентов через один месяц после проведенного лечения

Так, при установке диоксида циркония у пациентов в первый месяц отмечается повышение интенсивности белкового метаболизма, сопровождающееся угнетением путей катаболизма и направленностью на поддержание регенераторных процессов в тканях полости рта. Вместе с тем, особенности углеводного и минерального обменов характеризуются сдвигами pH полости рта в кислую сторону, нарушениями проницаемости гематосаливарного барьера, что способствует процессам резорбции эмали и деминерализации твёрдых тканей зубов. Аналогичные изменения наблюдаются при установке протеза с дисиликатом лития, однако показатели

минерального гомеостаза демонстрируют сдвиги в сторону метаболических процессов, способствующих реминерализации эмали.

Спустя три месяца (Рисунок 58) параметры ротовой жидкости пациентов с дисиликатом лития показывают активацию энергообменных процессов и усиление катаболизма белков с увеличением низкомолекулярных конечных продуктов азотистого обмена. Сдвиги минерального гомеостаза характеризуются увеличением содержания фосфора и кальция в ротовой жидкости, что может отражаться на мицеллах слюны. При использовании диоксида циркония наблюдаются подобные процессы, однако pH полости рта, по-видимому, сохраняется.

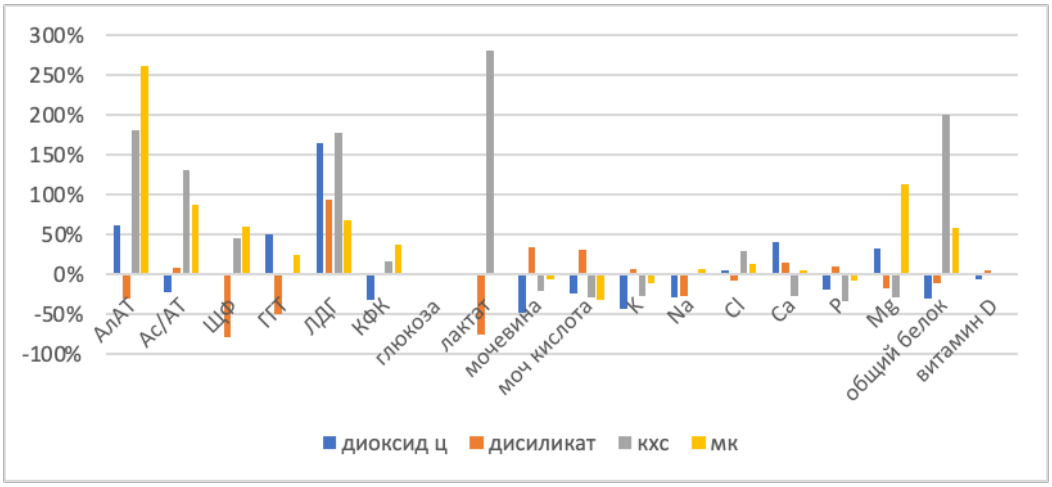


Рисунок 58 – Изменение (в % от исходных) биохимических показателей ротовой жидкости пациентов через три месяца после проведенного лечения

Для двух других конструкционных материалов – кобальтохромовый сплав и металлокерамика – характерны следующие метаболические особенности: в первый месяц после установки наблюдается высокая активность процессов белкового обмена и резорбтивных процессов в эмали с увеличением компонентов минерального обмена в ротовой жидкости. Спустя три месяца в эпителии полости рта продолжаются цитолитические процессы, сопровождающиеся сдвигом pH среды. Это, в свою очередь, способствует активации прооксидантных процессов, развитию гипоэнергетических состояний в тканях ротовой полости и изменению проницаемости

гематосаливарного барьера. В условиях нарушения минерального гомеостаза возможна активация процессов деминерализации эмали.

Исследование иммунологического статуса показало, что изменения уровней цитокинов в ротовой жидкости не коррелируют друг с другом в динамике при использовании различных видов стоматологических конструкционных материалов для протезирования (Рисунок 59).

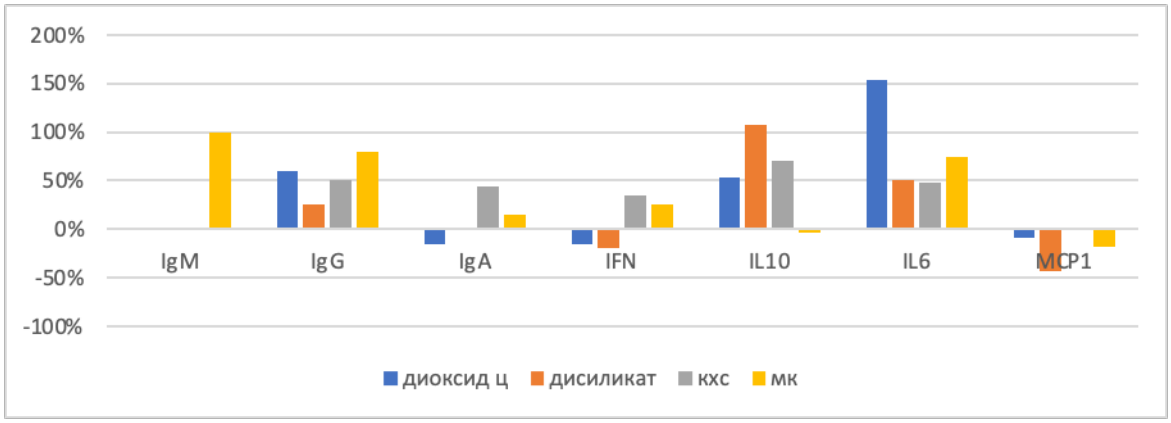


Рисунок 59 – Изменение (в % от исходных) иммунологических показателей ротовой жидкости пациентов через один месяц после проведенного лечения

Так, применение дисиликата лития может сопровождаться развитием у пациентов острофазового воспаления с явлениями сосудистой дисфункции в течение первого месяца применения протеза, исчезающими практически полностью по истечении трех месяцев вследствие активации противовоспалительных процессов в тканях полости рта (Рисунок 60).

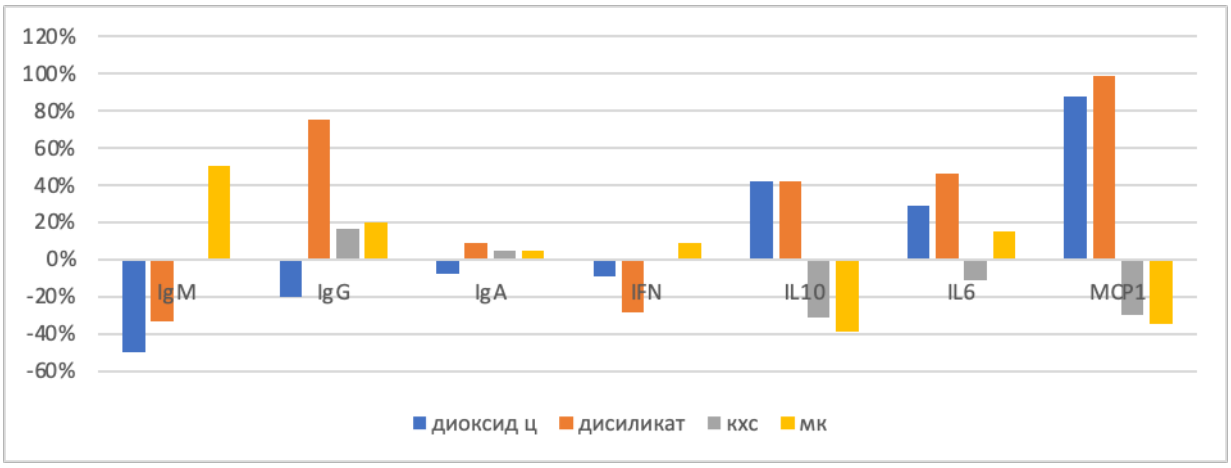


Рисунок 60 – Изменение (в % от исходных) иммунологических показателей ротовой жидкости пациентов через три месяца после проведенного лечения

У пациентов с диоксидом циркония обращает на себя внимание возможное развитие сосудистых осложнений со стороны тканей ротовой полости в течение первого месяца после установки протеза, нивелирующихся к трем месяцам, несмотря на активную воспалительную реакцию в этот период. При установке протеза с металлокерамикой или кобальтохромовым сплавом наблюдается низкая иммунологическая активность, рост которой происходит по истечении трех месяцев, сопровождаясь увеличением уровня как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Подобный дисбаланс в системе интерлейкинов может привести к развитию неэффективных процессов как при воспалении, так и при регенерации тканей полости рта.

На поверхности зуба, как и при исследовании микробного разнообразия зубодесневой борозды, в качестве доминирующего вида установлен Streptococcus spp. – в 39,52%, но на втором месте по частоте встречаемости были определены Staphylococcus spp. (8,87%) и Enterococcus spp. (7,26%). Общее количество выделенных штаммов с поверхности зуба составило 124, с их родовым разнообразием до 29 и детекцией 55 отдельных видов.

При сопоставлении изменений микробиологической картины поверхностей зуб/коронка можно также отметить достоверное значительное увеличение частоты высеваемости представителей резидентной флоры в виде Lactobacillus spp. с 3,23% до 16,81% ($p<0,001$) и снижение как частоты регистрации, так и количественных показателей пародонтопатогенных бактерий комплексов «желтого» и «фиолетового» рядов с 23,39% до 16,81%.

Предложенное специализированное устройство для длительного *in vivo* (внутриротового) тестирования конструкционных материалов продемонстрировало обоснованную возможность его применения для оценки влияния на гомеостаз полости рта в целом и отдельные показатели биохимического и иммунологического тестирования и может применяться совместно с разработанным алгоритмом. В представленном алгоритме сделан акцент на необходимость оценки стоматологических индексов гигиены и биохимических параметров ротовой жидкости для персонифицированного

подбора конструкционного материала. Алгоритм позволяет уже при первом визите выявить группы пациентов с благоприятным прогнозом по биосовместимости диоксида циркония и дисиликата лития и провести им соответствующее стоматологическое протезирование. Алгоритм легко реализуем на практике, поскольку не подразумевает трудоемких стоматологических и инвазивных процедур, а включенные в него биохимические параметры доступны к определению в рутинной лабораторной практике. Для удобства использования предложена программа для ЭВМ «Калькулятор персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании» (свидетельство № 2026619928 от 08.04.2026 г.).

ВЫВОДЫ

1. Проведена сравнительная оценка четырех стоматологических материалов при ортопедическом стоматологическом протезировании (диоксид циркония, кобальтохромовый сплав, дисиликат лития, металлокерамические конструкции) в динамике применения. При использовании диоксида циркония, дисиликата лития и металлокерамических конструкций через три месяца гигиена полости рта сохраняется в «удовлетворительном» состоянии, а при применении кобальтохромового сплава у 17% пациентов показатель гигиены полости рта оценивается как «неудовлетворительный».

2. Установлены метаболические особенности ротовой жидкости при применении четырех видов конструкционных стоматологических материалов. Показано, что диоксид циркония и дисиликат лития уже через месяц после протезирования инициируют процессы, направленные на регенерацию и энергообеспечение (снижение активности АЛАТ, АСАТ, увеличение содержания мочевой кислоты), в то время как при использовании металлосодержащих материалов (КХС и МК) наблюдается усиление цитолитических процессов (увеличение активности ферментов: АЛАТ, АСАТ, КФК).

3. Продемонстрирована фазность иммунологического ответа: дисиликат лития вызывает острофазовую реакцию, о чем свидетельствует увеличение содержания ИЛ-6 в 2,2 раза ($p=0,002$) с последующей активацией противовоспалительных маркеров (увеличение содержания ИЛ-10 в 1,4 раза, $p=0,007$), тогда как при использовании диоксида циркония воспалительная реакция носит пролонгированный характер, для КХС и МК характерен дисбаланс цитокиновой регуляции.

4. О завершении воспалительного процесса в полости рта свидетельствует нормализация содержания интерлейкина-6 в ротовой

жидкости при ортопедическом лечении с применением всех четырех видов конструкционных материалов.

5. Установлены предикторы вероятности исхода стоматологического протезирования: для металлокерамики – активность ГГТ и содержание глюкозы через месяц от начала протезирования (AUC=0,875; 95% ДИ: 0,679 – 1,000, p=0,027); для диоксида циркония – индекс Силнес-Лоу при первом посещении (AUC=0,847; 95% ДИ: 0,648 – 1,000, p=0,007); для дисиликата лития – активность ЛДГ при первом посещении пациентов (AUC=0,794; 95% ДИ: 0,558 – 1,000, p=0,039).

6. Разработан алгоритм персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании, который включает комплексное использование клинических данных (ИС-Л) наряду с биохимическими показателями: активность ферментов ЛДГ и ГГТ, содержание глюкозы в ротовой жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕДАЦИИ

1. При применении кобальтохромового сплава необходимо досрочное проведение профилактических гигиенических мероприятий через три месяца от начала протезирования вместо принятого полугодового интервала.

1. Устройство для персонализированной оценки биосовместимости стоматологических конструкционных материалов рекомендуется для прогнозирования индивидуальных реакций на применяемое лечение.

2. Разработанный «Алгоритм персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании» рекомендуется к использованию врачами-стоматологами в ортопедической практике.

3. Программа для ЭВМ «Калькулятор персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании» рекомендуется к использованию в работе врачей-стоматологов и клинико-диагностических лабораторий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в диссертационной работе результаты метаболического и иммунологического профилей ротовой жидкости ставят перед нами дальнейший поиск механизмов воздействия стоматологических материалов для протезирования на организм. Требуется более углубленное исследование химического состава для формирования патохимических представлений воздействия на стоматологический и соматический статус. В целях выяснения персонализированного подхода, предложенного в нашем «Алгоритме персонифицированного подбора конструкционного материала при стоматологическом протезировании», необходимо провести проспективное изучение полученных на практике результатов с расчетом экономической составляющей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИРОПЗ – индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба

СамГМУ – Самарский государственный медицинский университет

МК – металлокерамика

КХС – кобальтохромовый сплав

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ИЛ-6 – интерлейкина-6

ИЛ-8 – интерлейкина-8

гамма-ИНФ – гамма-интерферона

МСР-1 - моноцитарный хемотаксический белок-1

ИГР-У – упрощенный индекс гигиены полости рта Грина-Вермиллиона

ИФ-В – индекс Федорова-Володкиной

ИС-Л – индекс Силнес - Лоу

О. белок – общий белок

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидазы

КФК – креатинфосфокиназы

АДФ – аденозиндифосфат

ЩФ – щелочная фосфатаза

ИФА – иммуноферментный анализ

IgA – иммуноглобулин А

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин М

IgD – иммуноглобулин D

IgE – иммуноглобулин Е

IFN – γ-интерферон

V0 – первое посещение

V1 – второе посещение

V2 – третье посещение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдувакилов, Ж. У. Влияние зубных протезов из различных материалов на микрофлору слюны / Ж. У. Абдувакилов, Ш. Х. Иргашев // TA’LIM VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2023. – Т. 3, № 11. – С. 361–369.

2. Аллергические реакции в ортопедической стоматологии: учебно-методическое пособие / С. А. Наумович, П. Н. Мойсейчик, П. Л. Титов [и др.]. – Минск: БГМУ, 2018. – 47 с.

3. Анализ факторов, влияющих на качество и долговечность фиксации несъемных конструкций зубных протезов (обзор литературы) / И. П. Рыжова, В. М. Максимова, С. Н. Гонтарев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – № 2. – С. 53–57.

4. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю. И. Рагино, Е. В. Стрюкова, И. С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № (5). – С. 26–29.

5. Ашуров, Г. Г. Результаты определения распространенности и интенсивности включенных окклюзионных дефектов жевательной локализации, осложненных конвергенцией зубов, их ограничивающих / Г. Г. Ашуров, Д. А. Зарипов, С. М. Каримов // Эндодонтия Today. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 411–416.

6. Брагин, А. В. Клинико-физиологическая оценка системной профилактики кариеса зубов / А. В. Брагин, О. А. Куман // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 25–29.

7. Вавилова, Т. П. Биологическая химия. Биохимия полости рта: учебник / Т. П. Вавилова, А. Е. Медеведев. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2023. – 560 с.

8. Влияние несъемных протезов на пародонт опорных зубов (обзор литературы) / А. С. Булдакова, Н. Д. Соболева, А. Н. Черныш [и др.] // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – Архангельск: Изд–во Северного государственного медицинского университета, 2022. – № 1 (Вып. XXXXVII). – С. 9–11.

9. Влияние физико-химических факторов, возникающих в элементах имплантационных систем, на центральные винты головок при реабилитации пациентов в клинике ортопедической стоматологии / С. Г. Никитин, Ю. Ю. Первов, Р. А. Салеев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4, № 34(409). – С. 35–39.

10. Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: учебное пособие: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / [Гильмиярова Ф. Н. и др.]; под ред. Ф. Н. Гильмияровой; М-во образования и науки Российской Федерации, М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования «Самарский гос. мед. ун-т Росздрава». – Самара: Содружество, 2006. – 189 с.: ил.

11. Григоркевич, О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Ю. Л. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3–16.

12. Денисов, А. Б. Слюнные железы. Слюна / А. Б. Денисов; Рос. акад. мед. наук. – Москва: изд–во РАМН, 2003.

13. Животов, Д. С. Причины непереносимости стоматологических материалов, используемых для ортопедического лечения / Д. С. Животов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 3. – С. 26–29.

14. Жирнова, А. И. Особенности микробиоценоза полости рта больных сахарным диабетом после протезирования разными видами коронок / А. И. Жирнова, А. С. Щербаков, Ю. В. Червинец // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 45–49.

15. Иммунологические аспекты патогенеза непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А. В. Цимбалистов, Е. С. Михайлова, Н. В. Шабашова [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 37–40.

16. Иммунологический и микробиологический статус полости рта у пациентов пожилого возраста при использовании съемных пластиночных протезов / М. И. Садыков, Д. А. Трунин, А. М. Нестеров [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 2(2). – С. 50–54.

17. Исследование дефектов зубных рядов и нуждаемости в ортопедическом лечении населения Хангайской области Монголии / П. Маралгоо, Б. Батбаяр, Г. Ганжаргал [и др.] // Стоматология. – 2024. – Т. 103, № 6. – С. 25–29.

18. Камиева, Н. А. К вопросу нуждаемости в зубном протезировании лиц пожилого возраста / Н. А. Камиева, Г. К. Каусова, С. Р. Рузуддинов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 41–45.

19. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт–Петербург: Фолиант, 2008. – 552 с.

20. Киракосян, Л. Г. Микробная адгезия как начальный этап формирования биопленки на конструкционных материалах зубных протезов-экспериментальный подход / Л. Г. Киракосян, Д. И. Грачев, В. Н. Царев // Материалы конгресса. РКММИ 2023. Сборник тезисов. – Москва: У Никитских ворот, 2023. – С. 114–115.

21. Колесов, С. А. Протеом слюны и его диагностические возможности / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 54–58.

22. Кузнецова, О. А. Непереносимость конструкционных материалов в клинике ортопедической стоматологии / О. А. Кузнецова // Здоровье и образование в XXI веке: сборник научных тезисов и статей. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 368–369.

23. Кузнецова, О. А. Роль неспецифических и специфических механизмов резистентности организма в развитии воспалительной реакции и непереносимости зубных протезов при хроническом генерализованном пародонтите: специальность 14.03.03 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Саратов, 2015. – 24 с.

24. Левицкий, А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6–11.

25. Лобейко, В.В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили, М. Е. Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1(150). – С. 74–79.

26. Манина, Е. И. Непереносимость стоматологических конструкционных материалов, использующихся при изготовлении зубных протезов / Е. И. Манина, Е. Х. Баринов, А. И. Манин // Медицинское право: теория и практика. – 2017. – Т. 3, № 1(5). – С. 298–304.

27. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22.

28. Махиянова, И. Р. Анализ методов восстановления временных зубов после эндодонтического лечения стандартными коронками и композитными реставрациями / И. Р. Махиянова, Г. Т. Салеева, Д. И. Обшивалкина // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста. Сборник научных статей. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2021. – С. 172–174.

29. Микробиоценоз рта на этапах протезирования ортопедическими конструкциями из диоксида циркония / В. Д. Пантелеев, В. М. Червинец, А. В. Трошин [и др.] // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 50–53.

30. Михайлова, Е. С. Клинико-функциональное обоснование методов диагностики и лечения непереносимости стоматологических конструкционных материалов: специальность 14.01.14 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Михайлова Екатерина Станиславовна. – Белгород, 2021. – 35 с.

31. Москалёв А.В., Сбойчаков В.Б., Цыган В.Н., Апчел А.В. Роль хемокинов в иммунопатогенезе атеросклероза. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;20(1):195–202.

32. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010;6(4):786–790.

33. Подопригора, А. В. Обоснование показаний к применению основных конструкционных материалов для несъемных зубных протезов на основании клинико-лабораторных методов исследования слизистой оболочки полости рта: специальность 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидат медицинских наук / Подопригора Анна Владимировна. – Воронеж, 2006.

34. Потребность в протезировании полости рта пациентов пожилого возраста: анализ базы данных крупной стоматологической поликлиники города Самара / А. М. Нестеров, М. И. Садыков, М. Р. Сагиров [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 79–84.

35. Пьянзина, А. В. Распространенность стоматологической ортопедической патологии в Российской Федерации (обзор литературы) / А. В. Пьянзина // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 96–102.

36. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С. и др. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Российский кардиологический журнал. 2019;(5):26–29.

37. Романенко, И. Г. Роль орального дисбиоза в развитии заболеваний полости рта / И. Г. Романенко, Н. И. Чепурова // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 66–71.

38. Романенко, М. В. Анализ индивидуальной чувствительности к конструкционным материалам у пациентов с зубными протезами с опорой на дентальные имплантаты, предъявляющих жалобы на явления непереносимости / М. В. Романенко, О. И. Манин, А. М. Рудакова // Стоматологическая весна в Белгороде – 2022: Сборник трудов Международной научно-практической конференции в рамках международного стоматологического фестиваля «Площадка безопасности стоматологического пациента», посвященного 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (Белгород, 09 июня 2022 года). – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2022. – С. 205–207.

39. Салеева, Г. Т. Информированность пациентов о современных методах ортопедического лечения / Г. Т. Салеева, А. В. Клементьева // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2019. – С. 269–272.

40. Симбирцев, А. С. Цитокины в лабораторной диагностике / А. С. Симбирцев, А. А. Тотолян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 2(11). – С. 82–97.

41. Состояние мукозального иммунитета при протезировании стоматологическими ортопедическими несъемными конструкциями / Р. Ю. Первов, Ю. Ю. Первов, А. К. Яценко [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 5. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=33019 (дата обращения: 25.12.2025).

42. Темкин, М. Л. Особенности формирования микробиоты полости рта при частичной вторичной адентии / М. Л. Темкин, А. В. Шумский // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – Т. 6 (36). – С. 146–153.

43. Титов, П. Л. Аллергические реакции к компонентам стоматологических материалов. Диагностика / П. Л. Титов, П. Н. Мойсейчик, А. М. Матвеев // Современная стоматология. – 2017. – № 2(67). – С. 28–33.

44. Федорова, Н. С. Анализ дефектов ортопедических конструкций у пациентов стоматологического профиля / Н. С. Федорова, Р. А. Салеев // Актуальные вопросы стоматологии. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2020. – С. 427–430.

45. Федорова, Н. С. Сравнительный анализ социальных показателей жизни, влияющих на выбор ортопедической конструкции / Н. С. Федорова, Р. А. Салеев, В. Н. Викторов // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 4, № 34 (409). – С. 28–30.

46. Шафозода, М. Б. Результаты экспертной оценки исходного состояния несъемных протезов и краевого пародонта опорных зубов / М. Б. Шафозода, С. М. Каримов // Научный авангард: Сборник статей IV Научно-практической конференции и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов (Москва, 19–20 мая 2022 года). – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 2022. – С. 146–150.

47. Этиологические факторы развития непереносимости стоматологических материалов и способы ее определения / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, Н. Б. Журули [и др.] // Эндодонтия Today. – 2007. – № 2. – С. 12–18.

48. Abduo, J. Interdisciplinary interface between fixed prosthodontics and periodontics / J. Abduo, K. M. Lyons // Periodontol. 2000. – 2017. – Jun., vol. 74(1). – P. 40–62.

49. Abu-Hassan, M. I. Strains and tensile stress distribution in loaded disc-shaped ceramic specimens. An FEA study / M. I. Abu-Hassan, O. A. Abu-Hammad, A. Harrison // J. Oral Rehabil. – 1998. – Jul., vol. 25(7). – P. 490–495.

50. Abu-Hassan, M. I. Stress distribution associated with loaded ceramic onlay restorations with different designs of marginal preparation. An FEA study / M. I. Abu-Hassan, O. A. Abu-Hammad, A. Harrison // J. Oral Rehabil. – 2000. – Vol. 27. – P. 294–298.

51. Active-matrix metalloproteinase-8: A potential biomarker of oral systemic link / K. Umeizudike, I. Räisänen, S. Gupta [et al.] // Clin. Exp. Dent. Res. – 2022. – Vol. 8. – P. 359–365.

52. Alasaadi, S. Titanium-zirconia abutment-implant assemblies: Are they alternatives for single material implants? / S. Alasaadi, D. Wood, F. Rodrigues // Dental Materials. – 2025. – Vol. 41(8). – P. 914–925.

53. Allergy and Adverse Reactions to Dental Amalgam: An Epidemiological Assessment / P. D. Pigatto, L. Brambilla, S. M. Ferrucci [et al.]. – Text: electronic // Contact Dermat. – 2010. – Vol. 63. – URL: https://air.unimi.it/handle/2434/200461# (date accessed: 24.06.2025).

54. Alnazzawi, A. Effect of Fixed Metallic Oral Appliances on Oral Health / A. Alnazzawi // J. Int. Soc. Prev. Community Dent. – 2018. – Mar.-Apr., vol. 8(2). – P. 93–98.

55. Al-Sinaidi, A. The effect of fixed partial dentures on periodontal status of abutment teeth / A. Al-Sinaidi, R. S. Preethanath // The Saudi Journal for Dental Research. – 2013. – Vol. 5(2). – P. 104–108.

56. Amalgam-Contact Hypersensitivity Lesions and Oral Lichen Planus / M. H. Thornhill, M. N. Pemberton, R. K. Simmons [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2003. – Vol. 95. – P. 291–299.

57. Analysis and Comparison of the Corrosive Behavior of Nickel-Based and Cobalt-Based Dental Alloys / C. M. Garcia-Falcon, T. Gil-Lopez, A. Verdu-Vazquez [et al.]. – Text: electronic // Materials. – 2021. – Vol. 14(17). – 4949. – URL: https://doi.org/10.3390/ma14174949 (date accessed: 24.06.2025).

58. Analysis of Bicarbonate, Phosphate and Other Anions in Saliva by Capillary Electrophoresis with Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detection in Diagnostics of Gastroesophageal Reflux Disease / V. Dosedˇelová, P. Durˇc, J. Dolina [et al.] // Electrophoresis. – 2020. – Vol. 41. – P. 116–122.

59. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis / G. Isola, A. Polizzi, A. Alibrandi [et al.]. – Text: electronic // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – 1652. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015361/ (date accessed: 24.06.2025).

60. Analysis of subgingival microbiota and IL-1β, TNF-α and CX3CL1 levels in gingival crevicular fluid of fixed dental prostheses / M. A. Alarcón-Sánchez, N. Castro-Alarcón, D. Sandoval-Guevara [et al.] // Dental materials journal. – 2024. – Vol. 43(2). – P. 235–246.

61. Analysis of the Subgingival Microbiota in Implant-Supported Full-Arch Rehabilitations / M. Menini, F. Delucchi, F. Bagnasco [et al.]. – Text : electronic // Dent. J. (Basel). – 2020. – Sep. 5, vol. 8(3). – 104. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899493/ (date accessed: 24.06.2025).

62. Analytical approaches to the study of metabolic parameters in oral fluid: study guide for the system of postgraduate professional education of doctors / Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, GOU VPO “Samara State Medical University” ROSZDRAVA; edited by F. N. Gilmiyarova. –Moscow: [b. i.], 2006. – 306 p.

63. Arweiler, N. B. The Oral Microbiota / N. B. Arweiler, L. Netuschil // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 902. – P. 45–60.

64. Assessment of efficacy of two different periodontal dressing materials on porphyromonas gingivalis count and patient satisfaction following periodontal flap surgery / A. Bhardwaj, [et al.] // World Journal of Dentistry. – 2025. – Vol. 16(1). – P. 14–21.

65. Assessment of metal sensitizer potency with the reconstructed human epidermis IL-18 assay / S. Gibbs, I. Kosten, R. Veldhuizen [et al.] // Toxicology. – 2018. – Jan. 15, vol. 393. – P. 62–72.

66. Assessment of Periodontal Health Among Removable and Fixed Partial Denture Wearers in Aseer Region of Saudi Arabia / A. A. Elmahdi, M. F. A. Elagib, Ali A. B. Mohamed [et al.]. – Text: electronic // Med. Sci. Monit. – 2023. – May 4, vol. 29. – e940322. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37138499/ (date accessed: 24.06.2025).

67. Bacteriocin PJ4 from probiotic Lactobacillus reduced adipokine and inflammasome in high fat diet induced obesity / L. Bai, S. Kumar, S. Verma [et al.]. – Text: electronic // Biotech. – 2020. – Vol. 10(8). – 355. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766096/ (date accessed: 24.01.2026).

68. Bacteriological Evaluation of Gingival crevicular fluid in teeth restored using fixed dental prostheses: An in vivo study / A. Heboyan, M. Manrikyan, M. S. Zafar [et al.]. – Text: electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22(11). – 5463. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067261/ (date accessed: 24.06.2025).

69. Balasubramaniam, G. R. Predictability of resin bonded bridges - a systematic review / G. R. Balasubramaniam // Br. Dent. J. – 2017. – Jun. 9, vol. 222(11). – P. 849–858.

70. Basic FGF reduces stunning via a NOS2- dependent pathway in coronary-perfused mouse hearts / T. G. Hampton, I. Amende, J. Fong [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 279(1). – P. H260–H268.

71. Basnyat, K. C. Epidemiological Survey on Edentulousness in Elderly Nepalese Population / K. C. Basnyat, B. Sapkota, S. Shrestha // Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ). – 2014. – Oct.-Dec., vol. 12(48). – P. 259–263.

72. Bataineh, K. Fatigue behavior of three thin CAD/CAM all-ceramic crown materials / K. Bataineh, M. Al Janaideh // Int. Biomech. – 2023. – Dec., vol. 10(1). – P. 1–8.

73. Biochemical characteristics of the dentogingival sulcus exudate adjacent to metal-ceramic crowns / Sh. Sh. Mukhamedov, G. G. Ashurov, S. M. Karimov [et al.] // Vestnik Tadzhikskogo natsional'nogo universiteta. Seriya yestestvennykh nauk (Bulletin of the Tajik National University. Natural Sciences Series). – 2015. – Vol. (1-2). – P. 252–255.

74. Biofilm Formation on Different Materials Used in Oral Rehabilitation / J. C. Souza, R. R. Mota, M. B. Sordi [et al.] // Braz. Dent. J. – 2016. – Mar.-Apr., vol. 27(2). – P. 141–147.

75. Brandtzaeg, P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity / P. Brandtzaeg // J. Oral Microbiol. – 2013. – Vol. 5(10). – P. 340.

76. Burning Mouth Syndrome and Burning Mouth in Hypothyroidism: Proposal for a Diagnostic and Therapeutic Protocol / F. Femiano, A. Lanza, C. Buonaiuto [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol. – 2008. – Vol. 105. – P. e22–e27.

77. Changes in the Oral Cavity in Menopausal Women-A Narrative Review / A. Ciesielska, A. Kusiak, A. Ossowska [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Dec. 27, vol. 19(1). – 253. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35010513/ (date accessed: 24.06.2025).

78. Characteristics of Periodontal Tissues in Prosthetic Treatment with Fixed Dental Prostheses / A. Avetisyan, M. Markaryan, D. Rokaya [et al.]. – Text: electronic // Molecules. – 2021. – Mar. 2, vol. 26(5). – 1331. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801337/ (date accessed: 24.06.2025).Characterization of the Oral Microbiome in Wearers of Fixed and Removable Implant or Non-Implant-Supported Prostheses in Healthy and Pathological Oral Conditions: A Narrative Review / F. D'Ambrosio, B. Santella, M. P. Di Palo [et al.]. – Text: electronic // Microorganisms. – 2023. – Apr. 16, vol. 11(4). – 1041. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37110463/ (date accessed: 24.06.2025).

79. Coculescu, E. C. Epidemiological and etiological aspects of burning mouth syndrome / E. C. Coculescu, S. Tovaru, B. I. Coculescu // J. Med. Life. – 2014. – Sep. 15, vol. 7(3). – P. 305–309.

80. Comparative Evaluation of the Effect of Menstruation, Pregnancy and Menopause on Salivary Flow Rate, PH and Gustatory Function / P. Saluja, V. Shetty, A. Dave [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8(10). – P. C81–ZC85.

81. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods / G. F. Gerberick, C. A. Ryan, P. S. Kern [et al.] // Dermatitis. – 2005. – Vol. 16. – P. 157–202.

82. Cross, B. W. Glycan recognition at the saliva - oral microbiome interface / B. W. Cross, S. Ruhl // Cell. Immunol. – 2018. – Nov., vol. 333. – P. 19–33.

83. Current classification of zirconia in dentistry: an updated review / S. Kongkiatkamon, D. Rokaya, S. Kengtanyakich [et al.]. – Text: electronic // PeerJ. – 2023. – Jul. 14, vol. 11. – e15669. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37465158/ (date accessed: 24.06.2025).

84. Current status on lithium disilicate and zirconia: a narrative review / F. Zarone, M. I. Di Mauro, P. Ausiello [et al.]. – Text: electronic // BMC oral health. – 2019. – Vol. 19(1). – 134. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272441/ (date accessed: 24.06.2025).

85. Cytomorphometric Analysis of Inflammation Dynamics in the Periodontium Following the Use of Fixed Dental Prostheses / A. Heboyan, A. U. Y. Syed, D. Rokaya [et al.]. – Text: electronic // Molecules (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 25(20). – 4650. – URL: https://doi.org/10.3390/molecules25204650 (date accessed: 24.06.2025).

86. Cytotoxicity of Commercially Pure Titanium (cpTi), Silver-Palladium (Ag-Pd), and Nickel-Chromium (Ni-Cr) Alloys Commonly Used in the Fabrication of Dental Prosthetic Restorations / P. Ellakany, M. A. AlGhamdi, T. Alshehri [et al.]. – Text: electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14(11). – e31679. https://doi.org/10.7759/cureus.31679 (date accessed: 24.06.2025).

87. Dentist material selection for single-unit crowns: Findings from the National Dental Practice-Based Research Network / S. K. Makhija, N. C. Lawson, G. H. Gilbert [et al.]; National Dental PBRN Collaborative Group // J. Dent. – 2016. – Vol. 55. – P. 40–47.

88. Development of an in vitro method to estimate the sensitization induction level of contact allergens / V. Galbiati, A. Papale, M. Marinovich [et al.] // Toxicol. Lett. – 2017. – Vol. 271. – P. 1–11.

89. Di Spirito, F. Oral-Systemic Health and Disorders: Latest Prospects on Oral Antisepsis / F. Di Spirito. – Text: electronic // Applied Sciences. – 2022. – Vol. 12(16). – 8185. – URL: https://www.mdpi.com/2076-3417/12/16/8185 (date accessed: 24.06.2025).

90. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? / A. Schedle, U. Ortengren, N. Eidler [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2007. – Vol. 18 (Suppl 3). – P. 232–256.

91. Does irritation potency contribute to the skin sensitization potency of contact allergens? / D. A. Basketter, D. Kan-King-Yu, P. Dierkes [et al.] // Cutan. Ocul. Toxicol. – 2007. – Vol. 26. – P. 279–286.

92. Douglas, Y. Top-down research, generalists, and google scholar: Does google scholar facilitate breakthrough research? / Y. Douglas // OALib. – 2016. – Vol. 03(05). – P. 1–8.

93. Ebadian, B. In Vitro Evaluation of the Effect of Different Luting Cements and Tooth Preparation Angle on the Microleakage of Zirconia Crowns / B. Ebadian, A. Fathi, M. Savoj. – Text: electronic // Int. J. Dent. – 2021. – Aug. 6, vol. 2021. – 8461579. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34400912/ (date accessed: 24.06.2025).

94. Effect of Stainless-Steel Crown and Preformed Zirconia Crown on the Periodontal Health of Endodontically Treated Primary Molars Correlating with IL-1β: An In Vivo Study / P. Aggarwal, V. Goyel, S. Mathur [et al.] // J. Clin. Pediatr. Dent. – 2022. – May 1, vol. 46(3). – P. 199–203.

95. Ercoli, C. Dental prostheses and tooth-related factors / C. Ercoli, J. G. Caton // Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – Vol. 45(S20). – P. S207–S218.

96. Evaluation of Complications Associated with Fixed Partial Denture: A Prospective Study / B. Karthikeyan, S. A. Almalki, B. A. Almudarris [et al.] // J. Pharm. Bioallied. Sci. – 2024. – Jul., vol. 16(Suppl 3). – P. S2132–S2134.

97. Evaluation of effect of galvanic corrosion between nickel-chromium metal and titanium on ion release and cell toxicity / J. J. Lee, K. Y. Song, S. G. Ahn [et al.] // The journal of advanced prosthodontics. – 2015. – Vol. 7(2). – P. 172–177.

98. Evaluation of Salivary Flow Rate, PH and Buffer in Pre, Post & Post Menopausal Women on HRT / D. R. Mahesh, G. Komali, K. Jayanthi [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2014. – Vol. 8. – P. 233–236.

99. Evaluation of subgingival microbiota around single tooth implants / A. K. Tamrakar, G. Murali, S. Singh // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Vol. 10(2). – P. 180–183.

100. Extracellular vesicle production by oral bacteria related to dental caries and periodontal disease: role in microbe-host and interspecies interactions / C. Leiva-Sabadini, P. Saavedra, C. Inostroza [et al.] // Critical reviews in microbiology. – 2025. – Vol. 51(5). – P. 823–840.

101. Fixed Prosthetic Restorations and Periodontal Health: A Narrative Review / V. Srimaneepong, A. Heboyan, M. S. Zafar [et al.]. – Text: electronic // J. Funct. Biomater. – 2022. – Feb. 1, vol. 13(1). – 15. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225978/ (date accessed: 24.06.2025).

102. Fourteen-year evaluation of posterior zirconia-based three-unit fixed dental prostheses: A Prospective clinical study of all ceramic prosthesis / F. Zarone, M. I. Di Mauro, G. Spagnuolo [et al.]. – Text: electronic // J. Dent. – 2020. – Oct., vol. 101. – 103419. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619571/ (date accessed: 24.06.2025).

103. Garlet, G. P. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints / G. P. Garlet // Journal of Dental Research. – 2010. – Vol. 89(12). – P. 1349–1363.

104. Griffin, D. (2018) ‘Faculty opinions recommendation of TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens.’, Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature [Preprint]. doi:10.3410/f.718546906.793542809.

105. Gut microbiota and dietary factors as modulators of the mucus layer in inflammatory bowel disease / S. Fernández-Tomé, L. Ortega Moreno, M. Chaparro [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22(19). – 10224. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638564/ (date accessed: 24.01.2026).

106. Hashizume, M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-α and IL-17 / M. Hashizume, N. Hayakawa, M. Mihara // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – P. 1635–1640.

107. 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: 24.01.2026).

108. Human oral microbiota and its modulation for oral health / Y. Zhang, X. Wang, H. Li [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 99. – P. 883–893.

109. Iccvam, 2011b. ICCVAM Test Method Evaluation Report: Usefulness and Limitations of the Murine Local Lymph Node Assay for Potency Categorization of Chemicals Causing Allergic Contact Dermatitis in Humans NIH Publication 2011: No. 11–7709.

110. Importance of periodontal phenotype in periodontics and restorative dentistry: a systematic review / P Mohan Kumar, R. R. Nagate, S. Chaturvedi // BMC Oral Health. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 1–10.

111. In vitro cellular detoxification of triethylene glycol dimethacrylate by adduct formation with N-acetylcysteine / G. Spagnuolo, C. Desiderio, V. Rivieccio [et al.] // Dent Mater. – 2013. – Aug., vol. 29(8). – P. e153–e160.

112. In vitro IL-1 beta and TNF-alpha release from THP-1 monocytes in response to metal ions / J. C. Wataha, S. Ratanasathien, C. T. Hanks [et al.] // Dent. Mater. – 1996. – Vol. 12. – P. 322–327.

113. In vitro microscopic evaluation of metal- and zirconium-oxide-based crowns' marginal fit / A. Heboyan, A. Marya, Azeem UI Yaqin Syed [et al.]. – Text: electronic // Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. – 2022. – 22(1). – URL: https://www.researchgate.net/publication/358279970_In_Vitro_Microscopic_Evaluation_of_Metal-And_Zirconium-_Oxide-Based_Crowns'_Marginal_Fit (date accessed: 24.06.2025).

114. In vivo determination of genotoxicity induced by metals from orthodontic appliances using micronucleus and comet assays / G. H. Westphalen, L. M. Menezes, D. Prá [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2008. – Vol. 7. – P. 1259–1266.

115. In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells / F. Faccioni, P. Franceschetti, M. Cerpelloni [et al.] // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. – 2003. – Vol. 124. – P. 687–693.

116. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease / A. Cekici, A. Kantarci, H. Hasturk [et al.] // Periodontol. 2000. – 2014. – Feb., vol. 64(1). – P. 57–80.

117. Inflammatory pathways of bone resorption in periodontitis / F. Cavalla, C. C. Biguetti, T. P. Garlet [et al.]. – Text: electronic // Pathogenesis of Periodontal Diseases / eds. N. Bostanci, G. N. Belibasakis. – Springer International Publishing AG, 2018. – P. 59–85. – URL: https://www.sci-hub.ru/10.1007/978-3-319-53737-5_6?ysclid=mk126r55cy572216768 (date accessed: 24.06.2025).

118. Influence of CAD/CAM all-ceramic materials on cell viability, migration ability and adenylate kinase release of human gingival fibroblasts and oral keratinocytes / A. M. Pabst, C. Walter, L. Grassmann [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2014. – May, vol. 18(4). – P. 1111–1118.

119. Influence of dental prosthesis and restorative materials interface on oral biofilms / Y. Hao, X. Huang, X, Zhou [et al.]. – Text: electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19(10). – 3157. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322190/ (date accessed: 24.06.2025).

120. Influence of recasting different types of dental alloys on gingival fibroblast cytotoxicity / P. Imirzalioglu, E. Alaaddinoglu, Z. Yilmaz [et al.] // J. Prosthet. Dent. – 2012. – Vol. 107. – P. 24–33.

121. Influence of removable dental prostheses of various designs on microbiological and immunological indicators of the oral cavity / M. Safarov, S. Sharipov, N. Yarasheva [et al.]. – Text: electronic // Stomatologiya. – 2014. – Vol. 1(1(55). – P. 18–23. Retrieved from https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/3156 (date accessed: 24.06.2025).

122. Initiating factors of complications development during prosthetics of teeth with fixed prostheses / V. B. Radchuk, N. V. Hasiuk, S. S. Bozhyk [et al.] // Wiad Lek. – 2021. – Vol. 74(5). – P. 1164–1168.

123. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss / J. S. Becerra-Ruiz, C. Guerrero-Velázquez, F. Martínez-Esquivias [et al.] // Oral Dis. – 2022. – Sep., vol. 28(6). – P. 1441–1447.

124. Interleukins in gingival crevicular fluid in patients with definitive full-coverage restorations / K. C. Chang, M. A. Wheater, L. Cabanilla Jacobs [et al.] // Compend. Contin. Educ. Dent. – 2014. – Apr., vol. 35(4). – P. 18–24.

125. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions / P. Holmstrup, P. Vedtofte, J. Reibel [et al.] // Oral Oncol. – 2006. – May, vol. 42(5). – P. 461–474.

126. Maltsman-Tseikhin, A. Burning Mouth Syndrome: Will Better Understanding Yield Better Management? / A. Maltsman-Tseikhin, P. Moricca, D. Niv // Pain. Pract. – 2007. – Vol. 7. – P. 151–162.

127. Marín-Martínez, L. Trace Elements in Saliva and Plasma of Patients with Type 2 Diabetes: Association to Metabolic Control and Complications / L. Marín-Martínez, D. Molino-Pagán, P. López-Jornet. – Text: electronic // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2019. – Vol. 157. – 107871. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604082/ (date accessed: 24.06.2025).

128. Martorell Franco, B. A. Eficacia del Colutorio de Airampo (Opuntia Soehrencis) y manzanilla (chamaemelum nobile) en la gingivitis según el índice gingival de Löe y silness / B. A. Martorell Franco, M. D. Barriga Flores, M. And Salas Rojas // SCIENTIARVM. – 2019. – Vol. 5(2). – P. 23–26.

129. Material preferences for tooth-supported 3-unit fixed dental prostheses: A survey of German dentists / A. Rauch, A. Schrock, O. Schierz [et al.] // J. Prosthet. Dent. – 2021. – Vol. 126(91). – P. e1–91.e6.

130. McParland, H. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam--a review / H. McParland, S. Warnakulasuriya. – Text: electronic // J. Biomed. Biotechnol. – 2012. – Vol. 2012. – 589569. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22888200/ (date accessed: 24.06.2025).

131. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: A systematic review with meta-analysis / G. Baima, M. Corana, G. Iaderosa [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2021. – Vol. 56(4). – P. 633–645.

132. Metal-free materials for fixed prosthodontic restorations / C. E. Poggio, C. Ercoli, L. Rispoli [et al.]. – Text: electronic // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Dec. 20, vol. 12(12). – CD009606. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261853/ (date accessed: 24.06.2025).

133. 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.

134. Microbiological and host factors are involved in promoting the periodontal failure of metaloceramic crowns / C. Passariello, M. Puttini, A. Virga [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2012. – Jun., vol. 16(3). – P. 987–995.

135. Microbiological aspects of zirconia orthopedic structures / V. D. Panteleev, V. M. Chervinets, A. V. Troshin [et al.] // Stomatology. – 2015. – Vol. 94(1). – P. 50–53.

136. Minimization of Adverse Effects Associated with Dental Alloys / M. Arakelyan, G. Spagnuolo, F. Iaculli [et al.]. – Text: electronic // Materials (Basel). – 2022. – Oct. 25, vol. 15(21). – 7476. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36363067/ (date accessed: 24.06.2025).

137. Molecular characterization of subject-specific oral microflora during initial colonization of enamel / P. I. Diaz, N. I. Chalmers, A. H. Rickard [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. – 2006. – Vol. 72(4). – P. 2837–2848.

138. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // Science. – 2020. – Vol. 368, Issue 6490. – P. 473–474.

139. Mozaffari, H. R. Interleukin-6 levels in the serum and saliva of patients with oral lichen planus compared with healthy controls: A meta-analysis study / H. R. Mozaffari, R. Sharifi, M. Sadeghi // Central European Journal of Immunology. – 2018. – Vol. 43(1). – P. 103–108.

140. Neurobiological Effects of Binge Drinking Help in Its Detection and Differential Diagnosis from Alcohol Dependence / N. Waszkiewicz, B. Galińska-Skok, A. Nestsiarovich [et al.]. – Text: electronic // Dis. Markers. – 2018. – Jul. 4, vol. 2018. – 5623683. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069273/ (date accessed: 24.01.2026).

141. Nomura, Y. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests / Y. Nomura, Y. Tamaki, T. Tanaka // J. Oral Sci. – 2006. – Vol. 48. – P. 177–183.

142. Obesity and Periodontal Disease: A Narrative Review on Current Evidence and Putative Molecular Links / F. Di Spirito, L. Sbordone, V. Pilone [et al.] // Open Dent. J. – 2019. – Vol. 13. – P. 526–536.

143. Obidny, K. Yu. Microbial landscape of the gingival sulcus in patients with artificial crowns made of various materials / K. Yu. Obidny, V. N. Bolotnaya, V. V. Pogorely // Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal (Pacific Medical Journal). – 2020. – Vol. 2(80). – P. 46–48.

144. Okada, S. Pathognomonic Hypersensitivity of the Oral Mucosa and Tongue Induced by Diabetes Mellitus Accompanied by Saliva Reduction in Rats / S. Okada, K. Iwata, A. Katagiri // J. Oral Facial Pain Headache. – 2021. – Vol. 35. – P. 54–61.

145. Oral Leukoplakia Associated with Amalgam Restorations / Z. Gönen, C. Y. Asan, O. Etöz [et al.] // J. Oral Sci. – 2016. – Vol. 58. – P. 445–448.

146. Oral Melanoma and Other Pigmentations: When to Biopsy? / M. Lambertini, A. Patrizi, P. A. Fanti [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2018. – Vol. 32. – P. 209–214.

147. Orofacial findings in chronic granulomatous disease: report of twelve patients and review of the literature / N. S. Dar-Odeh, W. A. Hayajneh, O. A. Abu-Hammad [et al.]. – Text: electronic // BMC Res. Notes. – 2010. – Feb. 17, vol. 3. – 37. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20163723/ (date accessed: 24.06.2025).

148. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen. – Text: electronic // Int. J. Oral Sci. – 2019. – Nov. 5, vol. 11(3). – 30. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685798/ (date accessed: 24.06.2025).

149. Periodontal clinico-morphological changes in patients wearing old nickel-chromium and copper alloys bridges / L. Dăguci, C. Dăguci, C. I. Dumitrescu [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2020. – Apr.-Jun., vol. 61(2). – P. 449–455.

150. Periodontal microcirculation during prosthetics with temporary bridges / D. S. Pardaev, [et al.] // Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. – 2022. – Vol. 10(11). – P. 654–658.

151. Periodontal risk factors and modification // Practical Periodontal Diagnosis and Treatment Planning / ed. S. Dibart, T. Dietrich. – John Wiley & Sons, 2023. – P. 34–52.

152. Pirayesh, A. Local expression of mucosal ykl-40; correlation of ykl-40 with clinical manifes- tations and immunopathogenesis of moderate/severe persistent allergic rhinitis patients / A. Pirayesh, S. Shahsavan, O. Zargari Samani // Immunol. Investig. – 2020. – Vol. 49. – P. 46–57.

153. Prosthodontics dental materials: From conventional to unconventional / F. Saeed, N. Muhammad, A. S. Khan [et al.]. – Text: electronic // Mater. Sci Eng. C Mater. Biol. Appl. – 2020. – Jan., vol. 106. – 110167. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753414/ (date accessed: 24.06.2025).

154. Qiao, G. Y. Study on cytotoxicity of three kinds of dental ceramic alloys on L929 mouse fibroblasts in vitro / G. Y. Qiao, Q. P. Shen, J. S. Su // Shanghai Kou Qiang Yi Xue. – 2010. – Vol. 19. – P. 72–76.

155. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction / D. Muralidharan, N. Fareed, P. V. Pradeep [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2013. – May, vol. 115(5). – P. 617–623.

156. Qualitative and quantitative differences in the subgingival microbiome of the restored and unrestored teeth / S. W. H. Rademacher, E. Zaura, C. J. Kleverlaan [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2019. – Vol. 54(4). – P. 405–412.

157. Rahiotis, C. Changes in saliva characteristics and carious status related to metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus / C. Rahiotis, V. Petraki, P. Mitrou. – Text: electronic // J. Dent. – 2021. – May, vol. 108. – 103629. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684464/ (date accessed: 24.06.2025).

158. Relationship between TNF-a, MMP-8 and MMP-9 levels in gingival crevicular fluid and the subgingival microbiota in periodontal disease / N. S. Romero-Castro, M. Vázquez-Villamar, J. F. Muñoz-Valle [et al.] // Odontology. – 2019. – Vol. 108. – P. 25–33.

159. Relevance of single-nucleotide polymorphism to the expression of resistin gene affecting serum and gingival crevicular fluid resistin levels in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A randomized control clinical trial / P. A. Rode, R. A. Kolte, A. P. Kolte [et al.] // J. Indian Soc. Periodontol. – 2019. – Vol. 23. – P. 131–136.

160. Revolution of Current Dental Zirconia: A Comprehensive Review / A. Y. Alqutaibi, O. Ghulam, M. Krsoum [et al.]. – Text: electronic // Molecules. – 2022. – Mar. 4, vol. 27(5). – 1699. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268800/ (date accessed: 24.06.2025).

161. Rubnikovich, S. P., Kostetsky, Yu. A., & Khomich, I. S. (2018). Design of margins and features of tooth preparation for the manufacture of artificial crowns.

162. Sensitization to Palladium and Nickel in Europe and the Relationship with Oral Disease and Dental Alloys / J. Muris, A. Goossens, M. Gonçalo [et al.] // Contact Dermat. – 2015. – Vol. 72. – P. 286–296.

163. Shang, L. J. Effect of the CAD/CAM zirconia all-ceramic crown restoration on periodontal tissue / L. J. Shang, Y. Wu, Y. J. Xu // Chin. J. Tissue Eng. Res. –2014. – Vol. 30. – P. 4804–4809.

164. Surface Microstructural Changes and Release of Ions from Dental Metal Alloy Removable Prostheses in Patients Suffering from Acid Reflux / W. Borg, G. Cassar, L. Camilleri [et al.] // J. Prosthodont. – 2018. – Feb., vol. 27(2). – P. 115–119.

165. Symptoms of titanium and nickel allergic sensitization in orthodontic treatment / M. Zigante, M. Rincic Mlinaric, M. Kastelan [et al.]. – Text: electronic // Prog. Orthod. – 2020. – Jul. 1, vol. 21(1). – 17. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32607604/ (date accessed: 24.06.2025).

166. The Human Microbiome Project / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 449. – P. 804–810.

167. The Influence of Fixed Dental Prostheses on the Expression of Inflammatory Markers and Periodontal Status-Narrative Review / L. P. Dragomir, F. M. Nicolae, D. N. Gheorghe [et al.]. – Text: electronic // Medicina (Kaunas). – 2023. – May 13, vol. 59(5). – 941. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37241173/ (date accessed: 24.06.2025).

168. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases / J. He, Y. Li, Y. Cao [et al.] // Folia Microbiol. – 2014. – Vol. 60. – P. 69–80.

169. 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: 24.01.2026).

170. The relationship between dental metal allergy, periodontitis, and palmoplantar pustulosis: An observational study / Y. Takaoka, Y. Akiba, M. Nagasawa [et al.] // Journal of Prosthodontic Research. – 2022. – Vol. 66(3). – P. 438–444.

171. Thyssen, J. P. Metal allergy–a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications / J. P. Thyssen, T. Menné // Chem. Res. Toxicol. – 2010. – Vol. 23. – P. 309–318.

172. Titanium and Other Metal Hypersensitivity Diagnosed by MELISA® Test: Follow-Up Study / R. Vrbova, S. Podzimek, L. Himmlova [et al.]. – Text : electronic // Biomed. Res. Int. – 2021. – Vol. 2021. – 5512091. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34124241/ (date accessed: 24.06.2025).

173. Use of molecular indicators of inflammation to assess the biocompatibility of all-ceramic restorations / K. Ariaans, N. Heussen, H. Schiffer [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2016. – Vol. 43. – P. 173–179.

174. Venkat, M. Prevalence of Tooth Mortality among Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Venkat, C. Janakiram, V. Ramanarayanan // Contemp. Clin. Dent. – 2021. – Vol. 12(4). – P. 339–345.

175. Vera-Kellet, C. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Oral Amalgam Tattoo Mimicking Melanoma / C. Vera-Kellet, P. Del Barrio-Díaz. – Text: electronic // N. Engl. J. Med. – 2016. – Apr. 28, vol. 374(17). – e21. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119254/ (date accessed: 24.06.2025).

176. When oral health affects overall health: biofilms, dental infections, and emerging antimicrobial strategies / A. A. Abdelaziz, A. S. Doghish, A. N. Salah [et al.] // Infection. – 2025. – Vol. 53(5). – P. 1603–1624.

177. Willis, J. R. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems / J. R. Willis, T. Gabaldón. – Text: electronic // Microorganisms. – 2020. – Feb. 23, vol. 8(2). – 308. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102216/ (date accessed: 24.06.2025).

178. Wood, M. M. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management / M. M. Wood, E. M. Warshaw // Dermatitis. – 2025. – Vol. 26. – P. 7–25.

179. Zakrzewska, J. Burning Mouth Syndrome / J. Zakrzewska, J. A. G. Buchanan. – Text: electronic // BMJ Clin. Evid. – 2016. – Vol. 2016. – 1301. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745781/ (date accessed: 24.06.2025).

180. Zhang, L. Comparison of Short-Term Restorative Effects and Periodontal Health Status of Restorations Made of Different Materials in Full-Crown Restoration of Mandibular Premolar Tooth Defects / L. Zhang, Z. Tao, X. Wang. – Text: electronic // Dis. Markers. – 2022. – Jul. 1, vol. 2022. – 3682741. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811659/ (date accessed: 24.06.2025).

181. Zhang, L. Salivary biomarkers for clinical applications / L. Zhang, H. Xiao, D. T. Wong // Mol. Diagn. Ther. – 2009. – Vol. 13(4). – P. 245–259.

182. Zhirnova, A. I. Oral microbiocenosis features of diabetic patients after orthopedic treatment with various types of crowns / A. I. Zhirnova, A. S. Scherbakov, In. V. Chervinets // Stomatology. – 2015. – Vol. 94(1). – P. 45–49.