

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

На правах рукописи

Шаймарданов Тимур Найлевич

Оптимизация остеоинтеграции при дентальной имплантации у пациентов с
хроническим генерализованным пародонтитом

14.01.14 - стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Герасимова Лариса Павловна

Уфа – 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ	11
1.1 Этиология и патогенез хронического генерализованного пародонтита.....	11
1.2 Современные методы исследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, нуждающихся в дентальной имплантации ..	20
1.2.1 Определение минеральной плотности костной ткани (денситометрия) .	23
1.2.2 Биохимические методы	24
1.2.3 Рентгенологические методы исследования	28
1.3 Опыт применения материалов для оптимизации остеointegrации при дентальной имплантации	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	40
2.2 Методы исследования	45
2.2.1 Клинические методы исследования	45
2.2.2 Рентгенологические методы исследования	46
2.2.3 Методика определения минеральной плотности костной ткани	47
2.2.4 Биохимические исследования показателей плазмы крови, ротовой и десневой жидкостей	52
2.2.5 Методы оценки состояния обмена костной ткани.....	56
2.2.6 Методика использования нанодисперсной формы глюконата кальция у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед и после дентальной имплантации.....	59
2.3 Статистическая обработка результатов исследования	60
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1 Стоматологический статус, минеральная плотность и обмен костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед имплантацией зубов.....	61
3.1.1 Характеристика стоматологического статуса	61
3.1.2 Минеральная плотность и уровень маркеров ремоделирования костной ткани	64

3.2 Некоторые биохимические показатели ротовой и десневой жидкостей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией	70
3.3 Эффективность применения нанодисперсной механоактивированной формы кальция глюконата при дентальной имплантации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом	82
3.3.2 Влияние на минеральную плотность костной ткани показателей фосфорно-кальциевого и костного обменов	88
3.3.3 Характеристика биохимических показателей ротовой и десневой жидкостей	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования и степень научной разработанности проблемы

Сохранение здоровья зубов - один из важных компонентов, отражающих качество жизни. Широкая распространенность и недостаточная эффективность предлагаемых средств лечения свидетельствуют об актуальности проблемы этиологии, патогенеза и терапии заболеваний пародонта (А.А. Кулаков и др., 2010; С.Б. Улитовский и др., 2015; Л.М. Цепов и др., 2015). Важность данной ситуации при потере зубов определяется эстетическими и физиологическими нарушениями в организме человека. Образование дефекта зубного ряда, развивающегося при патологической или физиологической адентии, ускоряют убыль костной ткани, обуславливают значительные изменения физико-химических свойств ротовой жидкости, включая нарушения равновесия цитокинового баланса, равновесия в системе свободно-радикальное окисление - антиоксидантная защита (Ю.А. Петрович и др., 2000; А.Ф. Гаспарян и др., 2010; Н.А. Беспалова и др., 2010; С.В. Мелехов и др., 2013; И.А. Бутюгин, И.А. Волчегорский, 2014; Н.Н. Цыбиков и др., 2014; Э.Ш. Григорович и др., 2015; W. Sexton et al., 2011; R. Kaushik et al., 2011). Основной причиной потери зубов взрослого населения являются воспалительные процессы в тканях пародонта, имеющие тенденцию к росту распространенности, длительному хроническому течению и рецидивам, прогрессированию деструкции костной ткани (Л.М. Цепов, 2009; 2014).

Одним из распространенных методов коррекции дефектов зубного ряда, применяемых в современной стоматологии, является дентальная имплантация. Вместе с тем, в условиях патологии пародонта, планирование и проведение дентальной имплантации вызывает определенные сложности (О.Ю. Робустова, 2003). Успех имплантационного лечения хронического генерализованного пародонтита (ХГП) связан с функциональным состоянием организма, а также характером течения местных и общих метаболических процессов при остеоинтеграции имплантатов. Несмотря на очевидный прогресс данного метода лечения, появляется всё больше сведений о риске развития осложнений, особенно

отдаленных (Р.Т. Буляков и др., 2012; А.А. Гудерьян и др., 2014; С.Б. Улитовский и др., 2015; G. Nogiera-Filho et al., 2010). Чем более стабилен имплантат и чем больше выражена его интеграция с костью, тем меньше вероятность развития инфекции. Важное значение при этом имеют особенности фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма кости с характером течения раннего постимплантационного периода, играющих существенную роль в процессах интеграции имплантата (Р.Р. Белиевская, А.З. Мингазова, 2012). Ингибирование костной резорбции, активация минерализации и костеобразования могут оптимизировать остеоинтеграцию дентальных имплантатов. С этих позиций представляют интерес клинические исследования демонстрирующие, что у пациентов с заболеваниями пародонта, приводящими к выпадению зубов, выявляются пониженные показатели минеральной плотности костной ткани (Е.Е. Конопля и др., 2007; Н.В. Плескановская и др., 2008; В.Г. Артюшкевич, 2008; 2012; С.Д. Арутюнов и др., 2009). Ключевым компонентом лечения и профилактики снижения минеральной плотности кости, включая костные ткани лицевого скелета, является достаточное поступление кальция (Е.Г. Зоткин, Ю.А. Сафонова, 2010; Н.В. Тропцева, 2013). В литературе имеются немногочисленные сведения о положительном лечебном эффекте применения препаратов кальция, антирезорбтивных препаратов при лечении хронических заболеваний пародонта и потере минеральной плотности костной ткани лицевого скелета (А.С. Артюшкевич, 2006; С.А. Арутюнов и др., 2008, 2009; С.Л. Блашкова, 2010; М.Ф. Кабирова, И.Н. Усманова, 2009). С этих позиций повышение биодоступности кальция и адекватное его поступление в организм и местно является безопасной и вполне оправданной стратегией остеогенеза, включая, вероятно, процессы остеоинтеграции имплантата. Несмотря на применение различных методик сохранения структуры тканей пародонта, при дентальной имплантации, имеется достаточно много нерешенных вопросов. Применение нанодисперсной механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты, показало хорошую биохимическую совместимость и терапевтическую эффективность при лечении заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция в организме (дегенеративно-дистрофические

процессы, дефекты костных тканей, остеопороз) (Н.С. Стрелков и др., 2008; Г.Н. Коньгин и др., 2009). В доступной нам литературе мы не встречали работ, посвященных применению нанодисперсной механоактивированной формы глюконата кальция при дентальной имплантации, что и определило актуальность нашего исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности остеоинтеграции при дентальной имплантации с использованием механоактивированной нанодисперсной формы глюконата кальция у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, нуждающихся в дентальной имплантации.

2. Исследовать у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом интенсивность ремоделирования костной ткани по изменению содержания в плазме крови С-концевых телопептидов коллагена типа I, активности костного изофермента щелочной фосфатазы, уровней RANKL, остеопротегерина, склеростина, кальция, магния и фосфора.

3. Изучить показатели биохимического статуса полости рта и установить их связь с изменениями состояния костной ткани (минеральной плотностью, маркёрами деструкции и формирования, регуляторными факторами остеобластогенеза и остеокластогенеза) при хроническом генерализованном пародонтите.

4. Оценить эффективность применения механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата на процессы остеоинтеграции у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при дентальной имплантации.

Научная новизна исследований

Выявлено, что у 64,2% пациентов зрелого возраста (35-44 года) с хроническим генерализованным пародонтитом, нуждающихся в дентальной имплантации, имеется низкая минеральная плотность костной ткани осевого скелета, в том числе у 5,3% -значительная (Т-индекс менее – 2,5SD). Развитие остеопении у них связано с усилением процессов резорбции и остеокластогенеза при умеренном ингибировании остеобластогенеза.

Установлено, что при хроническом генерализованном пародонтите в ротовой жидкости наблюдаются изменения минерального состава, проявляющиеся снижением уровня кальция и соотношения Ca/Mg, приводящее к изменению ее минерализующей способности. В ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом показано усиление перекисного окисления липидов на фоне недостаточной активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

Показано, что в жидкости пародонтальных карманов при хроническом генерализованном пародонтите многократно увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1-бета (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- α). Установлена прямая корреляция снижения минеральной плотности кости осевого скелета с уровнем кальция в ротовой жидкости и обратная корреляционная зависимость с содержанием противовоспалительных цитокинов в десневой жидкости и в содержимом пародонтальных карманов. При хроническом генерализованном пародонтите также выявлена положительная корреляция содержания в плазме крови С-концевых телопептидов типа I и RANKL с уровнем ТБК-активных продуктов, отрицательная связь с активностью супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в ротовой жидкости.

Впервые установлено, что в протоколе дентальной имплантации, применение механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата внутрь и местно в форме стоматологического карандаша улучшает остеоинтеграцию и результаты имплантации по сравнению с традиционным протоколом ведения

пациентов. При этом у пациентов повышается минеральная плотность костной ткани, усиливается костеобразование, снижается остеорезорбция, происходит ингибирование остеокластогенеза.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в исследовании данные о частой коморбидности течения хронического генерализованного пародонтита с системным снижением минеральной плотности костной ткани, корреляционной зависимости характера и интенсивности ремоделирования костной ткани с изменениями минерального состава, выраженности течения процессов перекисного окисления липидов в ротовой жидкости и уровнем ряда провоспалительных цитокинов (IL- β , IL-6, TNF- α) в содержимом пародонтальных карманов, существенно расширяют представления о патогенезе осложнений стоматологического профиля при поражениях пародонта у пациентов с остеопенией и остеопорозом.

Научно обоснована целесообразность внесения в протокол ведения дентальной имплантации механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата для оптимизации остеоинтеграции имплантатов у больных с хроническим генерализованным пародонтитом с низкой минеральной плотностью костной ткани.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У 64,2% пациентов зрелого возраста (35-44 года) с хроническим генерализованным пародонтитом, нуждающихся в дентальной имплантации, выявляется системное снижение минеральной плотности кости, обусловленное разбалансировкой процессов ремоделирования костной ткани с превалированием остеорезорбции и остеокластогенеза.
2. При хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести имеются корреляционные связи минеральной плотности костей осевого скелета и маркеров ремоделирования костной ткани с изменениями минерального состава, интенсивностью процессов перекисного окисления липидов и содержанием в десневых карманах провоспалительных цитокинов – IL- β , IL-6, TNF- α .

3. Применение в протоколе дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с низкой минеральной плотностью костной ткани (или системной остеопенией) механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата внутрь и местно в форме стоматологического карандаша способствует повышению минеральной плотности кости, улучшает баланс течения процессов костеобразования и остеорезорбции, интеграцию имплантата с костной тканью и результаты имплантации по сравнению с традиционным протоколом ведения пациентов.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов и обоснованность выводов базируется на достаточном объеме исследований, использовании сертифицированного оборудования и современных методов исследования, математической обработке результатов с применением программ Statistika 6,0 for Windows.

Содержащиеся в работе данные получены лично автором или при его непосредственном участии на всех этапах выполняемого исследования: постановка задач, выбор методов исследования, обследование пациентов, статистическая обработка, оценка и анализ полученных результатов, написание статей, оформление диссертации.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2015, 2017), Всероссийской научно-практической конференции (профессорские чтения имени Г.Д. Овруцкого), «Актуальные вопросы стоматологии (Казань, 2016), 81-й Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016).

Внедрения результатов исследования в практику

Основные результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, кафедре ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, материалы диссертации внедрены в

практику клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, АУЗ Республиканской стоматологической поликлиники МЗ РБ (г. Уфа), ГБУЗ Стоматологической поликлиники №1 (г. Уфа), ООО Дентал офис (г. Уфа).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации. Остальные работы опубликованы в материалах региональных и российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 21 таблицу и 17 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, главы результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающих 377 источников, из которых 207 отечественных, 170 иностранных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

1.1 Этиология и патогенез хронического генерализованного пародонтита

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является наиболее распространенным заболеванием, составляя 80-95% в структуре частоты стоматологической заболеваемости. При этом снижения заболеваемости не отмечается [96, 177, 89, 18]. Более того, ряд авторов высказывают сожаление, что излечить ХГП современными методами невозможно [103]. Актуальность проблемы подчёркивается ещё и тем, что наличие ХГП у пациентов негативно влияет на отдалённые результаты проведённой им дентальной имплантации [202; 159; 135; 303; 306; 287].

Имеющиеся обзоры литературы современных представлений об этиологии и патогенезе ХГП подчеркивают, что это многофакторное заболевание [186, 89; 184]. Большое количество разнообразных факторов (генетических, системных, местных, поведенческих) влияют на течение и прогрессирование пародонтита. В то же время данные о том, что часто пародонтит прогрессирует вне зависимости от наличия лечения, связывают с нерешённостью вопроса о первостепенности этиологии и ведущем механизме прогрессирования заболевания [120]. При этом имеются утверждения о том, что патогенез воспалительных изменений тканей пародонта является системным и поликомпонентным [143].

В обзоре литературы, посвящённом различным аспектам патогенеза ХГП [90], имеется анализ опубликованных работ, которые, по мнению автора, отражают современную концепцию, обсуждаемую в отечественных и иностранных публикациях [23; 323; 224]. В них отмечается ключевая роль в механизмах запуска и патогенеза пародонтита процесса секреторной дегрануляции клеток иммунной защиты (нейтрофилы и др.), и их массовой гибели по типу индуцированного

апоптоза при взаимодействии с патогенными микроорганизмами. Важное значение характера взаимодействия между клетками иммунной защиты и бактериями, локализующимися в тканях пародонта, и развитием воспалительных заболеваний пародонта подчеркивают и другие авторы [132]. В патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, наряду с иммунокомпетентными клетками, определённую роль играют и эпителий десны, фибробласты, тучные клетки [65]. Эти клетки при взаимодействии с бактериями активируются, у них начинается усиленная секреторная деятельность, при которой выделяются провоспалительные факторы и литические ферменты, оказывающие разрушительное воздействие на ткани десны. На основе многочисленных данных литературы авторы обосновали, что не бактерии и продукты их жизнедеятельности вызывают разрушение тканей пародонта, а клетки воспалительного инфильтрата и другие клетки иммунокомпетентной системы десны. В развитии воспаления нейтрофилы и макрофаги при этом играют менее значительную роль. В то же время другие авторы указывают, что бактерии и продукты их деятельности (энзимы, эндотоксины, метаболиты) оказывают прямое повреждающее действие на пародонт. Другие компоненты бактерий, такие как пептидогликаны, наружные мембранные протеины вызывают иммунные реакции, которые приводят к разрушению тканей десны.

Из зубодесневой борозды выделено более 500 различных видов микроорганизмов, однако назван ряд этиологических для развития пародонтита бактерий, включающих только 12 видов, таких как *Capnocytophaga*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus nucleatum*, *Prevotella intermedia* и др. [65; 184; 277], У пациентов с ХГП распространённость дрожжеподобных грибов рода *Candida* в пародонтальных карманах встречается в 40% случаев [352; 242].

По мнению некоторых авторов [114; 265], ХГП вызывается микробами биопленки десны при нарушении местного иммунитета. Кроме того, микроорганизмы биопленки десны негативно влияют на успешность процесса дентальной имплантации [278], вызывая, в том числе, переимплантиты [331; 302;

243], хотя прямой роли участия ряда патогенов ротовой полости в развитии периимплантного мукозита и периимплантита при дентальной имплантации не было установлено [271]. Установлена зависимость тяжести течения пародонтита и состояния иммунитета – чем тяжелее пародонтит, тем более угнетена местная и общая антимикробная резистентность [163].

При воспалительно-деструктивных заболеваниях пародонта первичный неспецифический воспалительный ответ инициируется через активацию Toll-like рецепторы (TLR). Трансмембранные TLR, находящиеся на макрофагах, дендритных, эндотелиальных и других клетках осуществляют контакт с окружающими антигенами и распознавание патогена, инициируя защитный ответ организма: активацию естественной резистентности, и далее иммунных реакций. TLR с участием дополнительных белков передают интрацеллюлярные сигналы с активацией ядерного фактора NF- κ B, являющегося рабочим регулятором генов, вовлекаемых в воспалительный и иммунный ответы. Происходит активация иммунокомпетентных клеток, секретирующих цитокины, хемокины, факторы роста, что привлекает в десну новые иммунокомпетентные клетки. Усиленная миграция лимфоцитов и моноцитов в собственную пластинку слизистой оболочки десны способствует поддержанию продуктивно-воспалительного процесса [239; 300; 294; 230]. Снижение интенсивности воспалительного процесса в десне сопровождается статистически значимым уменьшением количества TLR2- и TLR4-позитивных эндотелиоцитов после проведенной терапии, направленной на удаление патогенных микроорганизмов [45]. У больных ХГП экспрессия TLR2 в десне достоверно выше, чем у здоровых лиц [256], а более тяжелое течение ХГП у больных сахарным диабетом сопровождается более высоким уровнем TLR2-позитивных эпителиальных клеток десны по сравнению с лицами без эндокринной патологии [325].

Высвобождаемые из гранул активированных и поврежденных бактериальным воздействием иммунокомпетентных клеток слизистой десен лейкоцитарные протеиназы (эластазы, катепсин G, протеазы 3 и эластазоподобные матриксные металлопротеиназы) разрушают коллагеновые и эластические волокна

периодонтальной связки, эндотелия капилляров, базальной мембраны и межучного вещества соединительной ткани десен [326; 311]. Высвобождение эластазы и матриксных металлопротеиназ в процессе секреторной дегрануляции лейкоцитарных клеток стимулируют провоспалительные цитокины – интерлейкины, фактор некроза опухолей, а также простагландин E2 [281].

Развитие и течение в тканях пародонта воспалительно-деструктивного процесса при ХГП протекают с участием апоптоза иммунокомпетентных клеток [115; 188]. При средней и тяжёлой степени пародонтита наблюдаются значительные нарушения в экспрессии генов, индуцирующих апоптоз в лимфоидных клетках собственно слизистой оболочки десны, что в свою очередь сопровождается усилением воспаления, в частности клеточной пролиферацией [115]. Предполагается, что при хроническом пародонте деструкция тканей частично может идти через механизм апоптоза [10]. Пародонтопатогены могут «запускать» процесс апоптоза. Происходит нарушение клеточного иммунитета периодонтальной ткани, в частности показано ускорение апоптоза В-лимфоцитов и макрофагов под воздействием *Actinobaccillus actinomycetemcomitans* [188].

У больных с пародонтитом в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкости наблюдается повышение концентрации белка теплового шока HSP70 и провоспалительных цитокинов, снижение противовоспалительных цитокинов с одновременным увеличением уровней аутоантител классов IgG и sIgA (элеминирующих эти соединения) [178] по сравнению со здоровыми лицами. Эти результаты свидетельствуют об участии в процессах воспаления при ХГП вторичных аутоиммунных механизмов [176].

Существуют патогенетические взаимосвязи и взаимовлияния соматических болезней, приводящих к изменениям гомеостаза клеток ротовой полости и воспалительным заболеваниям пародонта. Обзор более 100 научных исследований, опубликованных в последние годы, подчёркивает тесную взаимосвязь генерализованного пародонтита с различными хроническими неинфекционными заболеваниями и патологическими состояниями такими, как атеросклероз и связанными с ним сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями

пищеварительного тракта, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, болезнями респираторной системы, хроническими болезнями почек, ожирением, заболеваниями щитовидной железы, с сахарным диабетом, онкологическими болезнями, паразитозами [20; 189; 152; 79; 179; 299]. Так, в прогрессировании воспалительно-деструктивных изменений тканей пародонта у больных гастроэзофагальной рефлюксной болезнью ведущая роль принадлежит гипоплазии мелатонин-иммунопозитивных клеток, повышению NO-синтаз и увеличению эндотелин-1-иммунопозитивных эпителиоцитов десны [137]. Имеется тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистой патологией и степенью поражения пародонта [21]. По некоторым данным [153; 20; 179; 56], заболевания эндокринной, нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем становятся более значимыми причинными факторами патологии пародонта при неблагоприятной экологической обстановке.

Горбачевой И.А. и соавт. (2011) сделано обобщение связи ХГП и внутренних болезней введением такого понятия, как «пародонтитный континуум». Понятие выражает оценку взаимосвязей воспалительно-дегенеративного поражения околозубных тканей в условиях разнообразной патологии внутренних органов. Например, при наличии артериальной гипертензии происходят нарушения микроциркуляции, и развивается гипоксия с одновременным угнетением антиоксидантной защиты. Это, в свою очередь, ведет к развитию дисфункции эндотелия сосудов с ремоделированием органов-мишеней, к которым относятся и ткани пародонта. Как результат происходит гибель клеток эндотелия ткани из-за индуцированного апоптоза.

С исторической точки зрения необходимо заметить, что отправной точкой каскада исследований, посвящённых взаимосвязи заболеваний внутренних органов и поражения пародонта Арутюнов С.Д. и соавт. (2009) считают работу K.J. Matilla et al. (1989), который выявил тесную взаимосвязь между тяжестью поражения пародонта и инфарктом миокарда вне зависимости от других факторов риска инфаркта.

Вместе с тем, ХГП встречается широко и у соматически здоровых лиц. Изучение распространённости заболеваний пародонта среди сотрудников МВД позволило сделать предположение о том, что ХГП обусловлен, в том числе и психоэмоциональными нагрузками.

Для стоматологов-имплантологов взаимосвязь между пародонтитом и имеющимися соматическими заболеваниями у пациента представляет высокую значимость в связи с тем, что наличие сопутствующей соматической патологии прямо влияет на течение послеоперационного периода при дентальной имплантации, вплоть до развития осложнений [220]. Имеются отечественные исследования, показывающие неуспешность функционирования имплантатов у пациентов, если после операции присоединялась тяжёлая соматическая патология [181]. Наличие определенной соматической патологии является относительным, а в ряде случаев и абсолютным противопоказанием к проведению дентальной имплантации [249; 345; 246; 274]. У больных сахарным диабетом I типа имеется такой высокий риск развития осложнений после дентальной имплантации, что даёт основание даже не рекомендовать эту операцию таким пациентам [348].

В свою очередь процедура дентальной имплантации у больных с сердечно-сосудистой патологией нередко ведет к развитию сосудистых осложнений [236].

Выше по тексту уже обсуждалась значимая роль микроорганизмов в этиологии и патогенезе пародонтита. Негативное действие патогенной микрофлоры с реакцией иммунной системы связано и с активностью свободных радикалов. При этом свободнорадикальные процессы являются одним из звеньев развития и течения пародонтита. Свободнорадикальные процессы – это неотъемлемое звено воспалительного процесса, результат функционирования фагоцитирующих клеток с продукцией активных форм кислорода. Избыток активных форм кислорода запускает перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков, вызывая повреждение тканей, включая биологические мембраны и функционирующие протеины [58; 121]. При ХГП развитие оксидативного стресса в основном связано с дисбалансом свободнорадикальных процессов кислородного этапа каскада окислительного

стресса. Чем больше был выражен дисбаланс свободнорадикальных процессов, тем тяжелее были формы заболевания [120].

Хронизация воспалительного процесса в тканях пародонта вызывает рост окислительного напряжения с более выраженными изменениями белков и липидов [98; 261; 318]. В пользу патогенетической значимости оксидативного стресса в развитии ХГП свидетельствуют и данные о значительном улучшении состояния тканей пародонта при ХГП после комплексного лечения с применением антибактериальной и антиоксидантной терапии, в то время как применение только антимикробной терапии не приводило в них к полной нормализации метаболических процессов [132]. Об эффективности антиоксидантной терапии в комплексном лечении пародонта сообщают и другие авторы [149; 120; 1].

Анализ результатов более 70 исследований, приведенных в обзоре литературы В.А. Попковым и соавт. (2009), еще раз свидетельствует в пользу того, что одним из значимых факторов этиопатогенеза ХГП являются нарушения микроциркуляторного русла. В последующем наблюдаются нарушения трансапиллярного обмена, развитие в тканях хронической гипоксии и активация свободнорадикальных процессов на фоне снижения физиологической системы антиокислительной защиты [166].

Определённую роль в развитии пародонтита играют немикробные факторы, в том числе и внешние, которые нарушают иммунологический гомеостаз полости рта. Sockansky S.S. и Haffajee A.D. еще в 1992 году представили ряд факторов, способствующих развитию воспалительных заболеваний пародонта, включая такие как сахарный диабет, СПИД, курение, полиморфизм интерлейкина-1, аномалии функции нейтрофилов и др. В последующем в развитии пародонтита было убедительно продемонстрировано роль курения [339], злоупотребления алкоголем [293], недостаточной гигиены полости рта и др. [147]. В перечень основных факторов риска развития пародонтита, по данным исследователей [47;53] вошли курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, дефицит витаминов, изменение гемодинамики, метаболизма соединительной ткани и

минерального обмена, нарушение микробиоценоза в полости рта, нейрорегуляторные изменения, аномалии прикуса.

Хотя влияние курения на развитие ХГП бесспорно, данные о его действии на возникновение осложнений после дентальной имплантации противоречивы. Одни авторы показали негативное влияние курения на течение послеоперационного периода [315; 354], другие представили не менее убедительные клинические исследования об отсутствии такого влияния [370; 251].

Ряд авторов увязывают предпосылки развития заболеваний пародонта с недостаточной физической активностью, ссылаясь при этом на исследования, в которых у экспериментальных животных, подвергнутых гипокинезии, возникали такие патологические реакции как нарушение секреторной функции большой слюнной железы, деструкция периодонтальной связки, изменение про-антиоксидантного равновесия тканей пародонта с превалированием оксидативных процессов [143].

В связи с проведением ортодонтических мероприятий особый интерес представляет у пациентов с пародонтитом состояние альвеолярной кости. При пародонтите наблюдается деструкция костной ткани, так как нарушается физиологическое равновесие с разбалансировкой процессов остеосинтеза и остеорезорбции [223]. У больных с ХГП наблюдаются системные нарушения костного метаболизма, дисбаланс обмена кальция, что приводит к установлению у них клинических и рентгенологических признаков деструкции альвеолярных отростков [12; 54]. На нарушение процессов костного ремоделирования при пародонтите указывают и другие авторы [183; 38, 147], что предполагает важную роль изменений минерального обмена в патогенезе заболевания. Несомненно, нарушения минерального обмена усиливают остеокластическую резорбцию при пародонтите. При воспалительных заболеваниях пародонта установлено снижение уровня витамина D, одного из важнейших регуляторов костного и минерального обмена [69]. Несмотря на разноречивость результатов исследований взаимосвязи содержания витамина D в ротовой жидкости, сыворотке крови и выраженности клинических проявлений ХГП, установлена достоверная взаимосвязь между

уровнем 25-гидроксивитамина D₃ и состоянием пародонтального комплекса [216; 234; 279].

Предпринимаются попытки установить наличие генетических факторов в этиопатогенезе ХГП [41; 40; 43; 310]. Однозначного ответа на вопрос о значимости генетических факторов в развитии заболевания не получено [217; 280], хотя наследственный характер заболеваний пародонта высказывается рядом авторов [223], в отечественных публикациях есть ссылка на сообщение, что в США определен ген предрасположенности человека к развитию тяжелой формы пародонтита [186]. Изучение полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR) и гена $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа (COL1A1) – основного коллагена костной ткани при раннем начале ХГП, показал, что в фенотипическом проявлении заболевания отсутствует прямой аллельный полиморфизм отдельных кандидатных генов, хотя статистически значимая зависимость между наличием сниженного уровня кальцитонина и ТТ-генотипов, а также полиморфизмов гена $\alpha 1$ -цепи у больных по сравнению с людьми случайной популяционной выборки и была обнаружена [147]. В тоже время в научной литературе имеется значительный объем убедительных данных о генетической предрасположенности к низкому уровню минеральной плотности костной ткани и переломам [187].

Выявлена в развитии и прогрессировании хронического воспаления десен особая роль матриксных металлопротеиназ, которые приводят к повреждению тканей пародонта, в частности эрозии цемента [222], участвуют в распаде коллагена и других белков внеклеточного матрикса десен [357]. Клинические исследования показывают, что при хроническом пародонтите наблюдается увеличение концентрации в тканях пародонта матриксных металлопротеиназ, увеличение их активности в результате нарушения баланса между ними и тканевыми ингибиторами [304; 292; 361; 336].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что основой развития ХГП является дисбаланс взаимодействия между микроорганизмами полости рта и иммунной системой с вовлечением различных метаболических процессов, которые

вызывают воспаление и деструкцию тканей, что необходимо учитывать при дентальной имплантации.

1.2 Современные методы исследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, нуждающихся в дентальной имплантации

Возросший в последние годы интерес к методам дентальной имплантации вызывает необходимость повышения эффективности применения существующих методов исследования пародонтальной ткани, а также разработки и внедрения новых методов к оценке отражения ими сущности патологических процессов. Кроме того, необходимо проводить периодические осмотры в течение длительного времени после проведения дентальной имплантации с применением разнообразных исследовательских методик.

В ФГУ «ЦИИС и ЧЛХ Росмедтехнологий» разработан и предложен «метод цитоморфометрической оценки состояния пародонта», основанный на цифровых показателях и отражающий состояние клеточных популяций в цитограммах отпечатков со слизистой десны [164]. Цитологический метод применяется также для оценки состояния локальных факторов защиты пародонта и «микробного пейзажа» у больных с ХГП.

С учетом того, что нарушения микроциркуляторного звена играют существенную роль в патогенезе воспаления пародонта в качестве метода оценки влияния различных типов дентальной имплантации на состояние мягких тканей десны предложен метод лазерной доплеровской флуометрии [145], а определение гемомикроциркуляции с использованием лазерной и ультразвуковой доплерографии – для мониторингирования микроциркуляции в тканях пародонта по уровню тканевого кровотока и его гемодинамических характеристик в процессе лечения заболеваний [164]. Предложено также изучение микроциркуляции у стоматологических пациентов методом биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы с помощью бинокулярного стереоскопического микроскопа. Авторы

показали, что состояние микроциркуляция бульбарной конъюнктивы у пациентов, имеющих клинические признаки пародонтита, статистически значимо отличается от состояния микроциркуляции у здоровых лиц.

Заболевания пародонта имеют сильную причинно-следственную связь со степенью резорбции костной ткани межальвеолярной перегородки и формой зуба, что в свою очередь может дать важную информацию к оценке системы имплантат-кость. В этой связи разработаны и внедряются биомеханические методы оценки основных параметров напряженно-деформированного состояния зубочелюстного сегмента с использованием специализированных компьютерных программ по методу конечного элемента, например «показателя напряжения выносливости пародонта» [192; 193]. Исходными данными для авторов служили показатели рентгенографии, томографии, компьютерной рентгенографии и др.

Предложено использовать генетические тесты для прогнозирования характера дальнейшего течения ХГП при его начальных проявлениях [85]. Установлено, что течение ХГП напрямую связано с особенностями распределения частот генотипов и полиморфных аллелей генов цитокинов IL-1RN (VNTR интрон 2), TNF α -308GA и IL-4 (VNTR интрон 3), гаплотипов IL-1 β -511T/IL-1+3951T/IL-1RN2R.

Ряд методик, применяемых в научных исследованиях, направлен на изучение твердых тканей зуба у лиц с заболеваниями пародонта, что может дать прогноз при возможно предстоящей дентальной имплантации. Так, применение метода рентгеноспектрального микрозондового анализа позволило определить уровень минерализации эмали и дентина зубов при генерализованном пародонтите [92]. Применен метод ИК-спектроскопии для получения данных о наличии разных типов воды в исследуемых твердых тканях, а также о присутствии ОН-групп и CO₃²⁻ ионов в структуре гидроксиапатитов. Показано, что снижение уровня минерализации в плащевом дентине, коррелирует со снижением минеральной плотности костей и уменьшением биохимических маркеров минерального обмена.

Для разработки критериев доклинической диагностики ХГП предложен метод кристаллографии, основанный на качественном описании кристаллических картин фракций жидкости десневой борозды [87].

Предложен ряд методик для определения степени стабильности дентального имплантата, являющегося фактором оценки остеоинтеграции. Среди них: 1) определение стабильности по К. Reteitschak (1989) (метод заключается в подаче усилий в вестибулярно-оральном направлении, равном приблизительно 500 г, о подвижности имплантата судят по расстоянию, на которое отклоняется имплантат); 2) тест на реверсионный торк, предложенный G. Jividen (1999) (тест состоит в приложении реверсивного торка против часовой стрелки к имплантату или установленной головке обатмента, при даже малейших микродвижениях имплантата считается, что имеется его плохая интеграция; 3) периотестометрия – электронно-контролируемая перкуссия имплантата специальным прибором; 4) метод частотно-резонансного анализа по N. Meredith (1997) с помощью специального прибора.

А.А. Кулаков и соавт. (2014) дополнили клинико-рентгенологическое обследование пациентов при дентальной имплантации после выполнения костно-пластических операций в условиях атрофии костной ткани челюстей частотно-резонансным анализом (RFA) стабильности имплантов с использованием прибора “Ostell mentor”(Швеция). Результаты RFA в интервале от 57,3 до 72,6 ед. позволили сделать вывод о развитии полноценной интеграции на втором этапе дентальной имплантации.

Одной из сторон экспериментальных разработок новых материалов и технологий в дентальной имплантологии является поиск комплекса методов исследований на доклиническом этапе. По мнению Р.-С. Chahg и соавт. (2010), наиболее информативными являются сочетание рентгеноденситометрических, гистологических и динамометрических методик. При экспериментальном изучении эффективности новых материалов для дентальной имплантации на доклинической стадии высокую объективность показала комбинация нескольких независимых методик оценки остеоинтеграции – рентгенологическое исследование

с радиальной денситометрией зоны остеоинтеграции, механическое аппаратное определение подвижности имплантата на полупрепарированном объекте, классическое морфологическое исследование, дополняемое анализом распределения плотности органического матрикса в зоне остеоинтеграции [195].

Изучение роли патогенов, нехарактерных для периимплантита, дало возможность установить характер развития патологии тканей, окружающих дентальный имплант, и выработать более эффективное послеоперационное лечение.

Интересные перспективы открывает развитие в стоматологии электронных технологий с разработкой компьютерного моделирования предстоящей дентальной имплантации в 3D (трехмерное изображение) [301].

Для определения состояния тканей пародонта в процессе дентальной имплантации, таким образом, применяются разнообразные методы исследования.

1.2.1 Определение минеральной плотности костной ткани (денситометрия)

Развитие пародонтита и эффективность остеоинтеграции при дентальной имплантации тесно связано с состоянием костной ткани, как челюстей, так и периферического скелета [164]. Поэтому метод остеоденситометрии широко используется в стоматологии. Диагностические сложности в клинике вызывают проблемы, связанные с потерей костной ткани при пародонтите [44]. Так, существует проблема того, что только у 35-67% обследуемых на рентгенологических снимках можно выявить скрыто протекающие патологические процессы. Оценка плотности костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти в «зонах интереса» методом остеоденситометрии позволяет в значительной степени решить задачу планирования лечения с учетом прогноза развития осложнений [199]. При этом для диагностического наблюдения за пациентом с патологией пародонта предложен годовой период исследования минеральной плотности костной ткани, что связано с инертностью изменений показателей костной ткани [21;164].

1.2.2 Биохимические методы

Для больных ХГП определение состояния полости рта является чрезвычайно важным, поэтому адекватное применение существующих методов, а также разработка новых объективных тестов, является актуальной задачей. Изучение биохимических показателей, характеризующих состояние полости рта, позволяет установить маркеры, свидетельствующие о ранних стадиях поражения пародонта, объективно оценить результаты лечения таких пациентов [102; 28; 108; 79; 99; 24; 35]. Установлено, что объективным критерием определения как функционального состояния зубочелюстной системы, так и наличия или отсутствия воспалительно-дистрофических процессов в тканях пародонта, будет являться не только биохимический состав, но количество выделяющейся десневой жидкости. Более того, различные объемы выделившейся десневой жидкости отражали выраженность патологического процесса и функционального напряжения в тканях пародонта лучше, чем иные методы диагностики для оценки эффективности лечения.

Качественный состав десневой жидкости, тем не менее, является объективным критерием оценки состояния тканей пародонта [102; 374]. Состояние краевой десны в процессе ортопедического лечения можно оценивать по изменению соотношения в десневой жидкости провоспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-10 [61; 359].

Большое количество различных биохимических компонентов исследуется в ротовой жидкости у больных с ХГП как для оценки тяжести течения процесса, так и эффективности лечения. Для диагностики осложнений со стороны пародонта при дентальной имплантации предложено оценивать уровни матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ротовой жидкости и сыворотке крови [6]. При развитии ранних послеоперационных осложнений наблюдалось статистическое значимое увеличение матриксных металлопротеиназ 8 и 9 (ММР-8 и ММР-9) и их тканевого ингибитора (TIMP1). ММР-8 и ММР-9 эффективно метаболизируют коллаген, эластин, некоторые гликопротеины и протеогликаны

соединительной ткани [250]. Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в ротовой жидкости использовались как маркёры для оценки адаптации к дентальным имплантатам у больных ХГП [66].

Непомнящий Н.В. и соавт. (2010) как критерий эффективности терапии больных ХГП применили определение динамики спектральных характеристик ротовой жидкости. Были оценены такие показатели, как серомукоид и молекулы средней массы (представляющие собой преимущественно олигопептиды), отражающие степень деструкции тканей пародонта; общий белок, альбумин, холестерин, характеризующие метаболические процессы, определяющие потенциальные возможности к восстановлению; мочевины (конечный продукт катаболизма белка), по которой можно определить стадию болезни (обострение, выздоровление через установление основных процессов метаболизма); pH ротовой жидкости, который является интегральным показателем метаболизма и отражает гармоничность всех процессов, происходящих в ротовой полости.

Значительное количество публикаций посвящено биохимическому анализу в ротовой жидкости у пациентов с ХГП показателей про- и антиоксидантной системы [138; 20; 80; 79; 299; 355; 344; 335; 319], информативно отражающих состояние пародонтальных тканей. Изучение состояния свободно-радикального окисления в ротовой жидкости методом люминол-зависимой хемилюминесценции выявило, что показатели среди лиц, имеющих признаки пародонтита, отличались от показателей хемилюминесценции лиц со здоровым пародонтом. Они были разнородны – либо повышены, либо понижены. Тем не менее, они отражали наличие активного воспалительного процесса в тканях пародонта.

Среди значимых лабораторных показателей больных одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями с преимущественным поражением костной ткани для прогноза тяжести течения и определения оптимальной тактики лечения предложено исследовать уровни TNF- α , IL-8, IgE и тартратрезистентной кислой фосфатазы в назальных смывах, смешанной слюны и сыворотке крови [8].

У больных на фоне генерализованного пародонтита структурные и биохимические изменения костной ткани при метаболических остеопатиях

(остеопороз и др.) приводят к прогрессирующей потере маргинального края костной ткани около дентальных имплантатов [100; 297]. В этой связи проведение диагностики нарушений метаболизма костной ткани направлено на определение рисков осложнений и показаний к своевременности их минимизации перед проведением детальной имплантации. С этих позиций осуществляется изучение биохимических маркёров костного метаболизма. У женщин с ХГП на фоне постменопаузального остеопороза высокую информативность выявили определение уровней С-концевого телопептида коллагена типа I (β – Cross Laps – маркёр резорбции кости), остеокальцина (маркёр остеобразования), парагормона, общего и ионизированного кальция в сыворотке крови [46]. У больных генерализованным пародонтитом в плазме крови концентрация β -Cross Laps была существенно выше, нежели у здоровых лиц [92; 35]. Это послужило одним из доказательств положения, что системные и локальные изменения костной ткани, связанные с нарушением её метаболизма, играют патогенетическую роль в развитии заболеваний пародонта [67; 127, 26]. Имеются немногочисленные исследования, посвящённые использованию маркёров метаболизма костной ткани для контроля над лечением ХГП [9; 70] и течением послеоперационного периода после дентальной имплантации [134; 182]. Апробирована схема оценки комплекса показателей ремоделирования костной ткани (остеокальцин, костной изофермент щелочной фосфатазы, дезоксипиридинолин, кальций) с целью мониторинга состояния костной ткани на протяжении двух лет у пациентов с ХГП после дентальной имплантации [100]. Мониторинг состояния костной ткани после дентальной имплантации по динамике изменений содержания в сыворотке крови остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы и катепина К провели И.В. Киселёв и соавт. (2014).

Возможность осложнений после проведения дентальной имплантации пациентам связана, в том числе, и с наличием у них генерализованного пародонтита. С этих позиций проведено определение ряда иммунных показателей, характеризующих развитие воспалительных осложнений [36; 49; 152; 50]. С учётом того, что в патогенезе воспалительных осложнений у больных ХГП важную роль

играют цитокины, авторы оценивали после дентальной имплантации уровень про- и противовоспалительных цитокинов в фазе длительной клинической ремиссии. Установлено, что возникшие воспалительные осложнения у пациентов отражает подъем содержания в крови в несколько раз $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$, снижение IL-4 . Аналогичные результаты получены при определении IL-8 , $\text{TNF-}\alpha$, интерферона-гамма ($\text{TNF-}\gamma$), IL-4 в содержимом пародонтальных карманов десны и периферической крови, причём дисбаланс содержания про- и противовоспалительных цитокинов четко коррелирует со степенью тяжести ХГП [107]. Оценка генерации провоспалительных цитокинов в зоне воспаления является важным не только диагностическим, но и прогностическим показателем тяжести воспалительного процесса в пародонте [104]. К подобному положению пришли и другие авторы [178; 191; 197; 64; 152; 156], изучая содержание HSP70 и антител к нему, $\text{IL-1}\beta$, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкости у больных с пародонтитом.

Исследование местных механизмов иммунитета полости рта и биохимических показателей ротовой жидкости позволили дать оценку для определения потенциальных критериев дифференциальной иммунокоррекции для нормализации местного иммунитета в процессе комплексной терапии [165]. Авторы установили, что снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов при активации в них кислородзависимого метаболизма и увеличение в слюне концентрации $\text{IL-1}\beta$ и IL-4 , $\text{TNF-}\alpha$, $\text{INF-}\gamma$ свидетельствует об утяжелении течения пародонтита. Установлены изменения микроэлементного состава ротовой жидкости и характера течения ХГП. У больных ХГП достоверно повышается содержание Zn, Mg, Ni и снижается содержание Ca [25]. Важно, что подобные изменения микроэлементарного состава оказывает влияние на активность апоптоза иммунокомпетентных клеток, играющую определённую роль в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта [42].

Таким образом, биохимические исследования смешанной слюны, десневой жидкости, сыворотки или плазмы крови объективно отражают течение патологического процесса при ХГП и широко применяются в клинической

практике для определения состояния ротовой полости и контроля качества различных методов лечения.

1.2.3 Рентгенологические методы исследования

Рентгенологические методы исследования относятся к основным методам оценки остеоинтеграции дентальных внутрикостных имплантов [31; 376]. Они дают возможность определять оптимальные сроки начала ортопедического лечения, анализировать результаты протезирования в динамике, выявить развитие возможных осложнений [275; 221]. Разработаны требования к оптимальным рентгенологическим исследованиям при дентальной имплантации, которые включают обеспечение возможности проведения точных метрических измерений, позволяют оценивать область предполагаемой имплантации в трёх измерениях, определить плотность костной ткани и обладают достаточной радиационной безопасностью [93].

В клинической практике чаще всего при дентальной имплантации применяются панорамная, цефалометрическая и внутриротовая рентгенография. Так, выявлено, что скрининг оптической плотности костной ткани, выявленной на цифровых рентгеновских изображениях, является надёжным методом, позволяющим даже в амбулаторных условиях выявить плотность костной ткани в различных точках, что позволяет объективно оценивать качество кости челюстей [199]. Важно, что рентгенологические показатели плотности костной ткани нижней челюсти, определяемой с помощью цифровой ортопантограммы и контактной внутриротовой рентгенографии, тесно связаны с воспалительными изменениями слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти и морфологическими изменениями костной ткани.

Для оценки стоматологического статуса у пациентов перед дентальной имплантацией применяется компьютерная томография [369; 214] и трехмерная реконструкция изображения [136; 31; 377]. Такой подход позволяет установить показатели распространённости и интенсивности заболеваний зубов, пародонта,

выявить патологию верхнечелюстных синусов, дать оценку качества предшествующего эндодонтического лечения, определить потребность в костно-пластических вмешательствах для увеличения объёма кости [72]. По мнению авторов, компьютерная томография имеет преимущество перед дентальной ортопантомографией. В помощь хирургам-стоматологам и имплантологам направлена методика «компьютерно-томографическое исследование при имплантациях и посттравматических деформациях лицевого черепа», широко применяемая для диагностики патологических состояний [164]. Компьютерная томография на дентальном томографе позволяет оценить влияние биопластических материалов на процессы перестройки и восстановления лунок удалённых зубов [81]. Дополнительным способом исследования при пародонтите, который позволяет выявить состояние краевых отделов альвеолярных отростков в участках, недоступных для других рентгеновских методик, является спиральная компьютерная томография [164].

Для оценки характеристик костной ткани челюстей в клинической практике проводится микрокомпьютерная томография [258; 366; 369; 367; 362], а также микрокомпьютерная томография с последующей реконструкцией изображений объектов в формате 3D-измерений [373].

Несмотря на широкое применение высокотехнологичных методов исследования в пародонтологии, методы лучевой диагностики в классической интерпретации не позволяют в достаточной мере провести дифференциальную диагностику хронического катарального гингивита и ХГП лёгкой степени. Эта проблема послужила началом разработки методов органоориентированных программ многоплоскостной (объёмной) конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) у больных с патологией тканей пародонта, включающей 3D - КТ пародонтограмму и алгоритм анализа КЛКТ с выполнением динамической денситометрии в диагностически значимых зонах пародонта [123]. Именно применение конусно-лучевой компьютерной томографии позволяет детально оценивать степень утраты тканей каждого зуба [253; 257].

Данные компьютерной томографии позволяют построить математическую модель напряжённо деформируемого состояния челюсти и определить оптимальную плотность дентального внутрикостно-накостного имплантата, его расположение и требования к фиксации [116].

В качестве рутинного скрининга потери минеральной плотности кости, по мнению С.Д. Арутюнова и соавт. (2009), врач-стоматолог может использовать радиовизиографию. По данным авторов, имеются достоверные умеренные положительные корреляции между показателями оптической плотности костной ткани, рассчитанной при радиовизиографическом исследовании и показателями измерений минеральной плотности кости периферического скелета, т.е. потеря минеральной плотности кости периферического скелета соответствует снижению оптической плотности альвеолярной кости. Панорамная радиография применяется при дентальной имплантации для обнаружения больных ХГП с потерей альвеолярной кости [340]. При этом отмечается, что обычная радиовизиография имеет недостаточную чувствительность для обнаружения ранних нарушений при дентальной имплантации [356], и для адекватной оценки состояния костной ткани вокруг имплантата рекомендуется применение периапикальной радиографии [233].

Таким образом, стоматологи имеют в своём арсенале широкий набор современных апробированных и предлагаемых новых методов исследования состояния тканей пародонта как для диагностики заболеваний, так и для оценки эффективности профилактики и лечения заболеваний пародонта пациентов, нуждающихся в дентальной имплантации.

1.3 Опыт применения материалов для оптимизации остеоинтеграции при дентальной имплантации

Применение дентальных имплантатов является одним из основных методов лечения пациентов с частичной и полной потерей зубов [151; 52; 11; 133; 296; 329]. Для проведения имплантации зубов предложены различные материалы и

лекарственные средства, влияющие на остеоинтеграцию. Исход имплантации значимо зависит и от конструктивных факторов имплантата, таких как материал, технология производства, химическая активность поверхности имплантата, его макроструктура и др. «Приживание» имплантата, его «сращение» с тканью десны было названо P.J. Branemark термином «остеоинтеграция», который обозначает «прямое прикрепление живой костной ткани к поверхности имплантата без внедрения прослойки соединительной ткани» [316].

Этот процесс состоит из трёх последовательных стадий:

- 1) остеокондукции – привлечения и миграции остеобластов на поверхность имплантата через остаток кровяного сгустка, оставшегося вокруг имплантата;
- 2) остеоиндукции – непосредственное костное образование в результате минерализации костного матрикса вокруг имплантата;
- 3) ремоделирование кости – стабилизация процессов резорбции и образования костной ткани [31].

Технико-медикаментозное обеспечение дентальной имплантации для её высокой эффективности и гладкого течения послеоперационного периода должно быть направлено на создание нормального течения этапов остеоинтеграции. Признаками дентального имплантата, достигшего оптимальной остеоинтеграции, является клиническая стабильность и функционирование не менее 5 лет, отсутствие повреждений прилежащих к нему тканей, отсутствие у пациента негативных симптомов и ощущений, функциональная и эстетическая удовлетворённость пациента [141].

Важнейшими свойствами остеопластических материалов, предназначенных для имплантации в костный дефект, должны быть:

- 1) биосовместимость – хорошая переносимость тканями и отсутствие реакции отторжения и воспаления;
- 2) биодеградация – они должны полностью быть удаляемы посредством галистереза и клеточной резорбции по выполнения своей функции;
- 3) остеоиндуктивность – способность возбуждать остеогенез в месте имплантации материала;

- 4) пористость, обеспечивающая проникновение клеток и регуляторных молекул, прорастание кости;
- 5) возможность стерилизации без изменения качеств;
- 6) доступность и приемлемая цена [91].

Использувавшиеся до недавнего времени титановые конструкции и защитные мембраны с титановым каркасом в стоматологической хирургической практике для фиксации костно-пластических материалов и аутокостных трансплантатов при замещении костных дефектов имеют ряд недостатков. К одним из них относится необходимость последующей операции для их удаления [343].

К разрабатываемым материалам идентичным по механическим характеристикам титану, имеющих высокую биосовместимость, синхронность рассасывания с формированием новообразованной ткани кости и не требующих последующего удаления, относятся биорезорбируемые полимеры молочной кислоты [84]. Получены положительные результаты применения биорезорбируемой системы мембран и пинов на основе полилактата «Sonicweld RX» (Германия), что открывает перспективу их внедрения в клиническую практику [95].

Установлено, что качество процесса остеоинтеграции зависит от характеристики поверхности титанового имплантата [262]. Поэтому ведутся исследования по созданию различных поверхностей имплантата, например, шероховатых, за счёт чего улучшается биоактивность и усиливается остеоинтеграция путём привлечения большего количества остеобластов [360; 262]. Образование таких поверхностей достигается путём обработки имплантатов песком, протравливания кислотой, покрытием гидроксиапатитом, силанизацией, полированием [324; 263]. Кальций-фосфатные покрытия имплантатов повышают прочность их сцепления с костной тканью и усиливают способность к остеоиндукции и остеокондукции. С увеличением толщины такого покрытия происходит нарастание биосовместимости, однако механическая прочность имплантата падает. Для решения данной проблемы предложен метод получения

тонких биопокровов имплантата путем высокочастотного магнетронного напыления [174].

Проблемы наличия абсолютных и относительных противопоказаний к дентальной имплантации в связи с имеющимися у пациентов сопутствующими заболеваниями должны также решаться через поиск новых материалов и методов, чтобы со временем сузить круг лиц, имеющих противопоказания к этому методу лечения.

В связи с тем, что после дентальной имплантации у 28-56% пациентов могут развиваться воспалительные осложнения, связанные, в том числе и с воздействием патогенной микрофлоры [51; 298; 328; 312; 313], актуальным является подбор лекарственных средств для послеоперационного ведения больных, в частности, используемых при местной обработке ран.

С этой целью, например, разработан и предложен в клиническую практику новый комбинированный препарат Дентос на основе лекарственного растительного сырья (листья эвкалипта, трава эхинацеи, цветки календулы, кора дуба) и лекарственной субстанции Эвгенол, представляющего собой по технологическому способу получения сложную настойку [200]. В пользу назначения растительных препаратов вместо антибиотиков в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации, позволяющих избежать осложнения, свидетельствуют данные других авторов [82], которые применяли фитопрепараты Тонзинал для ротовых ванночек и пластины «ЦМ-1» на линию швов после установки пациентам имплантатов и получили такие же эффекты, как и при терапии антибиотиком Амоксиклав. В то же время ряд обзоров литературы демонстрирует противоречивость полученных результатов применения при дентальной имплантации антибиотиков [309; 283].

Профилактика развития ХГП у пациентов с дентальными имплантатами в ранние сроки после операции (до 4-х недель) путем применения средств оральной гигиены Асепта, включающую зубную пасту, бальзам для десен и ополаскиватель, также продемонстрировала высокую эффективность [148]. Локальная аппликация геля Апидент (в его составе прополис, воск, кедровое масло, аргинат натрия и

другие биологические активные вещества) в условиях эксперимента способствовала предупреждению остеорезорбтивных процессов, развития воспаления и стимулированию остеорегенеративных процессов в челюстях при дентальной имплантации, что предполагает его внедрение в клиническую практику [131].

Продолжаются экспериментальные исследования разрабатываемого нового препарата для антимикробной фотодинамичной терапии в стоматологии – геля-фотосенсибилизатора Рада Дент плюс (Россия) для профилактики осложнений в раннем и отдалённом периодах после операции. Предложены сеансы минералотерапии с использованием минерала сильвинита для оптимизации ортопедического и хирургического лечения стоматологических пациентов. Применение Er-, YAG- и Co₂V-лазеров для раскрытия дентальных имплантатов на втором этапе имплантации как антибактериальных средств не показало существенных преимуществ перед традиционной методикой, предусматривающей использование скальпеля [145].

Другим направлением профилактики осложнений после дентальной имплантации является применение имплантатов, имеющих антимикробные свойства, в том числе и за счет особенностей поверхности [109; 238]. Одним из перспективных разработок считается создание поверхностного слоя имплантата, содержащего препараты серебра [5]. Разработана технология нанесения антибактериального биокomпозиционного покрытия через внедрение серебра в пористую структуру исходных частиц порошка гидроксиапатита перед их напылением на поверхность дентального имплантата. Полученные положительные результаты антимикробной активности, высокого остеоинтеграционного потенциала и безвредности такого покрытия предполагают использование имплантатов при операциях немедленной дентальной имплантации [88].

Одной из актуальных задач в процессе подготовки пародонта для проведения манипуляций по дентальной имплантации является профилактика атрофии альвеолярной кости после удаления зубов. Недостаток костной ткани является фактором риска ранней потери имплантата [276]. Направленная тканевая

регенерация с применением аугментации лунки остеопластических материалов и биорезорбируемых мембран является перспективным направлением решения этой задачи [94; 101; 173; 350; 349; 244; 287].

Проведенное сравнительное исследование таких остеопластических материалов как Bio-OssCollagen («GeislichPharma», Швейцария) и биорезорбируемой мембраны Bio-Gide той же формы, Ортодента-М («Русимплант», Россия) и Коллост («Биофармхолдинг», Россия), Биопласт-Дент (ЗАО «ОЭЗ ВладМиВа», Россия) и Биопласт-Дент-МК того же производителя показало, что наиболее благоприятные условия для отсроченной имплантации в костной лунке удалённых зубов удалось создать с помощью материала Bio-OssCollagen и мембраны Bio-Gide [81]. Анализ результатов отсроченной имплантации при возмещении дефектов зубных рядов показал, что среди остеопластических материалов преимущественно используются Остеопласт-К, Bio-Oss Collagen, гораздо меньше Колапол КП и Остеопласт Т, М, а среди мембран больше Пародонтокол, меньше Bio-Gide [144]. Остеопластический материал Остеопласт-К, созданный на основе коллагена, насыщенном сульфатированными гликозаминогликанами, также показал высокую эффективность для заполнения костных дефектов при лоскутных операциях для стабилизации тканей пародонта [86].

Экспериментально показана эффективность использования остеопластических материалов ИНДСТ, представляющих варианты уже выпускавшихся композиций гетерофазного фосфата кальция и коллагена типа I, модифицированных включением в их состав комплекса костных регуляторных факторов, выделенного из костной ткани крупного рогатого скота [55].

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа воспалительно-деструктивный процесс в околозубных тканях протекает более активно, быстро прогрессирует и в короткие сроки приводит к потере костной ткани [106], и эффективная дентальная имплантация у таких пациентов представляет трудную задачу. Попытки решить данную задачу продемонстрированы в исследовании, в котором показана целесообразность применения у таких больных для костной регенерации смеси

остеоиндуктивного материала Bio-Oss в сочетании с остеоиндуктивным костнопластическим компонентом Bond Bone, приготовленном на плазме, богатой тромбоцитами с использованием коллагеновых мембран Bio-Gide, а также материал Bio-Oss с мембранами из полимолочной кислоты [48].

Активно продолжаются экспериментальные исследования по изучению метаболизма костной ткани челюстей [285], по созданию новых материалов, способных выступить в роли заместителей утраченного костного вещества альвеолярного гребня. Получены положительные результаты по применению у экспериментальных животных ксеногенного биоматериала – высокоочищенного декальцинированного костного матрикса с сохраненной природной архитектоникой губчатой кости, содержащего афинно-связанные костные сульфатированные гликозаминогликаны [129]. При использовании коллагеновой матрицы установлено более активное восстановление кератина десен вокруг дентального имплантата [227; 294]. Как перспективный остеопластический материал для заполнения костных дефектов предлагается октакальций фосфат [33]. На основе экспериментальных исследований предлагается более широкая перспектива применения остеопластических керамических материалов на основе α - и β -трикальций фосфата в дентальной имплантации для оптимизации остеоинтеграционных процессов [169], хотя изделия на основе трикальций фосфата под различными коммерческими названиями уже применяются в хирургической стоматологии [268; 226; 213; 345].

Вместе с тем в литературе имеются сообщения и о негативном эффекте в эксперименте на животных новых биорезорбируемых синтетических материалов для дентальной имплантации на основе молочной и гликолевой кислот [95].

При дентальной имплантации в ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ Росмедтехнологий» используется метод аутокостной пластинки, который, на взгляд авторов [164], является наиболее значимым по сравнению с другими методами увеличения костного объема челюстей (применения для этих целей синтетических костных материалов, аллокости и др.). Применение при дентальной имплантации для восстановления тканей челюстей алло- или аутоотрансплантатов имеют как

преимущества, так и недостатки [173; 295; 353; 211; 266; 372; 363; 267; 288; 307]. По результатам трехлетнего наблюдения положительный эффект для восстановления тканей верхней челюсти показало применение комбинации аллогенного и аутогенного костного трансплантата [327].

Одним из факторов стабильности тканей вокруг дентального имплантата является отсутствие напряжённости в ортопедической конструкции, которое может быть обеспечено путем коррекции протеза искроэрозионной обработкой [150]. Существенное снижение напряжённости ортопедической конструкции и улучшение краевого прилегания протеза наблюдается при припасовке балочных конструкций при помощи электроэрозионной обработки [39].

Все более широкое распространение получает непосредственная имплантация, заключающаяся в применении имплантатов непосредственно после удаления зуба. При этом используются системы имплантатов с различными конструкциями, которые присутствуют на российском рынке стоматологических услуг. Описан положительный опыт применения для этих целей имплантатов BoreTrust (фирма «Medical Instinct», Германия) [142]. Данный имплантат, по мнению авторов, имеет значительный спектр положительных свойств, связанных, например, с влиянием на остеоинтеграцию, с широким диапазоном размеров имплантата, высокой степенью первичной стабильности, простотой установки. Получены хорошие результаты немедленной имплантации с использованием дентальных конструкций с эффектом памяти формы, адаптированных для установки в лунку удалённого зуба [7]. Удалось сократить сроки протезирования при применении одноэтапных винтовых имплантатов (самофокусирующихся цилиндрических и пластинчатых) от 1 до 30 дней, снизить атрофию альвеолярного отростка в области лунки удалённого зуба, получить долговременный (в течение 12 месяцев) хороший функциональный результат у 97,8% пациентов. 94,4% имплантатов были без осложнений в течение 5 лет у пациентов, которым установили имплантаты AstraTechOsseoSpeed™ в оптимальный объем костной ткани в правильной позиции, имеющие зону прикрепленной кератинизированной десны [181].

Значимым противопоказанием для внутрикостных, корневидных имплантатов являются не только низкая плотность кости, но и недостаточная высота и ширина кости, образующаяся в результате экстракции зуба. Заполнение альвеолы сразу после экстракции зуба в виде терапии сохранения челюстного гребня предотвращает уменьшение оставшегося челюстного отростка и повышает эффективность имплантации. Хорошие результаты были получены применением стоматологической губки Стимул-Осс, обработанной остеокompозитами Bio-Oss, Стимул-Осс, а также биорезорбируемой мембраной Пародонкол при удалении зубов с одномоментной установкой имплантатов [4]. Шипский А.В. (2014), анализируя свой опыт комплексного лечения и реабилитации пациентов с пародонтитом тяжёлой степени после множественного удаления зубов, используя имплантаты ITI Standart Plus SLA и SLAcute («Straumann», Швейцария), предлагает при планировании немедленной имплантации у таких пациентов учитывать такие технические характеристики имплантатов как диаметр, длина и текстура внутрикостной части. Им выявлено, что имплантаты с поверхностью SLA и длиной всего 6 мм демонстрировали большую устойчивость к нагрузкам, чем имплантаты с длиной 10 мм, но с гладкой поверхностью.

Одним из ведущих методов реконструкции костного ложа для последующей установки имплантатов стал, так называемый «синус-лифтинг» (субантральная аугментация с применением астеопластических материалов). Для синус-лифтинга применяются различные материалы. Эталоном при этом считается аутокость, хотя в качестве каркаса для формирования кости используются β -трикальцийфосфат, октакальциевый фосфат, Bio-Oss, Три-Кафор и др.[33; 161]. Положительный опыт получен при использовании при синус-лифтинге трансплантатов в виде деминерализованной костной матрицы [254; 229; 228].

Таким образом, несмотря на успешное применение дентальных имплантатов различных производителей, ведутся разработки новых материалов и конструкций, усиливающих остеоинтеграцию, биоматериалов и фармакологических средств, препятствующих развитию воспалительных осложнений, стимулирующих

регенерацию костных дефектов, а также других методов, направленных на сужение круга лиц, имеющих противопоказания для дентальной имплантации.

Завершая обзор литературы, необходимо подчеркнуть, что ведущей причиной потери зубов является воспалительные заболевания пародонта, в частности хронический генерализованный пародонтит, заболеваемость которым, несмотря на предпринимаемые усилия, не снижается. Лечение вторичной адентии дентальными имплантатами является наиболее современным технологическим методом. Успешность имплантации зависит от целого ряда факторов местного и общего характера. Важное значение для активной остеоинтеграции после дентальной имплантации имеет характер фосфорно-кальциевого и костного обмена, особенно для течения раннего послеимплантационного периода. Повышение биодоступности кальция и адекватное его поступление в организм больных с ХГП после дентальной имплантации представляется важным звеном усиления процессов образования кости с активацией функции остеобластов для достижения оптимального количества и качества кости челюстей.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе выполнения исследования для решения поставленных задач было обследовано 212 пациентов с вторичной адентией и 30 здоровых лиц, соизмеримых по полу и возрасту с группой пациентов.

Обследование проводилось в 3 этапа (дизайн исследования):

1. Клинический этап формирования групп для углублённого обследования в соответствии с критериями отбора, данными клинических показателей состояния пародонта и инструментальных исследований.

2. Углублённые клинико-рентгенологическое исследование и остеоденситометрия, проведение лабораторных исследований плазмы крови, ротовой и десневой жидкости перед дентальной имплантацией.

3. Оценка эффективности использования нанодисперсной механоактивированной формы глюконата кальция при дентальной имплантации на основании анализа стоматологического статуса, рентгенологических, остеоденситометрических и лабораторных данных.

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Обследование пациентов и забор материала проводили на клинической базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом Института дополнительного последиplomного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – клинической стоматологической поликлиники БГМУ (главный врач – д.м.н. Лазарев С.А.).

Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза и показателей, отражающих общее состояние больного и местных изменений. При этом использовали стандартные схемы стоматологического обследования на основе рекомендаций ВОЗ (1987): рассчитывали индексы КПУ, Оhi-S, CPITN, РМА;

проводили рентгенологические исследования – ортопантомографию и объёмную томографию.

Критериями отбора в последующее исследование было:

- подписанное информированное согласие;
- возраст 35-44 года;
- средняя тяжесть ХГП;
- пародонтологическая подготовка;
- потеря зубов на половине челюсти от 1 до 3-х;
- отсутствие диагностированного системного остеопороза, сахарного диабета, онкологических и хронических заболеваний в стадии обострения.

В группу для последующего исследования на первом этапе были включены 151 человек (70 мужчин и 81 женщина). Контрольную группу составили 30 человек в возрасте 35-44 года (10 мужчин и 20 женщин), обратившихся по поводу профессиональной гигиены полости рта.

У пациентов с ХГП и контрольной группы осуществляли оценку минеральной плотности костной ткани (МПКТ), в плазме крови определяли биохимические маркёры ремоделирования костной ткани (растворимый лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа Б (sRANKL), остеопротегерин (OPG) и склеростин), С-концевые телопептиды коллагена тип I (β -CrossLaps, β -CTX) и костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ).

В ротовой жидкости у обследуемых пациентов и здоровых лиц (контрольная группа) исследовали содержание Ca, P, Mg, общего белка, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, уровень интерлейкина-1бета (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- α). Кроме того IL-1 β , IL-6, TNF- α изучали в десневой жидкости. При этом материал забирали у 37 пациентов методом случайной выборки из 37 наиболее глубоких пародонтальных карманов и пациентов контрольной группы из 37 участков зубодесневой борозды в области естественных зубов без клинических признаков пародонтита с помощью бумажного штифта.

Кровь для лабораторных исследований брали натощак в утренние часы. При пункции кубитальной вены использовали систему вакуумного забора крови B.D. Vicutainer® (Becton Dickinson and Company, США), содержащий в качестве стабилизатора гепарин.

Плазму крови при необходимости замораживали и хранили при температуре -18°C -20°C .

Получение, подготовка к исследованию и хранение образцов слюны осуществляли с соблюдением рекомендаций Т.П. Вавиловой и соавт. (2014). Сбор ротовой жидкости осуществляли в стандартных условиях утром натощак до чистки зубов методом сплевывания при физиологической стимуляции слюноотделения с помощью активных движений языка и жевательной мускулатуры щек в стерильную центрифужную пластиковую пробирку с плотно закрывающейся крышкой. Образцы ротовой жидкости до исследования хранили не более 5 суток на холоде при температуре -18°C -20°C . Перед проведением исследований образцы медленно размораживали при комнатной температуре, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин., отделяли надосадочную жидкость, в которой проводили исследования.

Предложенная нами методика исследования десневой жидкости проводилась следующим образом. Подлежащий исследованию участок изолировали валиком, очищали от зубного налета, высушивали слабой струей воздуха. Бумажные штифты (адсорберы) вводили на 3 минуты в десневую борозду или карман с вестибулярной поверхности или в области межзубного промежутка 16, 11, 24, 31, 44 зубов, не доводя до дна кармана.

Во второй этап исследования были включены 89 пациентов (29 мужчин и 60 женщин) с ХГП со сниженными показателями МПКТ, соответствующей остеопении (Таблица 1). Обследуемые были разделены на 2 репрезентативные группы:

1-я группа, сравнения, 44 человека (14 мужчин и 30 женщин). Пациенты с ХГП средней степени тяжести с традиционной подготовкой и принятым

протоколом ведения дентальной имплантации. В протоколе ведения в течение 3-х месяцев использовали внутрь кальций Д₃ Никомед.

2-я группа, основная, 45 человек (15 мужчин и 30 женщин). Пациенты с ХГП средней степени тяжести с традиционной подготовкой и принятым протоколом ведения дентальной имплантации, которые принимали механоактивированную нанодисперсную форму глюконата кальция (внутрь и местно).

Механоактивация (измельчение в энергонапряженном устройстве – активаторе) является методом модификации известного лекарственного вещества (официального препарата), позволяющим изменить его реакционную способность и биологическую активность, в частности резко повышать его биоусваиваемость [22]. Физико-химический анализ (методы электронной, рентгеновское, фотоэлектронной, ИК-Фурье, ЭПР и ЯМР спектроскопии, структурно-фазовый метод рентгеновской дифракции, класс-спектроскопии) не выявил в глюконате кальция критических химических превращений в процессе механоактивации. Размеры частиц вещества составляли 50-100 нм и доходили до 300 нм, размеры их агрегатов не превышали 500 нм. При механоактивации осуществляется переход исходного кристаллического порошка препарата Кальций глюконат в рентгенаморфное состояние вследствие происходящей селективной деструкции химических связей с последующей трансформацией стереохимического строения молекулы [112; 73]. Лекарственный препарат превращается в наноразмерный аморфный порошок с многократно возросшей долей активной поверхности при неизменённом в процессе диспергирования локальным атомным окружением углерода. Нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата получена согласно патенту на изобретение РФ №2373185 (Г.Н. Коньгин и др., 2009), имеет сертификат государственной регистрации №77.92.23.3.У.8864.10.08, от 15.10.2008, который позволяет его использовать в медицинских целях.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Направление исследования	Методы Исследования	Объем исследования	
		До имплантации	После имплантации
Оценка стоматологического статуса пациентов до лечения	Данные анамнеза. Клинический осмотр полости рта	212	-
Оценка соматического здоровья до лечения	Данные анамнеза. Данные клинического обследования	212	-
Оценка соматического статуса и гигиенического состояния полости рта	Клинический осмотр полости рта: расчет глубины преддверия, уровня прикрепления уздечек, определение состояния прикуса, индексов КПУ, ОНj=S, ЗН, QMA, CRITN	151	89
Дентальная имплантация		89 пациентов, 108 имплантатов	
Оценка состояния костной ткани	Остеоденситометрия Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДХА-метрия). Ортопантомография и/или конусно-лучевая компьютерная томография (KLRT)	151	89
		17	-
		151	89
Оценка интенсивности ремоделирования костной ткани и состояния минерального обмена	Определения в плазме крови содержания Ca, P, Mg биохимическими методами; β -СТХ, КЩФ, sRANKL, OPG, склеростина методом иммуноферментного анализа	227	126
Оценка ротовой жидкости	Определение содержания в ротовой жидкости, Ca, P, Mg, IL-1 β , IL-6, TNF- α общего белка, ТБК-активных продуктов, активности СОД, ГПО и каталазы биохимическими методами и иммуноферментного анализа	126	126
Изучение содержимого десневой жидкости и пародонтальных карманов	Определение содержания IL-1 β , IL-6 и TNF- α методом иммуноферментного анализа	42	15

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования



Рисунок 1 - Определение стоматологического статуса.

Обследование проводилось при естественном или искусственном освещении стандартным набором инструментов в стоматологическом кабинете и включало осмотр рта, состояния слизистой оболочки рта, зубов, пародонта. Определяли распространенность и интенсивность кариеса зубов - индекс КПУ. (Рисунок 1). В диагностике заболеваний пародонта использовали классификацию, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983) с дальнейшими изменениями.

Для повышения объективности определения клинического состояния тканей пародонта проводили ее оценку с помощью клинических индексов.

Определяли гигиеническое состояние полости рта с помощью индекса гигиены полости рта ИГР-У (ОHI-S) по J.K. Green, J.K. Vermillion (1964) по бальной системе. Гигиеническое состояние полости рта считали хорошим при значении индекса 0, 0, это средним – при 0,10 – 1,2, плохим – при 1,3 и более.

Производили оценку зубного налёта и зубного камня по следующим критериям. Значение индекса критерия оценки зубного налёта 0,0-1,2 – хорошая гигиена полости рта; 1,3-3,0 – удовлетворительная гигиена полости рта; 3,1-6,0 –

плохая гигиена полости рта. Значение показателя критерия зубного камня 0,0-0,6 – хорошая гигиена полости рта; 0,7-1,6 –удовлетворительная гигиена полости рта; 1,7-2,5 – неудовлетворительная гигиена полости рта; 2,6-3,0 – плохая гигиена полости рта.

Степень и распространённость воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта количественно определяли папиллярно-маргинально-альвеолярным индексом (РМА) по Е. Schour, J.Massler (1945) в модификации С.Рарма (1960). При сохранении целостности зубных рядов количество зубов принимали равным 30. При нарушении целостности зубных рядов подсчитывали оставшиеся количество зубов и сумму показателей делили на полученное значение. Интерпретация значения индекса по критериям оценки была – до 30% – лёгкая степень воспаления пародонта, 33-66% – средняя степень воспаления, более 66% – тяжёлая степень воспаления.

2.2.2 Рентгенологические методы исследования

Выраженность пародонтальной патологии также определяли инструментально и с помощью рентгенологических исследований. Ортопантомографию осуществляли на аппарате GRANEX^(R) Novus (Рисунок 2).

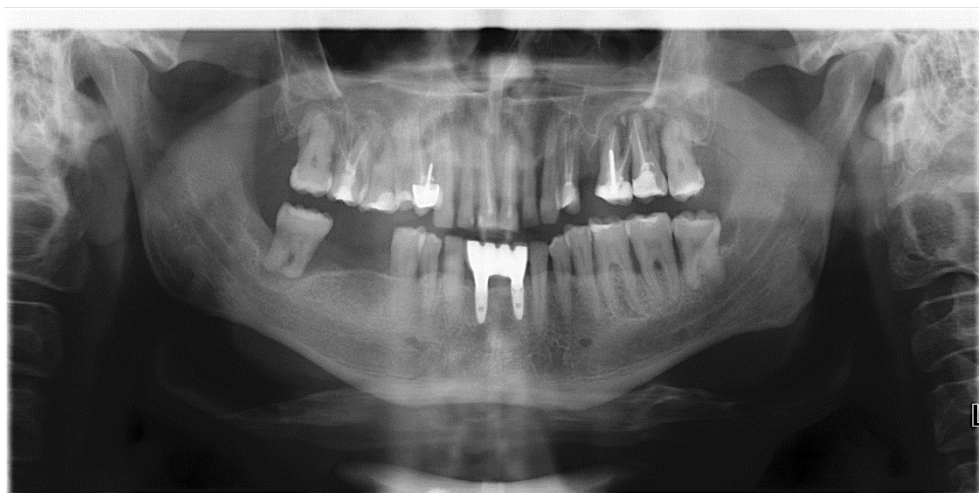


Рисунок 2 - Ортопантомограмма пациента с хроническим генерализованным пародонтитом.

объёмную томографию - на рентгеновской установке Planmeca ProMax3DMax - конусно-лучевом компьютерном томографе (Рисунок 3).

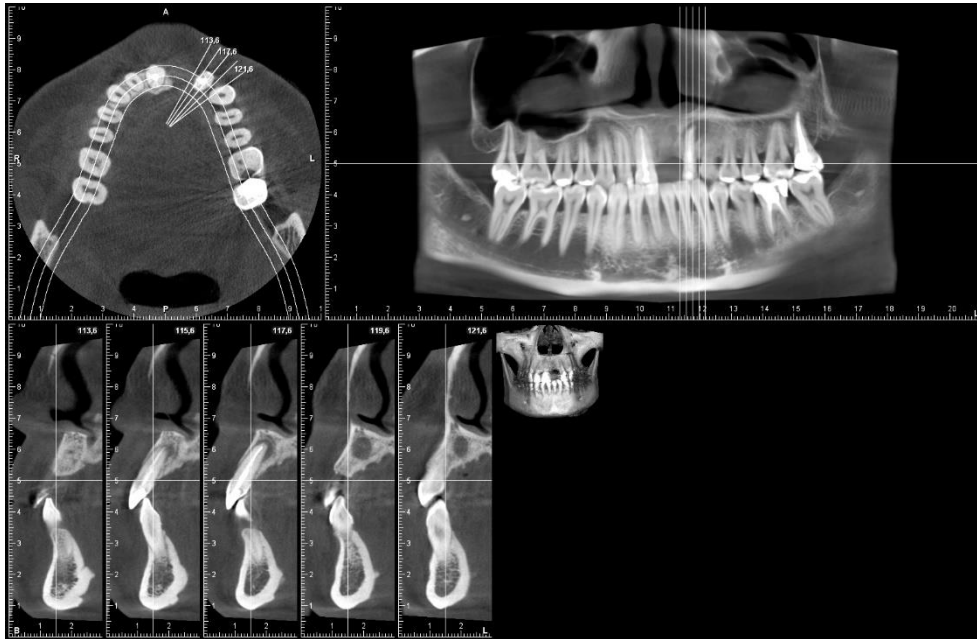


Рисунок 3 - Конусно-лучевая компьютерная томография пациента с хроническим генерализованным пародонтитом.

2.2.3 Методика определения минеральной плотности костной ткани

Выявление системного остеопороза (ОП) складывается из следующих этапов:

- изучение анамнеза и выявление факторов риска;
- осмотр пациента, определение массы тела, роста и клинических проявлений остеопороза;
- определение минеральной плотности костной ткани;
- лабораторная оценка костного и минерального обмена;
- диагностика остеопороза и риска переломов на основании абсолютного риска.

При изучении анамнеза особое внимание привлекают такие факторы риска остеопороза:

- предшествующие переломы при минимальной травме;

- вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение (табакомания), увлечение кофе, кока-кола и др.;
- характер питания (потребление кальция, витаминов, особенно дефицит витамина Д, белка);
- физическая активность;
- заболевания, ассоциированные с риском развития остеопороза;
- приём некоторых медикаментов;
- профессиональная деятельность (вредные условия труда).

При осмотре пациента важное значение имеют предшествующие переломы, а также низкий индекс массы тела, имеет значение и потеря массы тела более 10% от массы в возрасте старше 25 лет.

Диагностика ОП сосредоточена на определении основных характеристик костной прочности – костной массы и качество кости, эквивалентом которых является минеральная плотность костной ткани (МПКТ) [208]. Для оценки МПКТ используются неинвазивные технологии: рентгеновская абсорбциометрия, костная ультрасонометрия, рентгенологическая диагностика и количественная компьютерная томография. Наиболее широкое применение и признание в диагностике МПКТ получила технология двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДХА) и количественная компьютерная томография (ККТ). Преимущества ККТ перед ДХА незначительные. При определении индивидуальной МПКТ (г/см^3), проводимом в ДХА, результаты сравниваются с референтной базой данных с использованием Т- и Z-критериев (индексов). Т-индекс – это количество стандартных отклонений (SD) индивидуального значения МПКТ от среднего (пика костной массы) у молодых здоровых лиц. Z-критерий представляет собой количество SD выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

Нормативными значениями МПКТ являются показатели Т-критерия от +2,5 SD до -1,0 SD. Клинический диагноз остеопения средней тяжести можно устанавливать, если у пациента Т-индекс ниже нормативного значения до - 2,5 SD (М от -1,1 до -2,5 SD), остеопороз, если Т-индекс находится ниже -2,5 SD. Тяжёлый

остеопороз соответствует показателям Т-критерия $-2,6$ SD и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов (Official Positions ISCD, 2007). Распространенность переломов коррелирует с показателями МПК в аксиальном скелете (Таблица 2).

Таблица 2 – Диагностические критерии, основанные на определении минеральной плотности костной ткани

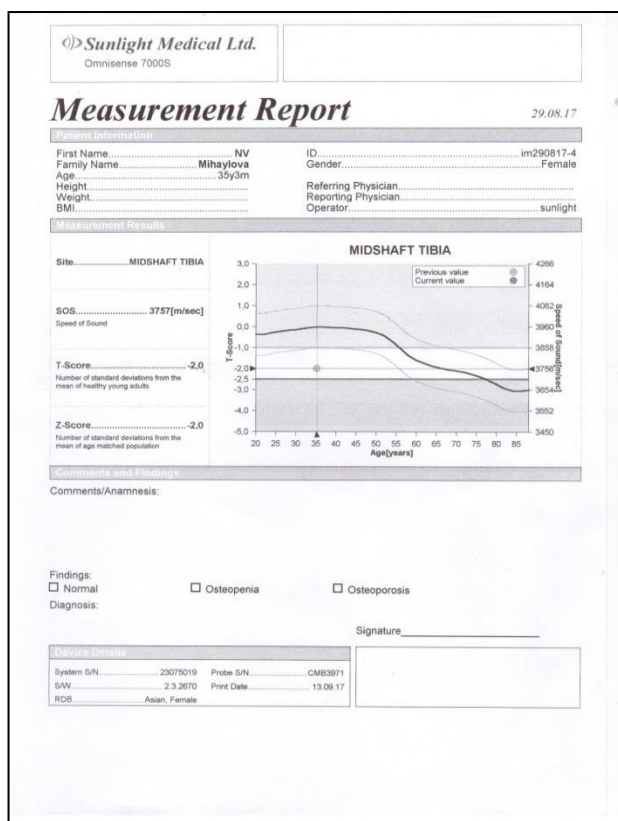
Т-индекс (SD)	Предварительный диагноз	Риск переломов
+2,5 до -1,0	Нормальная МПКТ	Низкий
-1,1 до -2,5	Остеопения	Умеренный
-2,6 и меньше	Остеопороз	Высокий
-2,6 и меньше + предшествующие переломы	Тяжёлый остеопороз	Очень высокий

Костные ультрасонометры (КУС) свободны от лучевых технологий. Они используются для измерения МПКТ на костях периферического скелета: фаланги пальцев, кости предплечья, передней поверхности большеберцовой кости, пяточной кости. Основные показатели, принимаемые в расчет при работе КУС: скорость ультразвука (Speed of Sound, SOS) и широкополосное затухание ультразвука (Broad-band ultrasound, BUA). Эти показатели связывают математическими выкладками с количеством костного материала или прочности (жесткости) кости. На качество исследований КУС влияет значительно больше субъективных факторов, чем при ДХА-денситометрии.

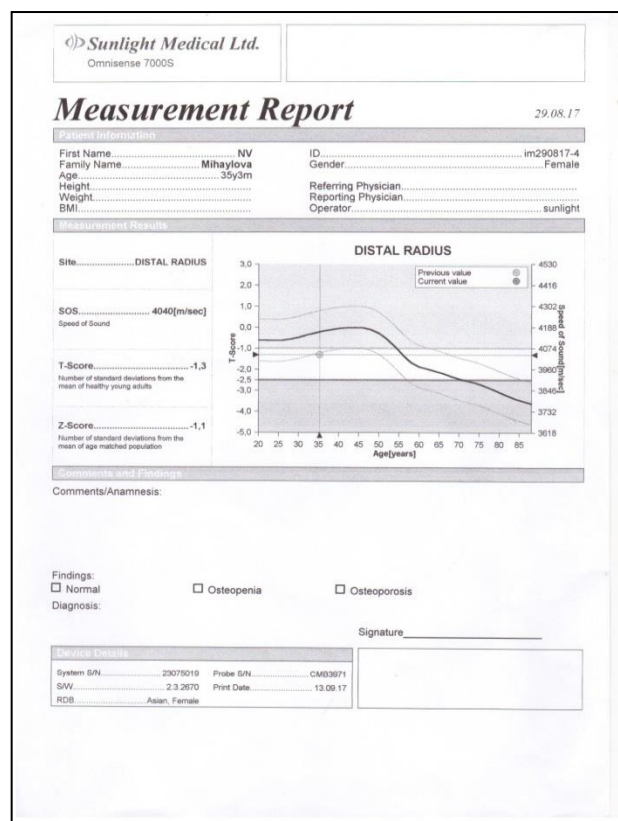
КУС в настоящее время рассматривается как метод скрининга, позволяющий выявить группы риска в отношении костной прочности и переломов, и как метод для выявления остеопении и оценки эффективности терапии и профилактики ОП. Это наиболее безопасный и доступный метод.

МПКТ оценивали у пациентов по Т-критерию КУС на нижней трети дистального отдела лучевой кости недоминантной руки и середине диафиза большеберцовой кости на аппарате «Omnisense 7000S» фирмы «Sunlight Medical Ltd» (Израиль), определяющий SOS в м/с и осуществляющий перерасчет

полученных результатов по Т-критерию согласно общеевропейской программе базы данных (Рисунок 3).



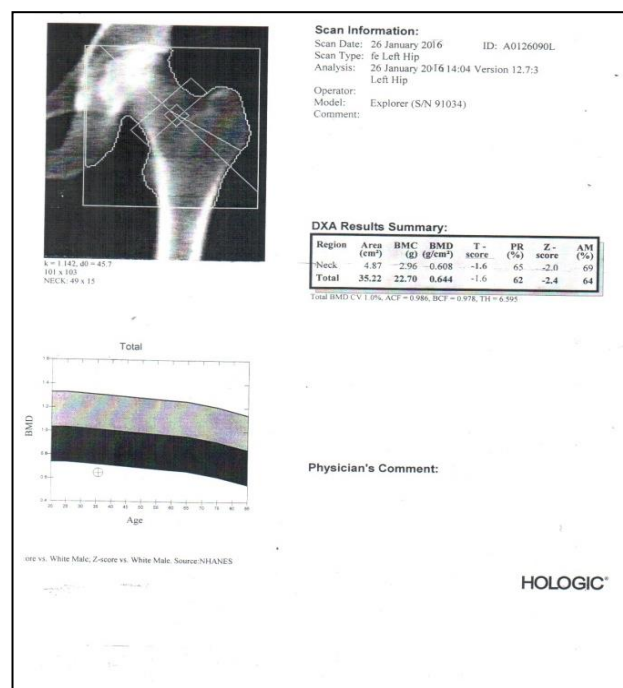
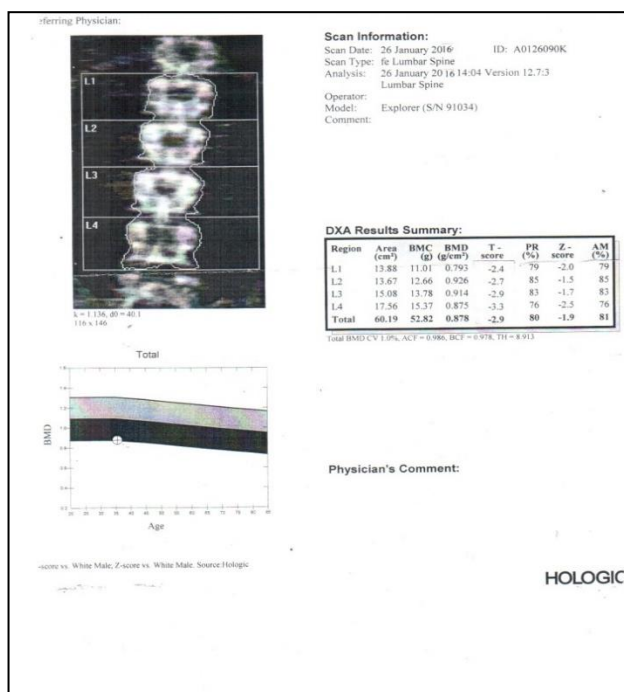
а) tibia



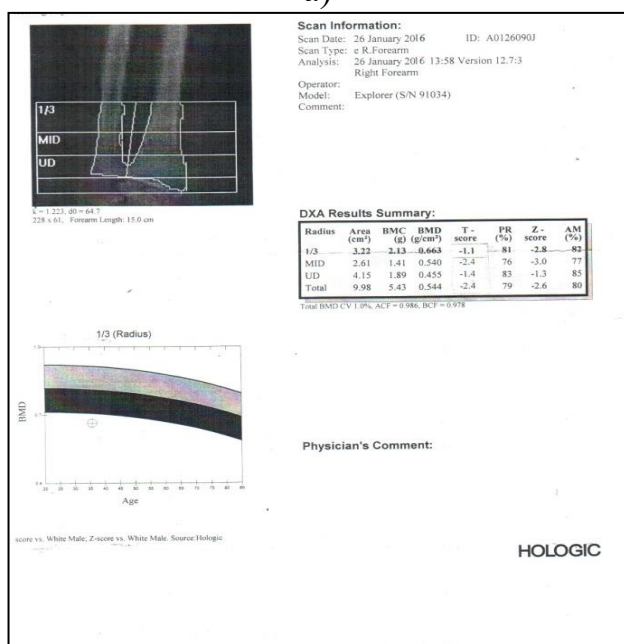
б) radialis

Рисунок 3 – Минеральная плотность костной ткани а) tibia, б) radialis женщины в возрасте 35 лет. По середине tibia SOS составил 3757 м/с, Т-критерий -2,0 SD; по нижней трети дистального отдела radialis соответственно 4040 м/с и Т-критерий – 1,3 SD.

При необходимости осуществляли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию на аппарате «Explorer» (США) кости поясничного отдела позвоночника (L1-L4) (Рисунок 4а), проксимальной части (шейки) бедренной кости (Рисунок 4б) и дистального отдела предплечья (Рисунок 4в).



а)



б)

Рисунок 4 – Показатели ДХА костной ткани мужчины в возрасте 35 лет а) поясничного отдела позвоночника (L1-L4), б) бедренной кости, в) предплечья.

в)

При многих видах ОП наблюдается тенденция постепенного «распространения» ОП от осевого скелета (прежде всего позвонков), где проявляются первые признаки ОП, к периферическому. Учитывая ценность ранней диагностики ОП, в своих исследованиях отдавали предпочтение исследованию осевого скелета, а результаты исследование периферического скелета (нижняя часть дистального отдела лучевой кости, середина диафиза большеберцовой кости,

проксимальный отдел (шейка) бедренной кости считали как скрининговые или для постановки предварительного диагноза.

2.2.4 Биохимические исследования показателей плазмы крови, ротовой и десневой жидкостей

Изучение содержания общего белка, кальция, фосфора, магния осуществляли с использованием соответствующих реагентов ЗАО «ВекторБест» (Россия), о состоянии оксидантно-антиоксидантной системы судили по содержанию ТБК-активных продуктов, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы.

В десневой жидкости и содержимом пародонтальных карманов определяли уровень провоспалительных цитокинов.

Определение общего белка. Для определения общего белка использовали набор реагентов «Протеин-Ново». Метод основан на том, что в щелочной среде белок образует с ионами меди комплексное соединение фиолетового цвета. Интенсивность его окраски пропорциональна концентрации и измеряется при длине волны 550нм. Концентрация белка рассчитывается по его содержанию в калибраторе.

Определение общего кальция. Для изучения содержания кальция использовали набор реагентов «Кальций-Ново». Принцип метода состоит в том, что в кислой среде ионы кальция взаимодействуют с индикаторным реактивом арсеназо-III с образованием комплекса малинового цвета, интенсивность окраски которого измеряется фотометрически при длине волны 650 нм. Содержание кальция рассчитывается путем его измерения в калибраторе.

Определение фосфора. Определение содержания фосфора осуществляли, используя набор реагентов «Фосфор-Ново». Согласно прилагаемой инструкции метод определения основан на том, что при взаимодействии фосфора с молибденовокислым аммонием в кислой среде в присутствии детергента

образуется фосфорно-молибденовый комплекс. Концентрация комплекса пропорциональна содержанию фосфора и измеряется фотометрически при длине волны 360 нм. Расчет содержания фосфора осуществляется путем его измерения в калибраторе.

Определение содержания магния. Изучение содержания магния производили согласно прилагаемой инструкции к набору реагентов «Магний-Ново». Магний в щелочной среде взаимодействует с индикаторным реактивом ксилидиновый голубой с образованием окрашенного комплекса, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации магния в пробе и измеряется при длине волны 546 нм. Расчет содержания магния производится путем его определения в калибраторе.

Определение ТБК-реагирующих продуктов. Содержание ТБК-реагирующих продуктов в смешанной слюне определяли с помощью набора реагентов «ТБК-АГАТ» фирмы ООО «АГАТ-МЕД» (Россия).

Принцип метода. Продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, другие альдегиды) образуют с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) окрашенный комплекс, экстрагируемый бутиловым спиртом. Оптическая плотность образовавшихся комплексов определяется фотометрический по разности поглощения при длинах волн 535 и 570 нм.

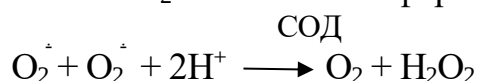
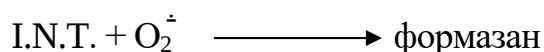
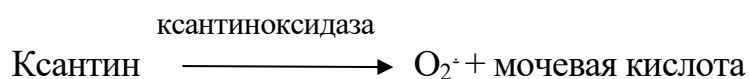
Ход определения. В опытную и контрольную центрифужные пробирки вносили по 3 мл 1,4% ортофосфорной кислоты, в опытную добавляли 0,25 мл образца слюны, в контрольную – 0,25 мл дистиллированной воды, в обе пробирки приливали по 1 мл 0,6% раствора ТБК. Пробирки накрывали конденсирующими колпачками (каплеуловителями) и помещали в кипящую водяную баню на 45 мин. Затем пробирки охлаждали под струей холодной воды, вносили в них по 4 мл н-бутанола и встряхивали (образовывалась суспензия розового оттенка). Пробирки центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Отбирали 3 мл супернатанта и измеряли оптическую плотность опытной пробы против контрольной. Расчет осуществляли по формуле: $C = D_{535} - D_{570} / 0,156 \times 16$, где C – содержание ТБК-реагирующих продуктов в опытной пробе мкмоль/л, D_{535} и D_{570} – оптическая

плотность пробы при 535 нм и 570 нм, 0,156 – коэффициент молярной экстинкции комплекса малоновый диальдегид-ТБК в мкмоль/см, 16 – коэффициент разведения образца.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) [КФ1.15.1.1].

Активность СОД оценивали с использованием набора реагентов «Ransod» фирмы «Randox Labor. Ltd».

Принцип метода. СОД катализирует превращение супероксиданионного радикала $O_2^{\cdot -}$, продуцируемого в окислительных процессах, в пероксид водорода и молекулярный кислород. Ксантин и ксантиноксидаза используются для генерации кислородных радикалов, которые вступая в реакцию с хлоридом 2-(4-йодфенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия (I.N.T), образуют формазан красного цвета. Активность СОД определяется как степень ингибирования этой реакции.



За единицу активности СОД принимается то количество фермента, которое вызывает 50% угнетение образования формазана.

Ход определения. В пробирки вносили стандартные пробы, в каждую добавляли разбавитель в объеме 0,05 мл и по 1,7 мл смешанного субстрата, содержащего ксантин и I.N.T. Во все пробирки далее вносили по 0,25 мл раствора ксантиноксидазы. Перемешивали и через 30 сек. при длине волны 505 нм измеряли оптическую плотность A_1 , а через 3 мин. – оптическую плотность A_2 . Содержание супероксиданиона в пробе вычисляли по формуле:

$A_2 - A_1/3 = \Delta A \times S_1$, где A_1 – экстинкция стандарта, A_2 – экстинкция пробы, S_1 – разбавитель проб. Выраженность ингибирования реакции СОД рассчитывали по формуле:

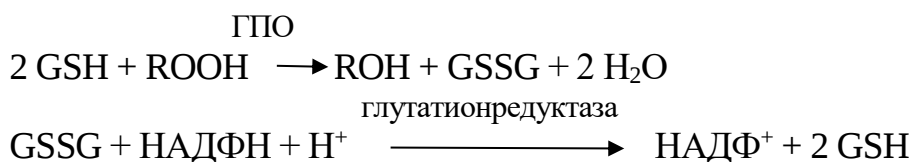
$$100 - (\Delta A_{\text{ст}} (A_{\text{проб}}) / \text{мин} / \Delta S_1 / \text{мин} \times 100) = \% \text{ ингибирования.}$$

Для определения активности СОД в Ед/мл строили график процентного ингибирования для каждой точки стандарта в шкале Log 10 (концентрация СОД в Ед/мл). Для расчета переводили активность СОД на мг белка в пробе.

Определение активности глутатионпероксидазы (ГПО) [КФ1.11.1.9].

Активность ГПО изучали с помощью набора реагентов «Glutation Peroxidase» фирмы «Randox Labor. Ltd.»

Принцип метода. ГПО с помощью гидроперекиси кумина катализирует окисление глутатиона. В присутствии глутатионредуктазы (ГР) и НАДФН окисленный глутатион восстанавливается с образованием НАДФ⁺. Это сопровождается уменьшением абсорбции при длине волны 340 нм.



Ход определения. К 0,05 мл пробы и контроля (дистиллированная вода) в двух пробирках вносили по 1,0 мл реагента разведения, через 5 мин. добавляли по 1,0 мл реактива Драбкина и по 2,5 мл реагента (глутатион 4 ммоль/л, глутатионредуктаза $\geq 0,5$ Ед/л, НАДФН 0,34 ммоль/л в фосфатном буфере), затем вносили по 1,0 мл кумина. Перемешивали и через 1 мин. измеряли начальную абсорбцию пробы и контроля при длине 340 нм (E_0), через 1 мин. – E_1 , еще через 1 мин. – E_2 . Расчет осуществляли по формуле: $X_{\text{ед/л}} = 8412 \times (E_1 - E_0) + (E_2 - E_1) / 2$, где 8412 – это коэффициент, учитывающий объем пробы и молярную концентрацию образования НАДФ⁺. Окончательный расчет активности фермента представляли в Ед/мг белка, содержащего в пробе.

Определение активности каталазы [КФ1.11.1.6]. Оценку активности каталазы проводили по М.А. Корольку и соавт. (1988).

Принцип метода. С солями молибденовой кислоты пероксид водорода образует стойкий окрашенный комплекс. В присутствии каталазы интенсивности раствора снижается в результате разложения каталазой пероксида водорода.

Ход определения. Реакцию запускали внесением в центрифужную пробирку, содержащего 2 мл 0,03% раствора пероксида водорода, 0,1 мл слюны. В холостую пробу вместо образца вносили 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию останавливали через 10 минут добавления 1,0 мл 4% раствора молибденовокислого аммония и 0,5 мл 20% раствора трихлоруксусной кислоты. Пробирки центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Измеряли интенсивность окраски надосадочной жидкости при длине волны 410 нм опыт против контрольной пробы, в которую вместо пероксида водорода вносили 2 мл фосфатного буфера (рН 7,45). Активность каталазы рассчитывали по формуле:

$A = (E_{\text{хол}} - E_{\text{оп}}) \times V \times t \times K$, где A – активность каталазы в мкмоль/мин×мл, $E_{\text{хол}}$ и $E_{\text{оп}}$ – экстинкции холостой и опытной пробы, V – объем вносимой пробы в мл, t – время инкубации в минутах, K – коэффициент микромолярной экстинкции, равный 36,51. Активность фермента пересчитывали с учетом содержания белка в слюне в мкмоль/мин×мг белка.

Определение содержания цитокинов. Содержание IL-1 β , IL-6, и TNF- α определяли в десневой жидкости с использованием наборов реагентов ИФА-ИЛ-1 β , ИФА-ИЛ-6, ИФА-ФНО-альфа (ТОО «Цитокиновый контур», Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно протоколу производителя на комплекте полуавтоматического анализатора «Униплан» (Россия).

2.2.5 Методы оценки состояния обмена костной ткани

Методы исследования, применяемые для оценки состояния костного обмена, можно условно разделить на 3 группы:

- характеристика фосфорно-кальциевого обмена;
- определение биохимических маркеров метаболизма костного матрикса;
- определение системных и «короткодистантных» регуляторных факторов.

Ремоделирование – естественный процесс поддержания прочности кости, заживления микропереломов и регуляции гомеостаза кальция. Остеобласты в процессе ремоделирования синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд

белков, ферментов, цитокинов и факторов роста, и их концентрация в плазме крови отражает интенсивность формирования кости. В процессе резорбции кости остеокластами образуются продукты деградации, которые также поступают в циркулирующую кровь. К маркерам формирования кости относятся карбоксил – и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (PICP, PINP), остеокальцин, общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и ее костный изофермент (КЩФ). К маркерам костной резорбции относятся окси-и дезоксипиридинолин (PYR, DPYR), гидроксипролин и кальций в моче, N- и C-концевые телопептиды молекул коллагена типа I (NTX, CTX), связанные поперечными сшивками в плазме крови и в моче [60]. Ускорение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования ведут к потерям костной ткани, развитию остеопении и остеопороза [231; 269]. Определение маркеров костного обмена используется также для оценки эффективности различных схем лечения системного остеопороза [342; 209; 252].

Определение содержания кальция, магния и фосфора в плазме крови проводили на полуавтоматическом анализаторе FP-910 фирмы «Labsistenis» согласно прилагаемым инструкциям и стандартным наборам реагентов («Human», Германия).

Об интенсивности костного обмена судили по содержанию в плазме крови костной изоформы щелочной фосфатазы и C-концевых телопептидов, которые определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «Metra BAR EIA Kit» фирма «Quidel Corporation» и «B. Cross Laps ELISA» фирмы «Nordic Bioscience Diagnostic A/S» соответственно. Процедуры определения и расчета проводили согласно приложенным инструкциям. Метод Cross Laps основан на применении антител против синтетического октапептида, идентичного участка C-телопептида коллагена типа I, и характеризует уровень CTX, образующегося при деградации коллагена под действием катепсина K остеокластов и матриксных металлопротеиназ.

О состоянии костного обмена судили также путем определения в плазме крови содержания локальных регуляторов - sRANKL, остеопротегерина (OPG) и

склеростина методом иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым инструкциям.

В формировании, дифференцировке и активности остеокластов основную роль играет цитокиновая система RANKL-RANK-OPG. RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа би (антиген 254, TNF-1L). RANKL продуцируется клетками остеобластного ряда и взаимодействует с RANK-трансмембранным рецептором остеокластов и их предшественников. При взаимодействии RANKL с RANK сигнал приводит к активации внутриклеточных каскадных механизмов и воздействует на NF- κ B – ядерный фактор каппа би, который с помощью рецепторов TRAF, поступает из цитоплазмы в ядро и повышает экспрессию белка NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процессы транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процессы остеокластогенеза [154; 97].

OPG (остеопротегерин) – растворимый (ложный) рецептор для RANKL, синтезируется клетками стромы и эндотелия сосудов. OPG является блокатором взаимодействия RANKL с RANK и, как следствие, угнетает формирование остеокластов и резорбцию костной ткани [172; 146; 289; 333].

Склеростин – регулятор канонического Wnt/ β -катеин-сигнального пути остеобластогенеза. Он вырабатывается остеоцитами и минерализованными гипертрофированными хондроцитами, связывается с LPR-5 (липопротеиновый рецептор 5), являющимся Wnt-коррецептором, что приводит к разрушению убиквитин-протеосомальным механизмом β -катенана в цитоплазме и снижению Wnt-сигнализации с уменьшением остеогенеза [154; 59].

Растворимый рецептор – активатор фактора би определяли набором реагентов «sRANKL» фирмы Biomedica Medizinprodukte Gmb H and Co K G» (Германия), ингибиторный фактор остеокластов – остеопротегерин (OPG) набором реагентов «Osteoprotegerin», склеростин – «Sclerostin» той же фирмы на полуавтоматическом анализаторе «Униплан».

2.2.6 Методика использования нанодисперсной формы глюконата кальция у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед и после дентальной имплантации

Нанодисперсная форма кальция глюконата использовались в виде капсул «Бионакт» (ООО «Королев Фарм», Россия) внутрь по 4 капсулы 2 раза в день за две недели до имплантации и после операции в течение 3-х месяцев с месячными перерывами между приёмами и в виде стоматологического карандаша согласно патенту РФ № 2533264 [171]. Стоматологический карандаш содержит механо-активированную аморфно-кристаллическую кальциевую соль глюконовой кислоты – 0,4, парафин – 0,4, вазелиновое масло – 0,4, твин 80 – 0,6, низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ) – 2,0, лутрон 127 – 0,02. Стоматологический карандаш использовали за неделю до и в течение месяца после имплантации следующим образом: проводили горизонтальные движения на соответствующем сегменте челюсти, отступая от переходной складки на 1,0-0,2 см, по вестибулярной и оральной области пародонта двумя плавными движениями без усилий ежедневно 3 раза на 20 минут.

У 89 основной группы и группы сравнения установлены 108 имплантатов на нижней челюсти, у 19 пациентов по 2 имплантата, у 70 пациентов 1 имплантат.

Использовалась имплантационная система «Any One». Учитывались их простота хирургического протокола, единая ортопедическая платформа независимо от диаметра имплантата, герметичность соединения и значительное снижение нагрузки на кость в пришеечной области.

Каждому пациенту выдавалась памятка после дентальной имплантации, содержащая рекомендации по гигиене питания, профилактике воспалительных заболеваний пародонта, приему препаратов. В группе сравнения (44) пациента и в основной группе (45) на следующий день использовали местно в качестве ополаскивателя ванночки 0,02% раствора хлоргексидина и общее лечение в течение 5-7 дней:

1. Аугментин 875 мг по 1 таблетке 2 раза в день (у всех отсутствовала аллергическая реакция на антибиотики пенициллинового ряда).
2. Найз по 1 таблетке 3 раза в день.
3. Цетрин по 1 таблетке 1 раз в день.

Проводили контроль индивидуальной гигиены, профессиональную гигиену с использованием Piezon MASTER 700 (EMG Швейцария) и Air-Flow MASTER CGMS.

У всех пациентов проводились клинические и лабораторные исследования до и после установки имплантатов в сроки 6 месяцев и 1 год.

2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Математический анализ полученных результатов производили с использованием профессионального пакета для обработки статистической информации Statistica 6,0 фирмы Stat Soft. В группах выборки при соответствии распределения признака закону нормального распределения оценивали значения выборочного среднего ($\bar{X}$) и стандартную ошибку среднего (S_x), при ассиметричном распределении признаков рассчитывали в группах выборки медиану (Me) и процентиля (25%; 75%). Для определения различий между выборками по уровню количественно измененного признака применяли парный критерий Стьюдента (при нормальном распределении); при отсутствии нормальности распределения применяли U-критерий Манна-Уитни. Для выявления силы и направления межгрупповой корреляции рассчитывали коэффициент Спирмена (R).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Стоматологический статус, минеральная плотность и обмен костной ткани у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед имплантацией зубов

3.1.1 Характеристика стоматологического статуса

В процессе отбора пациентов согласно установленным критериям и сбора анамнеза у 212 пациентов установили следующее: по возрасту старше 35 и моложе 44 лет были 18 человек, с хроническими заболеваниями в стадии обострения (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, болезни почек и др.) – 16 пациентов, с сахарным диабетом – 6 человек, с онкозаболеваниями – 3 человека, с системным остеопорозом – 6 пациентов. При стоматологическом обследовании было установлено: потеря более 3-х зубов на одной половине челюсти у 6 человек, тяжелая степень ХГП в стадии обострения – у 6 человек.

Таким образом, в группу исследования вошли 151 пациент в возрасте 35-44 лет, из них мужчин было 70 (46,36%); женщин – 81 (53,44%). В дальнейшем им проводились санация полости рта, профессиональная гигиена, противовоспалительная терапия хронического генерализованного пародонтита. Жалобы пациенты предъявляли на отсутствие зубов и желание восстановить целостность зубных рядов с помощью имплантов.

У всех пациентов не пальпировались регионарные лимфатические узлы, не выявлена дисфункция ВНЧС. Красная кайма губ физиологической окраски, слизистая оболочка рта бледно-розового цвета. Глубина преддверия 5-7 мм была у 120 (79,48%) пациентов, мелкое преддверие менее 5мм у 2 (13,92%), глубокое – у 10 (6,6%) обследованных. Низкое прикрепление уздечки верхней губы выявлено у 15 (9,93%), высокое на нижней губе – у 17 (11,26%).

При изучении состояния прикуса мезиальная окклюзия отмечена у 21 (13,91%), глубокое резцовое перекрытие – 10 (6,6%), прямая резцовая окклюзия – 15 (9,93%). Аномалии прикуса и отдельных зубов выявлены у 37 (25,82%).

Распространенность кариеса зубов составила 100%. При определении интенсивности кариозного процесса индекс КПУ составил $6,91 \pm 0,97$, где П – $4,31 \pm 0,86$, У – $2,5 \pm 1,08$. Показатели КПУ у обследованных были умеренными и не имели гендерных отличий ($p > 0,05$) (Таблица 3). В контрольной группе у всех 30 человек было наличие кариозного процесса, индекс КПУ составил $7,1 \pm 1,12$, где П – $4,2 \pm 1,05$, У – $\pm 1,03$.

Таблица 3 – Показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов в группе исследования

Показатели		Мужчины (n=70)	Женщины (n=81)	Всего
Наличие кариеса	Абс.	70	81	151
	%	100	100	100
КПУ		$6,71 \pm 1,12$	$6,91 \pm 0,86$	$6,91 \pm 0,97$
К		-	-	-
П		$4,24 \pm 0,81$	$4,74 \pm 0,81$	$4,31 \pm 0,86$
У		$2,6 \pm 1,01$	$2,4 \pm 1$	$2,5 \pm 1,08$

Некариозные поражения зубов отмечены в виде патологического стирания зубов соответственно виду прикуса у 36% обследованных, системная гипоплазия у 15% обследованных.

С несъемными конструкциями протезов (металлокерамика, сплавы с напылением нитридом титана) с явлениями гальваноза было 3 человека. Нуждаемость в протезировании составила 100% ($Y = 2,5 \pm 1,08$).

Индекс гигиены ОНi-S составил $0,21 \pm 0,07$, индекс ЗН – $0,06 \pm 0,01$, глубина отдельных десневых карманов $3,6 \pm 0,83$. Уровень гигиены полости рта оценен как удовлетворительный – $1,4 \pm 0,2$. Индекс РМА составил 0.

Результаты изучения индекса CRITN показали, что часть пациентов нуждалась в ликвидации отдельных десневых карманов ($3,6 \pm 0,83$) при наличии хорошей гигиены полости рта и отсутствии воспалительных процессов в пародонте.

Диагностику ХГП у обследованных дополнили результаты рентгенологического исследования. На ортопантограмме у пациентов было выявлено снижение высоты межзубных перегородок в среднем на $1/3$, а в некоторых группах зубов – на $1/2$ (Рисунок 5, 6).



Рисунок 5 – Ортопантомограмма пациента с ХГП.

На конусно-лучевой компьютерной томографии наблюдали снижение краевых отделов альвеолярных отростков челюстей до $\frac{1}{2}$ длины корней зубов, разрушение замыкательной и кортикальной пластинки в боковых и фронтальных отделах верхней и нижней челюстей (Рисунок 5, 6). У пациентов обнаруживались единичные пародонтальные карманы, вторичное отсутствие зубов.

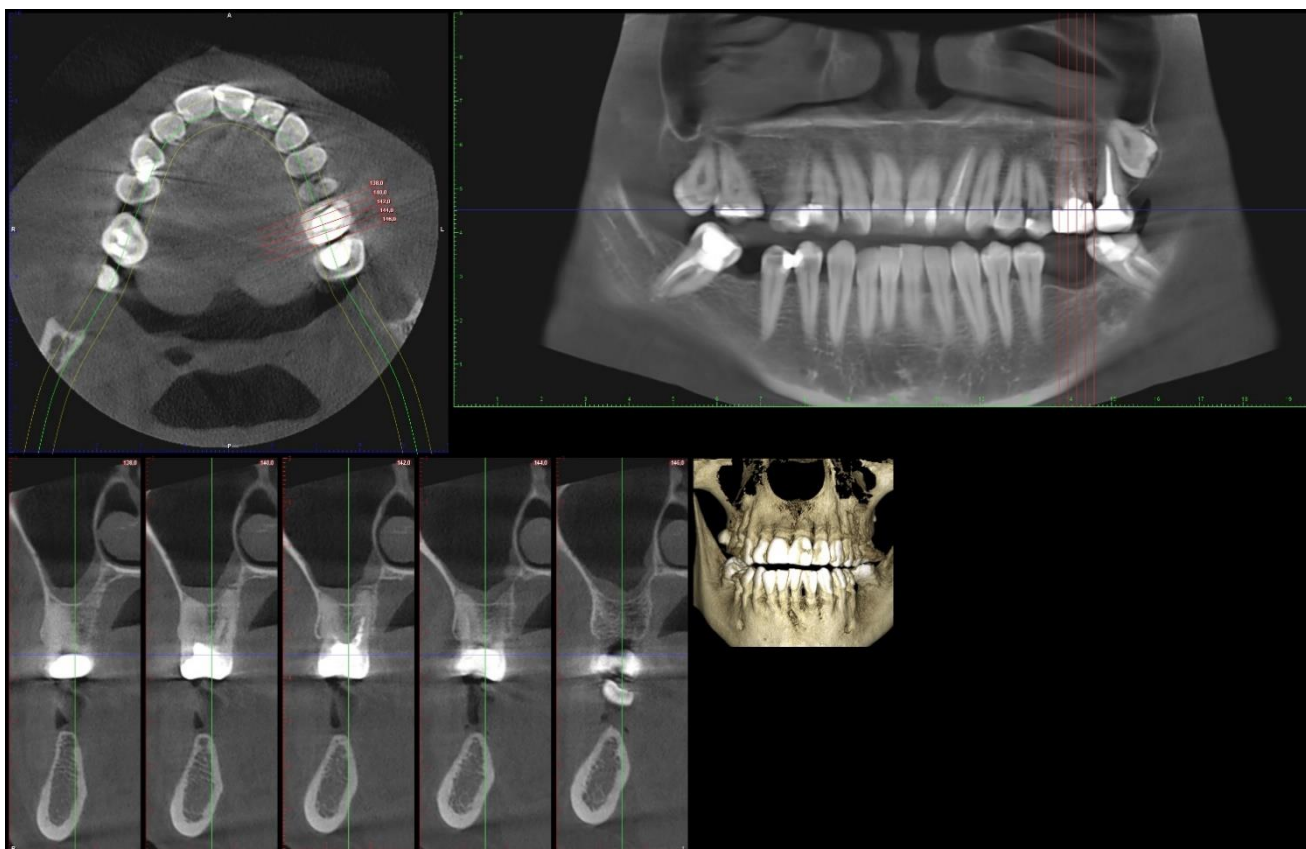


Рисунок 6 – Конусно-лучевая компьютерная томограмма челюстей больного с ХГП.

3.1.2 Минеральная плотность и уровень маркеров ремоделирования костной ткани

Результаты изучения минеральной плотности костей (МПКТ) различных отделов скелета предварительно методом костной ультрасонометрии и впоследствии двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией показали, что 151 пациент с хроническим генерализованным пародонтитом распределяется в три группы. Первую составили пациенты с физиологическим уровнем МПКТ, у которых Т-индекс был выше $-1,0$ SD (Таблица 4). Во вторую группу вошли пациенты со сниженной МПКТ, Т-индекс в этой группе колебался от $-1,1$ до $-2,5$ SD. В третью группу были включены пациенты с выраженным снижением МПКТ с показателями Т-индекса ниже $-2,5$ SD.

Первую группу составили 54 пациента, что соответствует 35,8 %, вторую – 89 (58,9%), третью – 8 (5,3%) обследованных. Учитывая данные литературы, в

соответствии с которыми при многих видах остеопороза наблюдается тенденция постепенного «распространения» порзности костей от осевого скелета (прежде всего позвонков, где проявляются первые признаки остеопороза) к периферическим, за основу выделения групп пациентов нами были взяты результаты ДХА показателей костной ткани поясничного отдела позвоночника.

Таблица 4 – Минеральная плотность кости (T-score) поясничного отдела позвоночника, Me [Q₁;Q₃]

1-я группа, n=54	2-я группа, n=89	3-я группа, n=8
- 0,2 [1,4; - 0,6]	- 1,9 [-1,6; - 2,5]	- 2,8 [-2,6; - 3,2]

Таким образом, у 64,2% больных с ХГП выявлено снижение МПКТ.

Костная ткань характеризуется процессом ремоделирования, и ремоделирование скелета происходит разрозненно, в отдельных участках. Небезынтересно, что ремоделирование человеческого скелета осуществляется более активно, чем у большинства других млекопитающих. При этом, в отличие от животных, у людей ремоделирующая активность с возрастом увеличивается. У взрослых людей ежегодно обновляется приблизительно 25% губчатой и около 3% кортикальной кости. Определение уровня ряда биохимических показателей в плазме крови и моче позволяет оценить интенсивность течения ремоделирования, выявить его сбалансированность и развитие дисбаланса с превалированием течения резорбтивных процессов или процессов формирования новой кости.

В целях характеристики состояния метаболизма ткани скелета и интенсивности течения ремоделирования нами в плазме крови были изучены уровни общего кальция, магния и фосфора, содержания С-концевых телопептидов типа I (β -Cross Laps или β -CTX), костная щелочная фосфатаза (КЩФ), растворимый лиганд ядерного фактора каппа В (sRANKL), остеопротегерин (OPG) и склеростин. Результаты определения у пациентов с ХПГ указанных маркеров представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Показатели минерального обмена в плазме крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией, Me [Q₁-Q₂]

Показатели, ммоль/л	Группа пациентов				
	Контрольная, T>-1,0SD, n=30	Группы с ХГП			
		1-я, T>-1,0SD, n=54	2-я, T от -1,1 до -2,5SD, n=89	3-я, T<-2,5SD, n=8	Суммарно n=151
Ca	2,14 [2,08-2,22]	2,20 [2,12-2,28]	2,04 [1,96-2,16]	2,04 [2,0-2,11]	2,16 [2,09-2,21]
Mg	0,83 [0,75-0,94]	0,78 [0,73-0,82]	0,91 [0,72-1,06]	1,05 [0,90-1,12]	0,86 [0,76-1,05]
P	1,22 [1,07-1,32]	0,96 [0,84-1,21]	0,84 [0,8-0,93] P=0,0202	0,87 [0,82-1,14] P=0,0371	0,91 [0,82-1,14] P=0,0408

Определение содержания общего кальция и магния в плазме крови у пациентов с ХГП перед дентальной имплантацией не выявило статистически значимых изменений по сравнению с группой контроля. Однако у пациентов 2-й и 3-й групп со сниженной (T-score менее -1,1 SD) и с выражено сниженной (T-score менее -2,5 SD) минеральной плотностью кости наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации кальция с одновременным повышением уровня магния. В результате наблюдалось снижение коэффициента Ca/Mg. Так, данный коэффициент у лиц контрольной группы составил $2,57 \pm 0,19$, в группе пациентов с ХГП и физиологическим уровнем МПКТ – $2,82 \pm 0,28$, у пациентов 2-й группы – $2,24 \pm 0,14$ ($P < 0,05$). У пациентов со значительным снижением МПКТ (3-я группа) изменения характерные для 2-ой группы, были более выражены, и соотношение Ca/Mg в плазме крови снижалось также до статистически достоверной величины $1,94 \pm 0,11$ ($P < 0,02$). У этих же групп пациентов со сниженной костной прочностью наблюдалось и падение уровня фосфатов. Выявленные изменения в минеральном обмене подчеркивают возможность нарушения метаболизма костной ткани, поскольку основная масса кальция, содержащегося в организме человека (99%),

магния (66%) и фосфора (80%) находится в костной ткани, которая служит депо для поддержания их уровня в крови и других биологических жидкостях [162].

Определение содержания маркеров костного ремоделирования у пациентов с ХГП показывает, что у лиц с физиологическим уровнем МПКТ (1-я группа) большинство изучаемых показателей существенно не отличается от данных контрольной группы (Таблица 6), кроме β -СТХ.

Результаты определения уровня β -СТХ у пациентов с ХГП свидетельствуют об ускорении темпов деградации костной ткани. Причем, чем более снижена МПКТ, выраженная в форме Т-критерия ДХА-денситометрии поясничного отдела позвоночника, тем выше уровень β -СТХ, и определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало наличие статистически значимой обратной корреляции ($r_s = -0,42$, $P < 0,02$).

Определение содержания костного изофермента щелочной фосфатазы у пациентов с ХГП перед имплантацией показало, что независимо от минеральной плотности костной ткани, оно не отличается от показателей контрольной группы. Уровень КЩФ в плазме крови характеризует процессы остеогенеза как достаточно стабильные.

В механизмах контроля ремоделирования, определяющих эффекты гормональных и местных тканевых факторов, центральное положение занимают цитокиновая система RANKL-RANK-OPG и склеростин. Цитокиновая система RANKL-RANK-OPG играет основную роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов. RANKL продуцируется клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами. Он взаимодействует с рецептором RANK на предшественниках остеокластов, приводит к активации внутриклеточных каскадных механизмов и действует на NF- κ B (ядерный фактор каппа В). NF- κ B поступает из цитоплазмы в ядро и повышает экспрессию протеина NFAT c1 (ядерный фактор активированных Т-клеток), являющегося специфическим триггером, запускающим процессы транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процессы остеокластогенеза [154; 97; 368; 333].

Таблица 6 –Уровень маркеров костного ремоделирования в плазме крови у пациентов с ХГП перед имплантацией в зависимости от минеральной плотности кости, Ме [25%-75%]

Показатели	Группы пациентов			
	Контрольная, T>-1,0SD, n=16	1-я, T от -1,0 до -2,5D, n=26	2-я, T от -1,0 до -2,5SD, n=42	3-я, T<-2,5 SD, n=8
β-СТХ, нг/мл	1,85 [1,34-1,96]	2,09 [1,90-2,26] P=0,0342	2,68 [2,34-3,02] P=0,0083 P ₁ =0,0406	2,85 [2,63-4,11] P<0,0001 P ₁ =0,0072
КЩФ, Ед/л	22,0 [17,3-24,4]	24,1 [20,6-28,7]	21,3 [20,4-25,6]	20,8 [18,3-25,1]
sRANKL, пмоль/л	0,14 [0,11-0,169]	0,121 [0,118-0,138]	0,20 [0,186-0,216] P=0,0145 P ₁ =0,0116	0,23 [0,175-0,256] P=0,0048 P ₁ =0,0032
OPG, пмоль/л	3,73 [2,14-4,88]	3,51 [2,11-4,93]	4,54 [3,53-5,43]	4,35 [2,72-5,48]
Склеростин, пмоль/л	218 [196-274]	210 [191-257]	281 [244-316] P=0,0066 P ₁ =0,0072	297 [256-347] P=0,0169 P ₁ =0,0154
Примечания: P - различие с контрольной группой, P ₁ – с 1-й группой.				

Остеопротегин (OPG) – это растворимый рецептор для RANKL. Он синтезируется клетками остеобластного типа, а также β-лимфоцитами, клетками стромы и эндотелия сосудов. OPG является конкурентом взаимодействия RANKL с RANK и поэтому, как следствие, угнетает формирование остеокластов и резорбцию костной ткани [204; 154; 172]. В наших исследованиях содержание OPG в плазме крови пациентов с ХГП со сниженной МПКТ (2-я и 3-я группы) было несколько повышенным, но оно не достигало уровня статистической значимости.

Таким образом, у больных с хроническим генерализованным пародонтитом со сниженной минеральной плотностью костной ткани остеобласты экспрессируют большой уровень лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа бета и

остеопротегерина. Однако при этом изменяется их соотношение в сторону увеличения (Рисунок 7).

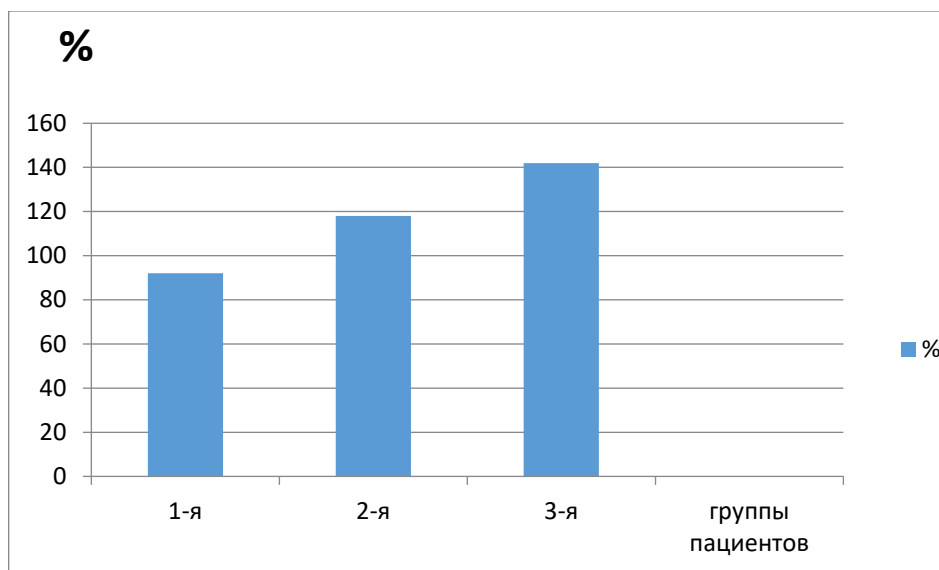


Рисунок 7 – Уровень соотношения RANKL/OPG в плазме крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от состояния МПКТ (в % к контрольной группе, принятой за 100%).

Если у пациентов с ХГП с физиологическим и сниженным уровнем МПКТ (1-я и 2-я группы) соотношение RANKL/OPG статистически значимо не отличается от контроля, то у лиц со значительным снижением МПКТ (3-я группа) это соотношение повышено до 140,8% ($P < 0,05$), что свидетельствует об увеличении остеокластогенеза. По данным ряда авторов [260], изменение соотношения RANKL/OPG, приводящее к стимуляции дифференцировки клеток остеокластного ряда, лежит в основе снижения МПКТ при действии глюкокортикоидов с развитием стероидного остеопороза.

Склеростин вырабатывается остеоцитами и минерализованными гипертрофированными хондроцитами. Он связывается с рецептором LRP-5/6, являющимся корецептором сигнальной системы Wnt/ β -catenin, необходимой для стимуляции остеобластогенеза и функций остеобластов, и оказывает ингибирующее действие [59; 290]. Склеростин является негативным регулятором остеобластогенеза [351; 341; 338]. У пациентов 2-й и 3-й групп уровень склеростина в плазме крови статистически значимо повышен, что характеризует у этих больных процесс торможения.

Таким образом, результаты исследования показали, что у части пациентов (64,2%) с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести наблюдается системное снижение минеральной плотности костной ткани, связанное с усилением остеокластогенеза и резорбционной функцией остеокластов. Кроме того, у пациентов со сниженной МПКТ определено и торможение процессов остеобластогенеза и костеобразования. Эти данные отражают наличие тесной взаимосвязи структурно-функционального состояния костной ткани скелета в целом и альвеолярного отростка. Низкие значения МПКТ были выявлены у пациентов с заболеваниями пародонта, сопровождающимися выпадением зубов, что свидетельствует о том, что остеопороз является фактором, способствующим развитию хронических заболеваний пародонта [30, 63; 125; 62]. Показано, что у женщин в пре- и постменопаузальных периодах частота развития заболеваний пародонта повышается в два раза, и по мере потери минеральной плотности костной ткани периферического скелета обнаруживается нарастание тяжести поражения пародонта [125], а наличие остеопении и остеопороза утяжеляет поражение пародонтального комплекса [358].

Подводя итоги рассмотрению полученных нами результатов изучения состояния минеральной плотности кости и ее метаболизма у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, а также данных литературы, следует признать, что они диктуют необходимость регуляции фосфорно-кальциевого и костного обмена при проведении дентальной имплантации для оптимизации течения постимплантационного периода.

3.2 Некоторые биохимические показатели ротовой и десневой жидкостей у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантацией

У пациентов с ХГП было изучено содержание ряда биохимических показателей, отражающих состояние полости рта (Таблица 7).

Таблица 7 – Некоторые биохимические показатели ротовой жидкости при генерализованном пародонтите в зависимости от минеральной плотности костной ткани, Me [Q₁-Q₃]

Показатели	Группы пациентов			
	Контрольная, T>-1,0 SD, n=30	1-я, T>-1,0 SD, n=54	2-я, T от -1,0 SD до -2,5 SD, n=89	3-я, T<-2,5 SD, n=8
Са, ммоль/л	2,24 [1,85-2,87]	2,12 [1,68-2,64]	1,98 [1,59-2,36]	1,94 [1,52-2,41]
Mg, ммоль/л	0,69 [0,66-0,78]	0,75 [0,62-0,79]	0,75 [0,64-0,82]	0,72 [0,63-0,80]
P, ммоль/л	3,24 [2,84-4,74]	3,60 [3,14-3,94]	3,22 [3,04-3,74]	3,15 [2,60-3,79]
Общий белок, г/л	1,84 [1,50-2,54]	2,66 [2,07-2,87] P=0,0421	2,73 [2,33-3,04] P=0,0386	2,45 [2,36-2,53] P=0,0445
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	0,18 [0,14-0,21]	0,25 [0,2-0,28] P=0,0321	0,31 [0,2-0,35] P=0,0243	0,32 [0,27-0,36] P=0,0184 p ₁ =0,0413
СОД, Ед/мг белка	49,1 [46,8-62,6]	31,3 [20,7-36,8] P=0,0285	29,5 [18,7-41,8] P=0,0376	28,7 [25,6-29,8] P=0,0347
ГПО, Е/мг белка	0,36 [0,25-0,42]	0,27 [0,15-0,37] P=0,0402	0,28 [0,21-0,44] P=0,0460	0,29 [0,14-0,30] P=0,0373
Каталаза, мкмоль/мин*мг белка	13,2 [12,4-14,0]	11,6 [9,9-13,2]	13,2 [11,6-14,0]	14,7 [9,9-18,1]
Примечания: P – различия с контрольной группой, P ₁ – с 1-й группой пациентов.				

Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХГП не вызывает статистически значимых отклонений в содержании общего кальция, магния и фосфора в ротовой жидкости, хотя и наблюдается некоторое снижение уровня кальция. Важно, что имеется прямая корреляция снижения МПКТ с уровнем Са в ротовой жидкости ($r_s=0,38$; $P=0,051$). Концентрация Mg при этом несколько повышается, что приводит к снижению соотношения Са/Mg с 3,35 [3,0-3,78] до 2,94 [2,73-3,34] в первой группе, 2,69 [2,41-2,93] во второй и 2,64 [2,40-2,89] в третьей ($P=0,042$ и $P=0,040$ соответственно). Уровень общего белка в

ротовой жидкости несколько увеличен и не зависит от выраженности снижения минеральной плотности кости.

В то же время у пациентов с ХГП в ротовой жидкости наблюдается увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов – продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты). При этом выявляется статистически достоверное повышение ТБК-активных продуктов в зависимости от минеральной плотности костной ткани между пациентами первой и третьей группы на фоне снижения T-score интенсификация липопероксидации достигает достоверности. Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между МПКТ и уровнем ТБК-ап ($r_s = -0,41$; $P = 0,039$).

Активность основных антиоксидантных ферментов при этом у пациентов разных групп изменяется разнонаправленно. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) статистически значимо снижена, а активность каталазы не претерпевает существенных изменений. Между состоянием МПКТ и характером изменений активности ферментов антиоксидантной защиты в ротовой жидкости нет корреляционной зависимости.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является достаточно хорошо изученным механизмом повреждения, сопровождающим воспалительный процесс. В патогенезе воспалительных заболеваний пародонта главная роль отводится микробному налету, который оказывает повреждающее действие на ткани пародонта и запускает механизм ПОЛ. Нарушение баланса между интенсивностью образования активных форм кислорода и антиокислительной защитой приводит к избыточному накоплению промежуточных и конечных продуктов окисления в ротовой жидкости [138; 138; 17; 74; 37; 27]. Среди различных альдегидов, которые образуются в процессе ПОЛ в количественном отношении наиболее значимы малоновой альдегид и 4-гидрокси-2-ноненаль [320], активно реагирующие с тиобарбитуровой кислотой. Эти и другие липоперекисные альдегиды действуют как высокореактивные электрофильные молекулы, которые легко вступают в реакцию с белками, а в клетках и с нуклеиновыми кислотами, и могут активировать каскад сигнальных молекул, влияющих на выживания и гибель клеток. Аддукты

малонового альдегида участвуют в реакциях внутри- и межмолекулярных сшивок белка, вызывая глубокие изменения химических и биологических свойств с нарушением процессов фагоцитоза, планцитоза, клеточной миграции и др. [314].

4-гидрокси-2-ноненаль относится к числу наиболее биологически активных альдегидов, образующихся при липидной пероксидации. Его высокая токсичность объясняется наличием трех функционально активных групп (двойной углеродной связи, карбонильной и карбоксильной групп) [121]. Чувствительность клеток к действию гидроксиноненала зависит от дозы воздействия. При средних концентрациях наблюдается активация процессов старения, аутофагии, нарушения клеточного цикла, а при высоком уровне генерации он индуцирует апоптоз и некроз клеток [15; 291; 305].

Ротовая жидкость представляет собой сложную биологическую жидкость, на состав которой оказывают влияние обменные процессы, протекающие как в зубочелюстной системе, так и организма в целом. Это позволяет считать ее важным фактором в поддержании стоматологического и соматического здоровья. В патогенезе ХГП значительная роль отводится свободнорадикальному окислению с недостаточностью антиоксидантной системы.

Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов, также установивших в жидкости ротовой полости при ХГП активацию процессов свободнорадикального окисления на фоне снижения антиоксидантной защиты [138; 37; 17; 74; 27].

Воспалительный процесс сопряжен с «респираторным взрывом» в нейтрофилах и других фагоцитирующих клетках. Генерируемые при этом активные формы кислорода способствует активации коллагенолитических ферментов, активность которых повышается в зависимости от интенсивности воспаления при гингивите и пародонтитах. Высвобождаемые из гранул иммунокомпетентных клеток слизистой десен лейкоцитарные протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы, эластаза, катепсин G и др.) при воздействии патогенных микроорганизмов разрушают эластические и коллагеновые волокна межклеточного вещества соединительной ткани десен,

пародонтальной связки, базальной мембраны [326; 215]. Процессы дегрануляции лейкоцитарных клеток стимулирует также провоспалительные интерлейкины, фактор некроза опухолей, простагландин E_2 [341]. Наиболее ярко отражает эти изменения в тканях пародонта при гингивите, пародонтите десневая жидкость.

У пациентов с ХГП перед проведением дентальной имплантации было изучено содержание некоторых провоспалительных цитокинов в десневой жидкости в различных участках зубодесневой борозды и пародонтальных карманов. В частности, у 37 пациентов методом случайной выборки забирали материал из 37 наиболее глубоких пародонтальных карманов, и у тех же пациентов из 37 участков зубодесневой борозды в области естественных зубов без клинических признаков пародонтита. Забор материала осуществляли с помощью бумажного штифта, объем жидкости определяли по разности массы штифта до и после пропитывания. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Содержание провоспалительных цитокинов в различных участках зубодесневой борозды и пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед дентальной имплантации в зависимости от минеральной плотности костной ткани, Me [25%-75%]

Группы пациентов	Десневая жидкость	Показатели		
		IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- α , пг/мл
1-я, T>-1,0 SD, n=16	Десневой желобок	4,55 [3,55-4,90]	0,12 [0,09-0,15]	0,84 [0,66-1,09]
	Пародонтальный карман	9,95 [9,05-13,10] P=0,0046	0,89 [0,82-1,45] P=0,0002	1,80 [1,39-2,14] P=0,0056
2-я, T- от -1,0 до – 2,5 SD, n=13	Десневой желобок	4,65 [3,90-5,60]	0,16 [0,09-0,22]	0,94 [0,68-1,21]
	Пародонтальный карман	11,45 [9,80-14,40] P=0,0023	1,28 [0,97-1,46] P<0,0001	2,02 [1,46-2,18] P=0,0046
3-я, T<-2,5 SD, n=8	Десневой желобок	5,80 [4,85-6,85] P=0,0383	0,18 [0,11-0,24]	1,02 [0,87-1,28]
	Пародонтальный карман	13,75 [11,65-16,55] P<0,0001 p ₁ =0,0408	1,44 [1,04-1,87] P<0,0001 p ₁ =0,0367	2,26 [1,98-2,56] P=0,0008 p ₁ =0,0355
Примечание: P – между здоровыми зубами и пародонтальными карманами, P ₁ – по сравнению с 1-й группой				

В этой связи было проведено определение коэффициента ранговой корреляции между МПКТ и содержанием провоспалительных цитокинов в пародонтальных карманах (Таблица 9, Рисунок 8). Как видно, выявляется наличие статистически значимой обратной корреляции между изученными показателями.

Таблица 9 – Ранговая корреляция (коэффициент Спирмена, r_s) содержания провоспалительных цитокинов в пародонтальных карманах и минеральной плотности костной ткани позвонков поясничного отдела

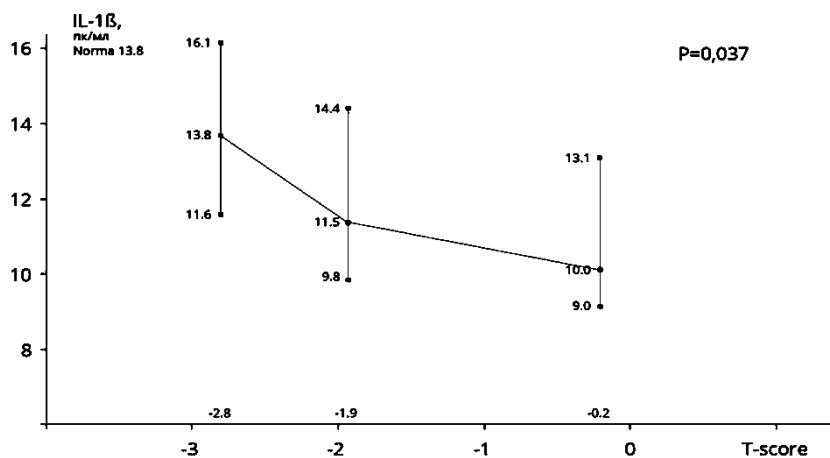
Показатели	IL-1 β	IL-6	TNF - α
МПКТ	$r_s=-0,52$; $p=0,037$	$r_s=-0,48$; $p=0,026$	$r_s=-0,46$; $p=0,041$

Интерлейкин-1 β является плеiotропным медиатором воспаления [160] и преобладающей формой IL-1. Этот многофункциональный цитокин с широким спектром действия играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, одним из первых включается в ответную защитную реакцию при действии патогенных факторов. Он вырабатывается NK-лимфоцитами, фибробластами, дендритными и эндотелиальными клетками, но основными продуцентами IL-1 β является макрофаги/моноциты. Мишенью для IL-1 β являются иммунокомпетентные, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты. Этот цитокин инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активируют нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (IL-2, -3, -6, TNF- α), простагландинов, молекул адгезии (Е-селектинов), повышает фагоцитоз, хемотаксис, проницаемость сосудов, продукцию активных форм кислорода [160; 190; 219]. Транскрипция и трансляция IL-1 стимулируется другими цитокинами (TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и др.), лейкотриенами, супрессируется IL-4, IL-6, трансформирующим фактором бета [240]. В целом IL-1 β играет ведущую роль в формировании цитокиновой сети в ответ на повреждение.

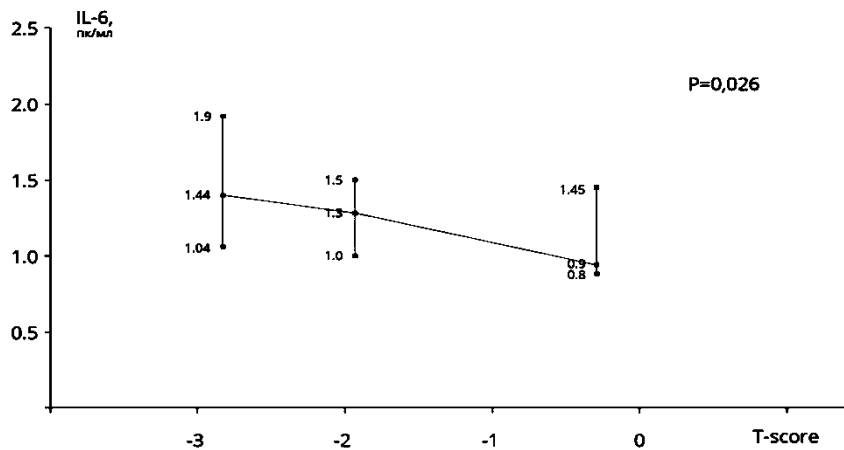
Интерлейкин-6 (IL-6) – мономер с молекулярной массой 19-34 кДа, вырабатывается моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиальными

клетками, Т-, В- и NK- лимфоцитами [206]. Индукторами его продукции являются бактерии и их продукты, контактные взаимодействия. Клетками-мишенями являются Т- и В- лимфоциты, NK-естественные киллеры, иммунопоэтические и другие клетки. Его действие также носит плеiotропный характер. IL-6 стимулирует активацию, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, вызывает индукцию кислородного взрыва в фагоцитирующих клетках, выработку острофазовых белков. В то же время он подавляет продукцию IL-1 и TNF- α , что определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также и противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов. Вероятно, биологический смысл этого кажущегося парадоксального явления сводится к тому, что IL-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса [206; 190].

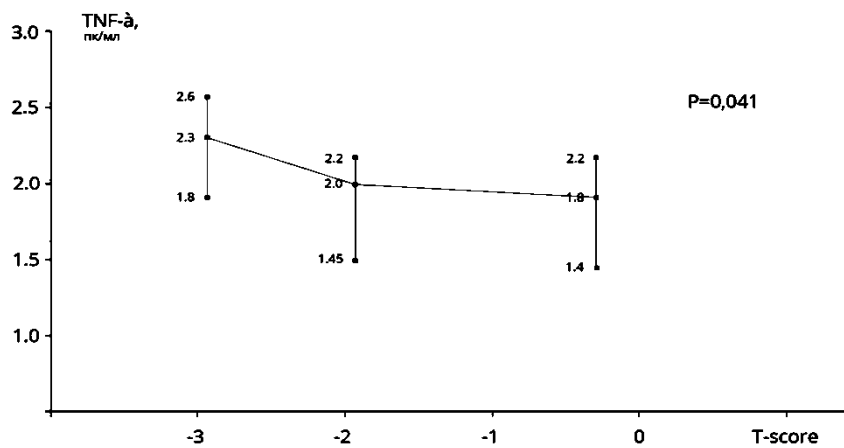
TNF- α также является важнейшим провоспалительным цитокином, который сравнительно быстро и активно продуцируется моноцитами/макрофагами. Его вырабатывают также тучные, эндотелиальные и иммунопоэтические клетки, фибробласты, активированные Т-лимфоциты [210].



A



Б



В

Рисунок 8 – Уровни интерлейкина-1 β (А), интерлейкина-6 (Б) и фактора некроза опухолей-альфа (В) в десневой жидкости пародонтальных карманов в зависимости от минеральной плотности кости.

К TNF- α выделено 2 типа рецепторов, которые экспрессируются большинством клеток в организме. Помимо воспалительной и иммунопатологических реакций, цитотоксического действия TNF участвует в регуляции множества других процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, гибель различных клеток.

После связывания с рецептором TNF- α включает внутриклеточные сигналы пути, приводящие к активации митогенактивируемых протеинкиназ, транскрипционные факторы, которые регулируют экспрессию медиаторов воспаления [207]. TNF- α индуцирует поляризацию M1-фенотипа макрофагов,

вырабатывающих воспалительные цитокины, активные формы кислорода и другие антимикробные молекулы [308; 284]. Действие TNF- α и IL-1 β на различные клетки *in vitro* и *in vivo* часто не различимы. Нередко при этом отмечается синергизм их действия [207].

Таким образом, результаты наших исследований не противоречат данным литературы, свидетельствующих о том, что при патологии пародонта в его тканях продуцируется избыточное количество провоспалительных цитокинов [281; 237]. При этом особое внимание авторов привлекли TNF- α и IL-1 β [232; 272], преимущественно ответственные, по их мнению, за резорбцию мягких и твёрдых структур пародонта.

Повышение уровней IL-1 β и TNF- α в зубодесневой и ротовой жидкостях пациентов с ХГП напрямую коррелирует с тяжестью поражения [36; 332; 286; 334]. Вместе с тем, и IL-1 β и TNF- α вовлечены в процессы деструкции костной ткани, активируя функцию остеокластов и подавляя активность остеобластов [273]. Показано, что IL-1 стимулирует остеокластогенез и резорбцию костной ткани в основном посредством индукции RANKL рецептора – активатора NF-kB.

Исследования с созданием трансгенных мышей, стабильно экспрессирующих повышенные концентрации мышинового TNF ^{Δ ARE} и человеческого TNF (hTNF-Tg), способствовали пониманию негативного его влияния на метаболизм костной ткани [207]. Раннее эрозивное разрушение костной ткани при ревматоидном артрите, сопровождающееся повышенной продукцией TNF- α , обусловлено повышенной активностью остеокластов [337]. Развитие и функции остеокластов регулируется макрофагальным колониестимулирующим фактором (M-CSF) и рецептором-активатором NF-kB лиганда (RANKL). RANKL и TNF относятся к одному и тому же суперсемейству и их сигнальные пути во многом схожи [210]. В результате TNF увеличивает количество предшественников остеокластов в кровотоке и повышает экспрессию RANKL на клетках стромы [375]. Продemonстрирована также противоположная роль для TNF-рецепторов в регуляции остеокластогенеза: TNF-R1 необходимы для развития остеокластов и их активности в моделях постменопаузального и воспалительного остеопороза, а

TNF-R2 подавляет дифференцировку и функции остеокластов, также как и воспаление. TNF, хотя и с меньшей эффективностью способен вызывать остеокластогенез независимо от RANKL [364]. В то же время TNF не является физиологическим регулятором остеокластогенеза, но играет важную роль при разрушении костной ткани при патологии.

Таким образом, результаты исследований некоторых биохимических показателей жидкостей ротовой полости свидетельствуют о наличии определённой взаимосвязи изменений, наблюдаемых при ХГП, и состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов с частичной адентией. При снижении МПКТ у пациентов существенных изменений в содержании в ротовой жидкости Ca, Mg и P не выявляется, однако некоторое снижение концентрации Ca и повышение Mg приводит к достоверному снижению соотношения Ca/Mg. Наблюдается повышение содержания в смешанной слюне общего белка. При резко сниженной МПК выявляются изменения в системе ПОЛ–антиоксидантная защита, проявляющиеся в увеличении уровня ТБК-активных продуктов, снижении активности ГПО и СОД.

У пациентов с ХГП в десневой жидкости обнаруживается резкое увеличение провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Динамика повышения уровня этих цитокинов отрицательно коррелирует со снижением МПКТ осевого скелета. Эти результаты подтверждает данные ряда авторов, свидетельствующих о наличии причинно-следственных связей развития ХГП и остеопенического синдрома [63; 155; 12; 54].

Принимая во внимание результаты этих исследований и литературные данные о возможном единстве системных механизмов патогенеза при сочетании остеопении и остеопороза с генерализованным хроническим пародонтитом было проведено определение корреляционных связей между маркерами ремоделирования костной ткани, тканевыми регуляторами остеокластогенеза и остеобластогенеза с некоторыми биохимическими показателями ротовой жидкости и цитокинами жидкости пародонтальных карманов (Таблица 10, 11).

Таблица 10 – Ранговая корреляция (коэффициент Спирмена, r_s) содержания в плазме крови маркеров состояния костной ткани с биохимическими показателями ротовой жидкости у пациентов с ХГП средней степени тяжести, $n=42$

Показатели	β -СТХ	КЩФ	sRANKL	OPG	Склеростин
Са	-0,51 $P<0,002$	0,16	-0,43 $p<0,01$	-0,09	-0,33 $p<0,05$
Р	-0,14	0,15	-0,18	-0,17	-0,14
Mg	-0,15	0,13	-0,16	-0,24	-0,25
Белок	0,09	-0,14	0,23	0,19	0,18
ТБК- ап	0,44 $p<0,01$	-0,16	0,45 $p<0,005$	0,13	0,34 $p<0,05$
СОД	-0,34 $p<0,05$	0,19	-0,35 $p<0,05$	-0,16	0,23
ГПО	-0,36 $p<0,05$	0,14	-0,46 $p<0,005$	-0,12	0,25
Каталаза	0,23	0,13	0,27	-0,2	0,31

Из приведенных в таблице 11 данных следует, что имеется статически значимая обратная корреляция содержания кальция и прямая взаимосвязь содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов ТБК-ап с уровнями С-концевых телопептидов коллагена типа I, маркера, отражающего интенсивность деструкции кости, с sRANKL, характеризующим выраженность остеокластогенеза и функциональной активности остеокластов, со склеростином, являющимся тканевым ингибитором процессов остеобластогенеза, вырабатываемым остеокластами. Наблюдается также обратная корреляционная взаимосвязь активных маркеров состояния костной ткани с уровнем цитокинов в жидкости пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести антиоксидантных ферментов первой (СОД) и второй (ГПО) защиты с показателями интенсивности процессов остеокластогенеза sRANKL ($r_s = -0,35$; $p<0,05$; $r_s = -0,46$; $p=0,005$) и костной резорбции - β -СТХ ($r_s = -0,34$; $p<0,05$ и $r_s = -0,36$; $p<0,05$).

Таблица 11 – Ранговая корреляция (r_s) содержания в плазме крови маркеров состояния костной ткани с уровнем цитокинов в жидкости пародонтальных карманов у пациентов с ХГП средней степени тяжести, $n=42$

Показатели	β -CTX	КЩФ	sRANKL	OPG	Склеростин
IL-1 β	0,42 $p<0,02$	-0,22	0,48 $p<0,05$	0,13	0,37 $p<0,05$
IL-6	0,33 $p<0,05$	-0,25	0,42 $p<0,05$	0,21	0,30
TNF- α	0,51 $p<0,002$	-0,14	0,56 $p<0,05$	0,11	0,33 $P=0,05$

При анализе взаимосвязей показателей состояния костной ткани в плазме крови и уровнем противовоспалительных цитокинов в жидкости пародонтальных карманов было установлено, что имеется прямая достоверная корреляционная связь между изучаемыми цитокинами (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) с показателями интенсивности деградации кости (β -CTX) и остеокластогенеза (sRANKL). Что же касается уровня склеростина, то была выявлена статистически значимая положительная корреляция только с IL-1 β и TNF- α (Таблица 11).

Таким образом, результаты проведенного анализа позволяют прийти к заключению о наличии при хроническом генерализованном пародонтите взаимовлияния локальных изменений состава смешанной слюны и десневой жидкости в ротовой полости и смещении метаболических процессов в костной ткани, затрагивающих не только зубочелюстную систему, но и осевой скелет. Нарушения метаболизма костной ткани связаны с изменениями баланса ремоделирования, с превалированием процессов резорбции над костеобразованием, а также усилением остеокластогенеза над остеобластогенезом. Важнейшим компонентом взаимосвязи локальных и системных изменений в ротовой полости и костной ткани у пациентов с ХГП является наличие воспалительного процесса, сопровождающегося нарушениями сбалансированности прооксидантно-антиоксидантной системы и локальной неспецифической защиты. Об этом свидетельствует корреляционная зависимость показателей состояния костной ткани (МПК, β -CTX, sRANKL, склеростин) с одной

стороны и показателей прооксидантной (ТБК-активные продукты), антиоксидантной (СОД, ГПО, каталаза) и цитокиновой системы, с другой, в ротовой полости.

В этой связи возникает вопрос, возможно ли прогнозировать улучшение эффективности остеоинтеграции при дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом путем включения в комплекс общепринятых стандартных лечебных мероприятий средств, повышающих уровень минеральной плотности кости и оказывающих регулирующее влияние на процессы ремоделирования костной ткани на системном уровне.

3.3 Эффективность применения нанодисперсной механоактивированной формы кальция глюконата при дентальной имплантации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Эффективность остеоинтеграции при дентальной имплантации тесно связана с состоянием костной ткани как лицевого, так и периферического скелета. Оценка минеральной плотности костной ткани челюстей позволяет в значительной степени решить задачу планирования лечения и прогноза развития возможных осложнений. При этом ряд авторов [21; 164] предлагают годовой период для диагностического наблюдения за пациентами с патологией пародонта, имеющих снижение костной плотности. Важное значение для увеличения эффективности остеоинтеграции у этих больных приобретает коррекция минеральной плотности костной ткани.

112732220371180, 128 На этапе исследования после определения МПКТ для оценки эффективности применения механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата при дентальной имплантации была выделена группа пациентов из 89 человек с ХГП средней степени тяжести и со сниженными показателями МПКТ (T-score от -1,1 до -2,5 SD), которые, в свою очередь, были разделены на 2 репрезентативные группы: сравнения и основную. Группу сравнения составили 44 пациента (20 мужчин и 24 женщин) с традиционным протоколом введения, основную группу – 45 пациентов (20 мужчин и 25 женщин),

которым кроме традиционного протокола введения использовали внутрь и местно механоактивированную нанодисперсную форму кальция глюконата. Нанодисперсная форма глюконата кальция получена согласно патенту RU $\text{\#}$ 2373185 (Г.Н. Коньгин и др., 2009), имеет сертификат государственной регистрации $\text{\#}$ 77.9223.3Y8864.10.08 от 15.10.2008г. Использовалась в виде капсул «Бионакт» (ТУ 10.89.19-002-43089482-2016; СГРН $\text{\#}$ RU 77.99.88.003,Е 002094.03.16) внутрь по 4 капсулы 2 раза в день в течение 2-х недель перед дентальной имплантацией зубов и 3-х месяцев с месячными перерывами между приемами, а также в виде стоматологического карандаша согласно патенту RU $\text{\#}$ 2533264 (Ф.Х. Камилов и др., 2014). Стоматологический карандаш использовали в течение недели до и 1 месяц после дентальной имплантации ежедневно 3 раза в день (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Использование стоматологического карандаша.

Пациенты группы сравнения в течение 3-х месяцев после имплантации получали Кальций Никомед Д₃.

3.3.1. Влияние на стоматологический статус пациентов

Дентальная имплантация зубов проведена в 2-х группах пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (рис.10,11,12) средней степени тяжести.



Рисунок 10 - Пациент с ХГП средней степени тяжести с отсутствием зуба перед
дентальной имплантацией 4.6.



Рисунок 11 - ОПТГ пациента с ХГП средней степени тяжести перед
дентальной имплантацией зуба 4.6



Рисунок 12 - ОПТГ пациента с ХГП средней степени тяжести после дентальной имплантации зуба 4.6

При клиническом обследовании 89 пациентов с ХГП средней степени тяжести после дентальной имплантации через 1 месяц жалоб на общее состояние и на дискомфорт в полости рта не выявлено. При осмотре пациентов отмечен нормальный цвет десны и всей слизистой оболочки рта. Индекс гигиены (ОHI-S) – удовлетворительный в пределах $0,97 \pm 0,03$ в I группе, $0,99 \pm 0,04$ во второй ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев в группе сравнения с традиционным протоколом ведения при наличии ортопедических конструкций на имплантатах индекс гигиены (ОHI-S) составил $1,03 \pm 0,21$. В этой же группе выявлен периимплантит у 12 (27,27%) из 44 пациентов. Жалобы были на неприятные ощущения в десне в области имплантатов, запах изо рта, кровоточивость в области имплантатов при чистке зубов. При осмотре пациентов в области 15 имплантатов выявлена гиперемия. При пальпации отмечена нестабильность имплантатов, глубина пародонтальных карманов 3,1-4,8 мм. Рентгенологически – незначительная потеря костной ткани по горизонтали у шеек имплантатов. У 32 пациентов этой группы изменений в области имплантатов не выявлено.

В группе сравнения через 12 месяцев гигиеническое состояние полости рта (ОHI-S) составило в I группе $1,09 \pm 0,08$. Жалобы были у 12 (27,27%) пациентов на нестабильность имплантатов при пальпации, гиперемии вокруг шеек супраструктур, болезненности в области имплантатов не было. При осмотре

глубина карманов вокруг имплантатов составила 4,8-5,1 мм (Таблица 1). Горизонтальная перкуссия болезненна. На прицельной рентгенограмме в области указанных имплантатов значительные потери костной ткани по горизонтали и вертикали (Таблица 12).

Таблица 12 - Состояние окружающих имплантатов тканей в группе сравнения (n=44)

Показатели состояния полости рта	Через 6 месяцев пациентов/имплантатов	Через 12 месяцев
Жалобы на болезненность в области имплантатов	12 пациентов (27,27%)/15 имплантатов	Усилилась у 12 пациентов
Запах изо рта	Имеется	В меньшей степени
Кровоточивость при зондировании	12/15	В области 12/15 имплантатов
Гиперемия десны у имплантатов	12/15	На маргинальной части десны у 15 имплантатов
Глубина карманов	4-4,8 мм	4,8-5,7 мм
Нестабильность имплантатов	Незначительная у 15 имплантатов	Значительная у 8 имплантатов

Таблица 13 - Влияние механоактивированной аморфной формы кальция глюконата на процессы реинтеграции при дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в группе сравнения (n=44) и основной группе (n=45)

Показатели осложнений	6 месяцев		12 месяцев	
	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа
Количество периимплантитов Пациентов/имплантатов	12/15	2/3	8/10	-
Глубина карманов	3,4-4,8 мм	3,4 мм	4,8-5,7 мм	3,1-3,3 мм
Нестабильность имплантатов	15 /у 12 пациентов	3/у 2 пациентов	10/у 8 пациентов	-

В основной группе через 6 месяцев у 2 пациентов из 45 (3 имплантата) выявлен периимплантит. Клиническая и рентгенологическая картина аналогична периимплантиту в группе сравнения. Глубина карманов составила 3,4 – 3,5 мм. Проведено противовоспалительное лечение в обеих группах.

Через 12 месяцев в основной группе жалоб пациенты не предъявляли. При обследовании отсутствовала гиперемия вокруг шеек супраструктур, пальпация безболезненна, выявлена незначительная нестабильность имплантатов. У 2-х пациентов (3 имплантата) на прицельных рентгенограммах умеренная потеря кости по горизонтали и минимальная по вертикали (глубина карманов 3,1-3,3 мм) (Таблица 13).

Объективные данные клинических показателей процессов реинтеграции в период наблюдения доказали преимущество использования современного малоинвазивного метода усиления процессов остеоинтеграции при проведении дентальной имплантации.

Сравнение традиционной методики дентальной имплантации с предложенным алгоритмом использования в протоколе ведения разработанной методики применения механоактивированной формы кальция глюконата позволяет сделать вывод о клиническом благополучии в процессе дентальной имплантации у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

В группе сравнения жалобы были у 8 пациентов на нестабильность 10 имплантатов при пальпации, гиперемия вокруг шейки супраструктур, болезненности в области имплантатов не было. При осмотре глубина карманов вокруг имплантатов составила 4,8-5,1 мм. Горизонтальная перкуссия слегка болезненна. На прицельной рентгенограмме в области указанных имплантатов значительные потери костной ткани по горизонтали и вертикали.

В основной группе жалоб пациенты не предъявляли. При обследовании отсутствовала гиперемия вокруг шеек супраструктур, пальпация безболезненна, не выявлено нестабильности имплантатов. На прицельных рентгенограммах умеренная потеря кости по горизонтали и минимальная по вертикали.

Объективные данные клинических показателей процессов реинтеграции в период наблюдения доказали преимущество использования современного малоинвазивного метода усиления процессов остеоинтергации при проведении дентальной имплантации.

Сравнение традиционной методики дентальной имплантации с предложенным алгоритмом использования в протоколе ведения

3.3.2 Влияние на минеральную плотность костной ткани показателей фосфорно-кальциевого и костного обменов

Изучение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника показало (Таблица 14, Рисунок 13), что через 6 месяцев в основной группе наметилась достоверная тенденция к повышению ($P=0,051$). В группе сравнения существенных изменений МПКТ к этому сроку наблюдения не обнаружилось. Различий между сравниваемыми группами также не выявилось ($P=0,104$). Через 12 месяцев после имплантации в основной группе повышение МПКТ продолжалось и достигало статистически значимого различия ($P=0,038$), в то время как в группе сравнения уровень минеральной плотности кости остался практически неизменённой. Как следствие, различия МПКТ между основной и группой сравнения стали статистически достоверными ($P<0,029$).

Таблица 14 – Минеральная плотность костной ткани (Т-индекс) у пациентов с ХГП в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Ме [Q_1 ; Q_3]

Группа пациентов	N	До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Сравнения	-0,2	-1,9 [-1,6; -2,0]	-1,77 [-1,61; -2,11]	-1,8 [-1,72; -2,14]
Основная	[1,4; -0,6].	-2,0 [-1,62; -2,3]	-1,42 [-1,26; -1,84] $P=0,051$	-1,36 [-0,78; -1,74] $P=0,038$; $P_1=0,029$

Примечание: в данной и последующих таблицах Р- различия до и после лечения, P_1 -между основной группой и группой сравнения. В таблицах представлены только значения $P<0,05$

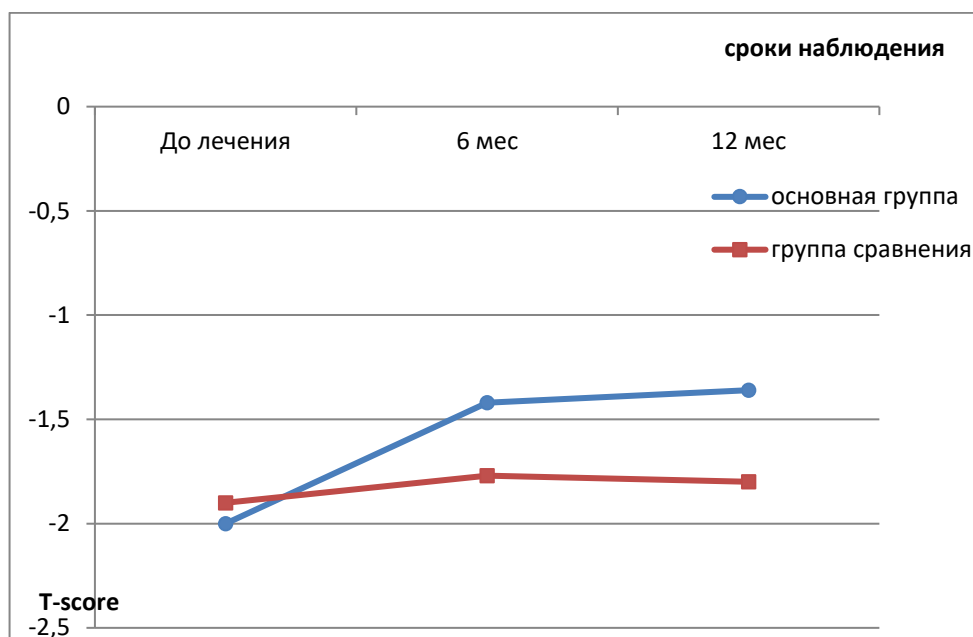


Рисунок 13 - Динамика показателя минеральной плотности позвонков поясничного отдела позвоночника у пациентов основной группы и группы сравнения при дентальной имплантации

Таким образом, применение у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом со сниженной МПК в процессе подготовки и после проведения дентальной имплантации механаактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата в виде стоматологического карандаша и при приёме внутрь позволяет эффективно повысить минеральную плотность костной ткани.

Результаты изучения содержания в плазме крови у данных пациентов кальция, магния и фосфора также выявили определенные сдвиги (Таблица 15). В основной группе у пациентов, получавших нанодисперсную форму глюконата кальция, через 6 и 12 месяцев после имплантации в плазме крови наблюдалось более высокое содержание общего кальция и фосфатов, чем до имплантации и относительно группы сравнения. Статистически значимое повышение выявилось и при расчете соотношения в ротовой жидкости Ca/Mg. В основной группе через 12 месяцев после имплантации оно повысилось до значений у здоровых лиц 2,54[2,3-2,72] в то время как в основной группе составило лишь 2,33 [2,12-2,53] ($p=0,0436$)

Таблица 15 – Показатели минерального обмена в плазме крови у пациентов с ХГП в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Ме [Q₁; Q₃]

Показатели, ммоль/ л	N	Группа пациентов	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Са общий	2,15 [2,08-2,22]	Сравнения , n=20	2,04 [1,96-2,16]	2,12 [1,96-2,14]	2,05 [1,93-2,14]
		Основная, n=22	2,03 [1,98-2,11]	2,18 [2,01-2,31] P=0,044 P ₁ =0,051	2,19 [2,10-2,27] P=0,019 P ₁ =0,042
P	1,22 [1,07-1,32]	Сравнения , n=20	0,84 [0,8-0,93]	0,84 [0,76-0,95]	0,88 [0,74-0,94]
		Основная, n=22	0,83 [0,76-1,13]	1,06 [0,88-1,23] P=0,031 P ₁ =0,038	1,03 [0,93-1,24] P=0,050 P ₁ =0,033
Mg	0,83 [0,75-0,94]	Сравнения , n=20	0,91 [0,8-1,06]	0,9 [0,72-0,96]	0,96 [0,82-1,05]
		Основная, n=22	0,9 [0,77-0,98]	0,88 [0,76-0,94]	0,86 [0,76-0,93]
Ca/Mg	2,57±0,19	Сравнения , n=20	2,24 [2,07-2,42]	2,36 [2,11-2,60]	2,33 [2,12-2,53]
		Основная, n=22	2,25 [2,04-2,41]	2,47 [2,26-0,94] P=0,044	2,54 [2,30-2,72] P=0,031 P ₁ =0,0046

В целом результаты определения Са, Mg и P характеризуют более выраженное улучшение минерального обмена у пациентов основной группы, что несомненно должно благоприятно сказаться на метаболизме костной ткани.

Об этом свидетельствуют и результаты изучения маркёров костного ремоделирования (Таблица 16, Рисунок 14). У пациентов группы сравнения уровень показателя деградации костного коллагена – С-концевых телопептидов коллагена I типа на протяжении всего срока наблюдения оставался без существенных изменений более высоким, чем у пациентов группы контроля (1,85[1,54-1,96] нг/мл).

Таблица 16 – Содержание в плазме крови больных с ХГП маркёров костного ремоделирования в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Me [Q1-Q3]

Показатели	N	Группы пациентов	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
β -СТХ, нг/мл	1,85 [1,34-1,96]	Сравнения, n=20	2,68 [2,4-3,04]	2,56 [2,41-3,01]	2,55 [2,43-3,02]
		Основная, n=22	2,78 [2,49-3,08]	2,16 [2,03-2,34] P=0,0003	2,04 [1,88-2,38] P<0,0001 P1=0,0004
КЩФ, Е/л	22,0 [7,3-24,4]	Сравнения, n=20	21,1 [18,1-25,2]	22,4 [18,1-24,8]	20,7 [17,9-24,3]
		Основная, n=22	20,8 [18,6-22,9]	24,4 [22,7-26,0] P=0,0065	24,5 [22,9-26,9] P=0,0011 P1=0,0010

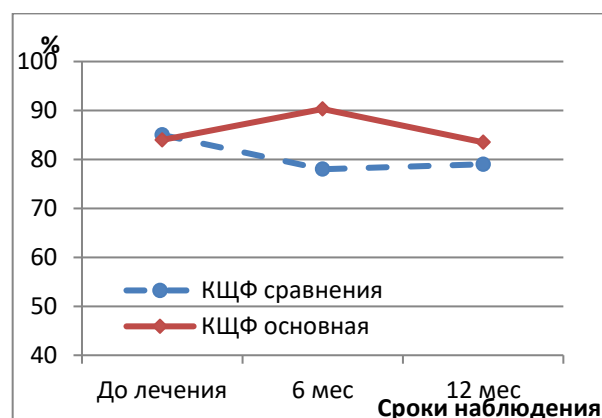
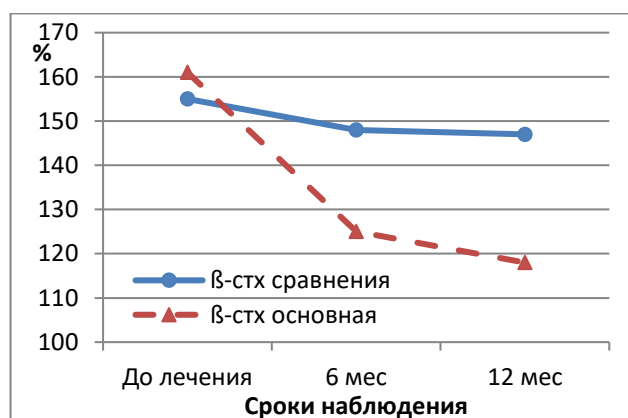


Рисунок 14 – Динамика уровней С-концевых телопептидов коллагена типа I и активности костной щелочной фосфатазы в плазме крови пациентов с ХГП до и после имплантации (в % к контролю).

У больных основной группы, получавших нанодисперсную механаактивированную форму кальция глюконата, наблюдалось снижение

содержания β -СТХ, характеризуя статистически значимое ингибирование катаболизма основного белка внеклеточного матрикса костной ткани и процессов резорбции в целом. В то же время концентрация показателя новообразования кости – костного изофермента щелочной фосфатазы у больных основной группы через 6 и 12 месяцев после имплантации на фоне приема механоактивированной формы кальция глюконата поднималась до уровня контрольной группы (24,8[20,2-28,3] Е/л). В группе сравнения активность КЩФ после имплантации не претерпела изменений, оставалась несколько сниженной. В целом результаты изучения маркёров ремоделирования костной ткани позволяют высказать предположение о том, что у пациентов с ХГП средней тяжести со сниженной минеральной плотностью костной ткани использование нанодисперсной механоактивированной формы кальция глюконата способствует нормализации костного метаболизма, снижая процессы резорбции на фоне относительной стабильности интенсивности костеобразования.

На влияние использования нанодисперсной формы глюконата кальция на метаболизм костной ткани указывают и данные, полученные при определении содержания компонентов цитокиновой системы, играющей ведущую роль в механизмах контроля ремоделирования костной ткани RANKL-RANK-OPG (Таблица 17). Содержание растворимой формы лиганда рецептора - активатора ядерного фактора каппа би (sRANKL) у лиц контрольной группы составило 0,139[0,13-0,157] пмоль/л, уровень остеопротегерина – растворимого (ложного) рецептора для RANKL, угнетающего формирование остеокластов и резорбцию костной ткани – 3,88[3,11-4,12] пмоль/л, а склеростина - тормозного регулятора остеобластогенеза - 225[204-246] пмоль/л.

Таблица 17 – Содержание некоторых цитокинов, участвующих в регуляции остеокластогенеза и остеобластогенеза, в плазме крови пациентов с ХГП средней степени тяжести со сниженной костной прочностью в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Ме [Q1-Q3]

Показатели	Группа пациентов	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
sRANKL, пмоль/л	Сравнения, n=20	0,218 [0,192-0,236]	0,201 [0,192-0,245]	0,205 [0,200-0,251]
	Основная, n=22	0,213 [0,193-0,231]	0,174 [0,157-0,185] P=0,0004	0,170 [0,155-0,178] P<0,0001 P ₁ =0,0008
	Контрольная группа	0,14 [0,11-0,169]		
OPG, пмоль/л	Сравнения, n=20	4,67 [2,97-5,18]	4,26 [3,76-4,92]	4,55 [3,71-5,10]
	Основная, n=22	4,21 [3,26-4,84]	4,01 [3,25-4,37]	4,32 [3,43-4,66]
	Контрольная группа	3,73 [2,14-4,88]		
Склеростин, пмоль/л	Сравнения, n=20	284 [255-312]	280 [264-304]	282 [274-314]
	Основная, n=22	289 [269-315]	252 [204-301] P=0,0063 P ₁ =0,0234	258 [209-289] P=0,0388 P ₁ =0,0013
	Контрольная группа	218 [196-274]		

Содержание остеопротегерина у пациентов основной группы и группы сравнения существенных изменений не претерпевало и статистически значимо не отличалось от контрольного значения. Концентрация sRANKL в плазме крови больных группы сравнения и после имплантации сохранялась на высоком уровне (Рисунок 15).

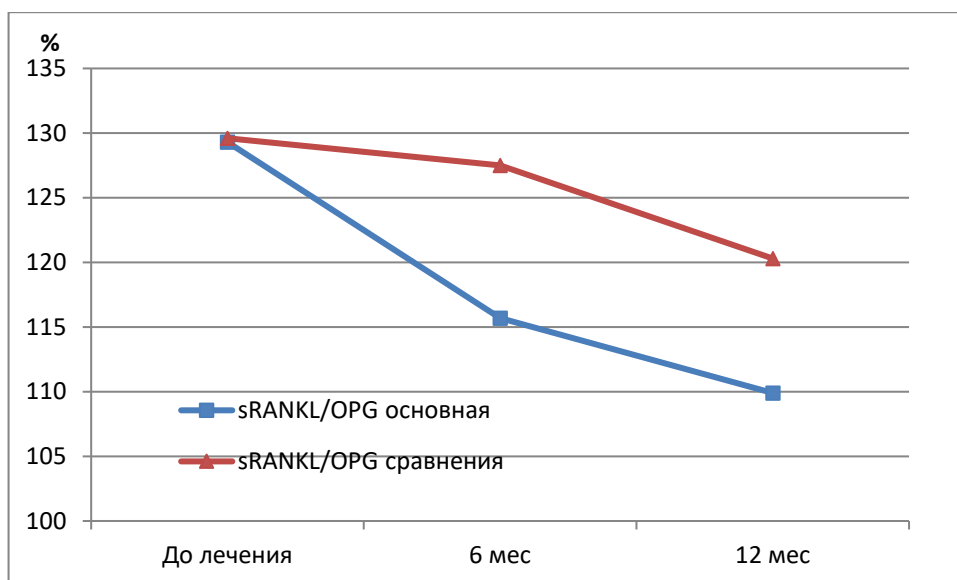


Рисунок 15 – Динамика соотношения sRANKL/OPG у пациентов основной группы и группы сравнения (в % к контролю, принятому за 100%).

У пациентов, получавших нанодисперсную форму кальция глюконата, наблюдалось снижение содержания sRANKL, достигающее к 12 месяцу наблюдения статистически значимого по сравнению с таковым до имплантации и по сравнению с группой сравнения. Аналогичная динамика изменений была установлена и при изучении содержания склеростина.

Следовательно, включение в лечение нанодисперсной механоактивированной формы глюконата кальция пациентов с ХГП средней степени тяжести со сниженной минеральной плотностью костной ткани в процессе подготовки и после дентальной имплантации способствовало снижению продукции sRANKL-стимулятора транскрипции генов, формирующих процессы остеокластогенеза, и склеростина, являющегося ингибитором Wnt/ β -катенин-сигнального пути инициации остеобластогенеза.

Содержание OPG при этом имеет меньшую динамику изменений, что отражается на снижении соотношения лиганда и ложного рецептора RANKL-sRANKL/OPG (Таблица 18, Рисунок 16).

Таблица 18 – Соотношение sRANKL/OPG в плазме крови у пациентов с ХГП средней степени тяжести со сниженной МПК в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Ме [Q1-Q3]

Группа пациентов	N	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Сравнения, n=20	0,0375 [0,0306	0,0485 [0,0361-0,0805]	0,0478 [0,0477-0,0639]	0,0451 [0,0407-0,0590]
Основная, n=22	- 0,0461]	0,0485 [0,0391-0,065]	0,0434 [0,039-0,053] P=0,0199	0,0412 [0,0357-0,0494] P=0,0057

Примечание: P-различие между группами

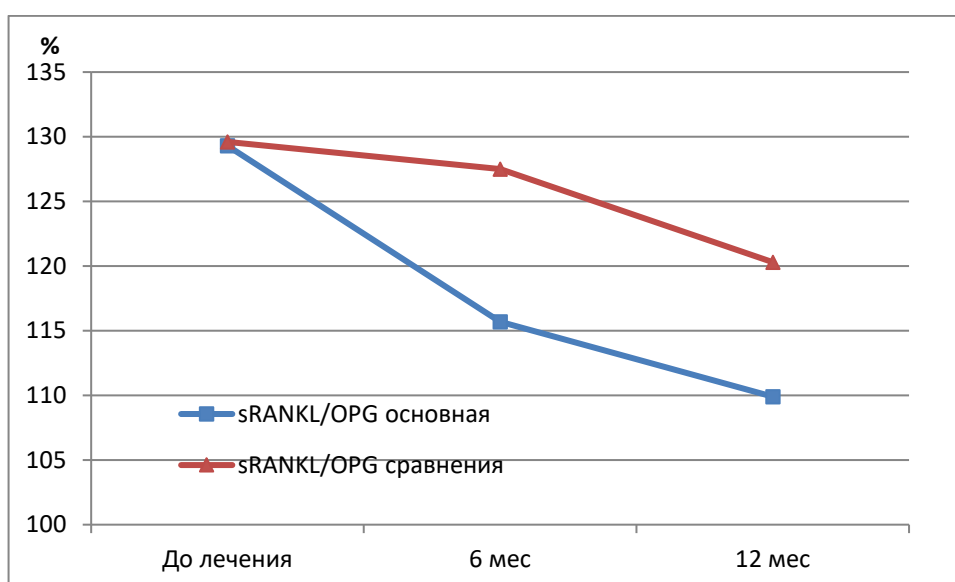


Рисунок 16 – Динамика соотношения sRANKL/OPG у пациентов основной группы и группы сравнения (в % к контролю, принятому за 100%).

Таким образом, использование в комплексе лечебных мероприятий в подготовительном периоде и после проведения дентальной имплантации механоактивированной нанодисперсной формы глюконата кальция местно в виде стоматологического карандаша и при приёме внутрь позволяет у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом со сниженной костной прочностью эффективно повысить минеральную плотность костной ткани, способствует

улучшению фосфорно-кальциевого обмена, снижению процессов остеокластогенеза и резорбции.

3.3.3 Характеристика биохимических показателей ротовой и десневой жидкостей

Биохимические показатели ротовой жидкости изменчивы и зависят как от общего состояния организма, так и от процессов, протекающих местно, и скорости саливации слюны. Успешность имплантации зависит от целого ряда факторов местного и общего характера [3; 42; 159].

В таблице 19 представлены результаты изучения ряда биохимических показателей ротовой жидкости. Как видно, содержание кальция, магния, фосфатов и белка в смешанной слюне пациентов с ХГП средней степени тяжести в изучаемых группах не отличалось до и после операции дентальной имплантации. Интересно подчеркнуть при этом то обстоятельство, что уровень Са и Р у больных ХГП и в основной группе, и в группе сравнения также не подвергались существенным изменениям относительно таковых у лиц контрольной группы. Содержание Са в смешанной слюне в группе контроля составляло 2,01[1,76-2,06] ммоль/л, а фосфора - 3,07[2,72-4,02] ммоль/л. Концентрация Mg и белка в слюне пациентов с ХГП была статистически значимо выше по сравнению с контролем во все сроки исследования. Содержание магния в группе контроля составляло 0,70[0,64-0,75] ммоль/л белка и 1,88 [1.24-2.66] г/л.

Таблица 19 – Уровень некоторых биохимических показателей ротовой жидкости у пациентов с ХГП средней степени тяжести в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Me [Q1-Q3]

Показатели	Группа пациентов	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Са, ммоль/л	Сравнения, n=20	2,01 [1,61-2,43]	2,02 [1,69-2,42]	2,04 [1,78-2,30]
	Основная, n=22	2,04 [1,74-2,26]	2,02 [1,82-2,53]	2,07 [1,90-2,49]
	Контрольная	2,24 [1,85-2,87]		
Mg, ммоль/л	Сравнения, n=20	0,77	0,77	0,79

Р, ммоль/л		[0,67-0,83]	[0,7-0,83]	[0,74-0,85]
	Основная, n=22	0,79 [0,71-0,83]	0,78 [0,73-0,86]	0,76 [0,72-0,85]
	Контрольная	0,69 [0,66-0,78]		
	Сравнения, n=20	3,13 [3,08-3,45]	3,27 [3,14-3,87]	3,20 [3,07-3,58]
Белок, г/л	Основная, n=22	3,16 [3,03-3,52]	3,25 [3,03-3,74]	3,29 [3,06-3,66]
	Контрольная	3,24 [2,84-4,74]		
	Сравнения, n=20	2,73 [2,31-3,04]	2,76 [2,46-3,01]	2,79 [2,43-3,04]
	Основная, n=22	2,78 [2,58-2,99]	2,64 [2,47-2,86]	2,49 [2,34-2,75]
Контрольная		1,84 [1,50-2,54]		
ТБК-ап, мкмоль/л	Сравнения, n=20	0,33 [0,21-0,39]	0,29 [0,22-0,32]	0,28 [0,22-0,30]
	Основная, n=22	0,34 [0,28-0,39]	0,23 [0,20-0,31] P=0,042	0,19 [0,16-0,24] P=0,0018 P ₁ =0,0024
	Контрольная	0,18 [0,14-0,21]		

Примечание: в данной и последующих таблицах Р-различия до и после имплантации, Р₁-различия между группами. Представлены значения P<0,05.

Как известно, уровень веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап), является маркёром интенсивности процессов свободно-радикального окисления липидов. Содержание ТБК-ап в смешанной слюне здоровых лиц контрольной группы составило 0,17[0,14-0,21] мкмоль/л, а у пациентов обеих групп с ХГП оно было статистически значимо повышено как до дентальной имплантации, так и после его проведения, хотя после проведенного лечения снижалось. Лишь в основной группе, получавших комплексное лечение с применением нанодисперсной формы кальция глюконата, это снижение к концу наблюдений достигало статистически значимой величины как в сравнении с группой сравнения, так и уровнем ТБК-ап до проведения операции. С чем связан эффект снижения интенсивности течения свободно-радикального окисления в полости рта после

дентальной имплантации остаётся не до конца ясным. Или это является следствием уменьшения действия прооксидантных факторов воспалительного характера, или результатом мобилизации в процессе проведенных лечебных мероприятий факторов физиологической антиокислительной защиты?

Изучение активности основных ферментов антиоксидантной защиты в ротовой жидкости у пациентов обеих групп пациентов с ХГП не позволило выявить существенных различий в динамике их изменений (Таблица 20).

Таблица 20 — Активность ферментов антиоксидантной защиты в ротовой жидкости у пациентов с ХГП средней степени тяжести в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Ме [Q1-Q3]

Показатели	Группы пациентов	До имплантации	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
СОД, Ед/мг белка	Сравнения, n=20	29,9 [23,7-32,2]	40,5 [39,5-52,2] P=0,008	41,5 [41,9-50,5] P=0,013
	Основная, n=22	30,9 [24,4-34,5]	50,3 [39,6-59,6] P<0,001 P ₁ =0,036	41,5 [48,6-59,1] P<0,001 P ₁ =0,031
	Контрольная	49,1 [46,8-62,6]		
ГПО, Е/мг белка	Сравнения, n=20	0,26 [0,2-0,35]	0,30 [0,26-0,40]	0,30 [0,27-0,44]
	Основная, n=22	0,27 [0,21-0,31]	0,36 [0,28-0,40] P=0,003	0,38 [0,35-0,45] P<0,001
	Контрольная	0,36 [0,25-0,42]		
Каталаза, мкмоль/мин мг белка	Сравнения, n=20	13,1 [11,6-14,2]	13,5 [12,3-14,7]	14,0 [12,2-14,8]
	Основная, n=22	12,8 [11,4-13,8]	13,1 [12,0-14,7]	13,2 [12,1-13,7]
	Контрольная	13,2 [12,4-14,0]		

Примечание: P-различия до и после дентальной имплантации.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) была до дентальной имплантации статистически значимо снижена, а после

проведенного лечения в основной группе повышалась до показателей у лиц контрольной группы: активность СОД-49,1[38,9-59,3] Ед/мг белка, ГПО-0,37[0,32-0,42] Е/мг белка. Определение активности каталазы не выявило достоверных изменений до и после дентальной имплантации. Таким образом, процесс подготовки и дентальная имплантация с предложенным протоколом введения пациентов приводит к нормализации активности в ротовой жидкости супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, сниженной у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Важным показателем выраженности течения воспалительно-деструктивного процесса при ХГП являются провоспалительные цитокины. По мнению ряда авторов [36; 334; 286], содержание интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли-альфа в зубодесневой жидкости или слюне имеет прямую корреляцию с тяжестью течения ХГП. Более того, эти провоспалительные цитокины стимулируют процессы остеокластогенеза и резорбции костной ткани в основном путем индукции рецептора-активатора NF- β в предшественниках остеокластов и остеобластов [207; 364; 273].

Результаты исследования у пациентов содержания некоторых провоспалительных цитокинов в содержимом зубодесневой борозды и пародонтальных карманов до дентальной имплантации, а также в жидкости десневого желобка и пародонтальных карманов (Таблица 21) показывают, что после дентальной имплантации наблюдается статистически достоверное их снижение. В то же время достоверных различий между основной группой и группой сравнения не определялось.

Таблица 21 — Содержание провоспалительных цитокинов в жидкости зубодесневой борозды и пародонтальных карманов до и после дентальной имплантации у пациентов с ХГП средней степени тяжести в группе сравнения и основной группе до и после дентальной имплантации, Me [Q1-Q3], n=15

Группы пациентов	Цитокины пг/мл	До имплантации		Через 6 месяцев	
		Десневой желобок	Пародон- тальный карман	Десневой желобок	Пародонтальный карман
Сравнения	IL-1 β	4,8 [4,0-5,6]	12,3 [9,6-14,4] P<0,0001	4,5 [4,0-5,3]	4,9 [4,5-5,6] P ₁ <0,0001
	IL-6	0,15 [0,13-0,18]	1,17 [0,18-1,44] P<0,0001	0,15 [0,12-0,17]	0,16 [0,13-0,19] P ₁ <0,0001
	TNF- α	0,86 [0,73-1,04]	2,03 [1,46-2,26] P<0,0001	0,87 [0,74-1,10]	1,13 [0,84-1,26] P ₁ <0,0001
Основная	IL-1 β	4,4 [3,9-5,8]	12,0 [11,2-13,7] P<0,0001	4,6 [4,0-5,6]	4,6 [3,7-5,1] P ₁ <0,0001
	IL-6	0,16 [0,11-0,18]	1,24 [0,93-1,48] P<0,0001	0,14 [0,12-0,16]	0,14 [0,11-0,16] P ₁ <0,0001
	TNF- α	0,90 [0,68-1,06]	1,98 [1,64-2,14] P<0,0001	0,95 [0,77-1,04]	1,03 [0,74-1,18] P ₁ <0,0001

Примечание: Р-различия в жидкости десневого желобка и пародонтального кармана или десневого желобка до и после имплантации, P₁ – до и после дентальной имплантации.

С позиции экспрессии провоспалительных цитокинов в зубодесневой борозде при развитии осложнений воспалительного характера в области дентальных имплантантов [202; 191] представляет интерес анализ индивидуальных колебаний их содержания. Для этого мы провели сопоставление содержания изучаемых цитокинов в жидкости пародонтальных карманов с максимальным их уровнем в десневой жидкости здоровых зубов. У пациентов основной группы и группы сравнения через 6 месяцев после дентальной имплантации максимальное содержание интерлейкина-1 β в жидкости зубодесневой борозды здоровых естественных зубов было 6,2 пг/мл, IL-6 – 0,21 пг/мл, TNF- α – 1,31 пг/мл. Высокое содержание IL-1 β в группе сравнения в содержимом пародонтальных карманов при

периимплантите обнаружилось в 27,8% случаев, интерлейкина-6 – в 13,6%, фактора некроза опухолей-альфа – в 25,0% случаев. В основной группе более высокое содержание цитокинов в содержимом пародонтальных карманов было установлено при изучении IL-1 β в 6,7% случаев и ни одного случая при определении IL-6 и TNF- α .

Таким образом, у 27,8% пациентов с ХГП средней степени тяжести с адентией 1-й степени (отсутствие 1-3 зубов) со сниженной МПК через 6 месяцев после дентальной имплантации при стандартной терапии выявляется увеличение в десневой жидкости в области имплантантов содержания таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , IL-6, TNF- α . Увеличение общего количества цитокинов, их абсолютного и процентного содержания IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , IL-17A и INF- γ было установлено при изучении десневой жидкости из области дентальных имплантантов у больных периимплантитами, а также в содержимом патологических карманов, располагающихся в области отторгнутых имплантантов [202; 191]. Высокие уровни IL-6, IL-18, IL-10 и IL-12 в десневой жидкости, выделенной из области дентальных имплантантов с мукозитами и периимплантитами, влияющих на потерю остеоинтеграции имплантата и костной ткани, отмечают и другие авторы [282]. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов в десневой жидкости в области имплантантов может свидетельствовать о развитии периимплантита и иметь прогностическое значение в отношении успешности остеоинтеграции имплантантов. Резкое снижение и отсутствие увеличения уровня изучаемых цитокинов в области дентальных имплантантов у пациентов основной группы отражает высокую эффективность интеграции имплантантов и костной ткани.

Таким образом, применение в протоколе дентальной имплантации у пациентов с ХГП и низкой МПКТ механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата внутрь и местно в форме стоматологического карандаша способствовало повышению МПКТ, улучшению минерального обмена, баланса фаз остеорезорбции и костеобразования, снижению интенсивности остеокластогенеза, повышению интеграции имплантата с костной тканью. О

положительном эффекте применения нанодисперсной соли кальция при дентальной имплантации по сравнению с традиционным протоколом ведения свидетельствует статистически значимое снижение в плазме крови маркеров активности резорбтивных процессов β -СТХ, повышение уровня маркера образования костной ткани – КЩФ, а также сдвиги в содержании регуляторов остеоклатогенеза – sRANKL и остеопротегерина, приводящие к снижению их соотношения sRANKL/OPG, и снижение уровня ингибитора остеобластогенеза – склеростина, вырабатываемого остеокластами.

Положительное влияние нормализации минерального обмена и костного метаболизма на процессы остеинтеграции отмечают и другие авторы [46; 75; 100]. Нами разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед и после проведения дентальной имплантации (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Алгоритм диагностики и лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом перед и после проведения дентальной имплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной стоматологии являются воспалительные заболевания тканей пародонта, имеющие тенденцию к росту распространенности, хроническому течению и рецидивам, прогрессированию деструкции костей, и приводящие к разрушительным последствиям для зубочелюстной системы. Клиническими наблюдениями установлено частое сочетание ХГП с соматической патологией – сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями пищеварительного тракта, сахарным диабетом. Особое внимание в этом отношении привлекают системные метаболические остеопатии. Остеопоротические изменения скелета достаточно рано затрагивают кости челюсти, усугубляя деструкцию альвеолярной кости и соединительной ткани пародонта. Увеличение тяжести хронического поражения пародонта происходит по мере снижения МПКТ. Терапевтические мероприятия, направленные на улучшение системы регуляции обмена минеральных веществ в костной ткани, благоприятно отражаются на компенсаторном усилении остеогенеза альвеолярной кости, отличающейся высокой пластичностью.

Одним из широко распространенных методов коррекции дефектов зубного ряда, применяемых в стоматологической практике, является дентальная имплантация. Однако в условиях патологии пародонта, планирование и проведение дентальной имплантации вызывает определенные сложности. Успех имплантационного лечения ХГП связан со многими составляющими, такими как функциональное состояние организма, адекватность иммунного ответа, характер течения местных и общих метаболических процессов при приживлении имплантата. При этом установлено, чем больше выражена интеграция имплантата с костью, тем более он стабилен и тем менее вероятность развития инфекции и осложнений. Важное значение в этой связи имеют особенности минерального обмена и метаболизма кости, характер течения раннего постимплантационного периода, играющих существенную роль в процессах остеоинтеграции имплантата. Очевидно, что ингибирование остеорезорбции, активация минерализации и костеобразования могут оптимизировать остеоинтеграцию дентальных

имплантатов. Хотя имеющиеся данные позволяют утверждать, что снижение МПКТ усиливает патологические изменения в пародонте, сложность и многогранность этой проблемы обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

В данном контексте ключевым звеном патогенетического лечения ХГП, помимо борьбы с воспалительным процессом, становится повышение МПКТ. Основным компонентом лечения и профилактики остеопенического синдрома, включая остеопоротические изменения костей лицевого скелета, является адекватное поступление в организм кальция. Адекватное поступление кальция способствует поддержанию МПКТ, усиливает эффекты антирезорбтивных процессов и лекарственных средств, стимулирующих костеобразование.

Поддержание положительного кальциевого обмена зависит преимущественно от его абсорбции в кишечнике. Существенного повышения биодоступности кальция можно добиться путем механоактивированного диспергирования официального препарата Кальций глюконат. Высокая дисперсность наноматериалов (нанодисперсная форма кальция глюконата) характеризует их способность проникать через биологические барьеры. Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности остеоинтеграции при дентальной имплантации с использованием механоактивированной нанодисперсной формы глюконата кальция у пациентов с ХГП.

Для достижения цели и решения поставленных задач было предварительно обследовано 212 пациентов с ХГП и вторичной адентией. В ходе клинического обследования на следующий этап исследования были включены 151 пациент в возрасте 35-44 лет. Контрольную группу составили 30 человек, обратившихся по поводу профессиональной гигиены полости рта, идентичную по поло-возрастному составу. У пациентов с ХГП и контрольной группы оценивали клиническое состояние, стоматологический статус, МПКТ, показатели минерального обмена (Ca, Mg, P), биохимические маркеры ремоделирования (КЩФ, β -СТХ) и интенсивности остеокласто- и остеобластогенеза (RANKL, OPG, склеростин) в плазме крови, уровень Ca, Mg, P, ТБК-активных продуктов и активность основных

антиоксидантных ферментов в ротовой жидкости, содержание провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, TNF- α в десневой жидкости и содержимом пародонтальных карманов.

Результаты исследования показали, что у 64,2% пациентов с ХГП, нуждающихся в дентальной имплантации, выявилась низкая МПКТ осевого скелета (L₁-L₄ позвонков), свидетельствующая о наличии остеопенического синдрома. При этом у 5,3% была установлена очень низкая МПКТ, соответствующая остеопорозу. Эти результаты не противоречат данным других авторов, указывающих на высокую частоту коморбидности ХГП и системной остеопении и остеопороза (Л.Р. Мухамеджанова, 2005; И.П. Бобзикова, 2007; А.М. Гаджиева, 2007; В.Г. Артушкевич, 2008, 2012; Н.В. Плескановская и др., 2008; А.О. Зекий, 2008; А.И. Груднянов, О.С. Титова, 2010; П.В. Леоненко, Г.П. Леоненко, 2014). О патогенетической взаимосвязи состояния пародонта и метаболизма костной ткани свидетельствуют также следующие результаты наших наблюдений у пациентов с ХГП и низкой МПКТ:

- нарушение минерального состава ротовой жидкости и снижение содержания Са и соотношения Са/Mg, корреляционная связь снижения уровня Са со снижением МПКТ;

- корреляционные связи уровней ТБК-активных продуктов и активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в ротовой жидкости с уровнем маркеров остеорезорбции (β -СТХ) и остеокластогенеза (sRANKL) в плазме крови;

- корреляционные связи МПКТ, содержания β -СТХ, sRANKL и склеростина в плазме крови с уровнем провоспалительных цитокинов в содержимом пародонтальных карманов.

Сложившиеся представления о роли оксидативного стресса в патогенезе ХГП позволяют оценивать содержание продуктов перекисления липидов в ротовой жидкости и ее антиокислительной активности в качестве маркера эскалации воспалительного поражения пародонта. С повышением свободнорадикальных процессов в костной ткани связаны также патогенетические процессы интенсификации остеорезорбции в кости, приводящие к снижению МПКТ.

В последние годы широкое распространение получила цитокиновая концепция развития хронического воспаления в пародонте. Выявлено повышение концентрации отдельных провоспалительных цитокинов – IL-2, IL-6, IL-18, TNF- α в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкостях у пациентов с пародонтитом, установлена их роль в процессах воспаления, ремоделирования костной ткани.

В следующей серии наших исследований была изучена эффективность включения в протокол дентальной имплантации механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата. Для проведения этих исследований были отобраны 89 пациентов с ХГП средней степени тяжести и с низкой МПК (T-score от -1,1 до -2,5 SD), которые были разделены на 2 репрезентативные группы: сравнения и основная. I группу сравнения составили 44 пациента (20 мужчин и 24 женщины) с традиционным протоколом ведения дентальной имплантации, основную группу – 45 пациентов (20 мужчин, 25 женщин), у которых на фоне традиционного протокола использовали внутрь и местно механоактивированную нанодисперсную форму кальция глюконата. Если после дентальной имплантации пациенты группы сравнения получали в течение 3-х месяцев Кальций Д₃Никомед, то пациенты основной группы получали нанодисперсную форму кальция глюконата внутрь по 4 капсулы 2 раза в день «Бионакт» в течение 2-х недель перед имплантацией и 3-х месяцев с месячным перерывом между приемами, а также в виде стоматологического карандаша, который использовали в течение недели до и одного месяца после операции ежедневно 3 раза в день путем проведения горизонтальных движений на соответствующем сегменте челюсти двумя плавными движениями.

У пациентов использовалась имплантационная система «Any One». После дентальной имплантации пациентам выдавалась памятка проведения индивидуальной гигиены ротовой полости. Пациенты обеих групп местно использовали в качестве ополоскивателя ванночки 0,02% раствора хлоргексидина в течение 5-7 дней, а также принимали аугментин, найз и цетрин.

Контроль индивидуальной гигиены, профессиональную гигиену с использованием Pieren MASTER 700 и Air-Flow MASTER CGMS проводили через 1, 3, 5 месяцев и год.

Использование при дентальной имплантации механоактивированной нанодисперсной формы у пациентов с ХГП и низкой МПКТ способствовало по сравнению со стандартным протоколом:

- повышению в плазме крови содержания Са и Р;
- снижению уровня маркера остеорезорбции – С-концевых телопептидов коллагена типа I остеорезорбции (β -СТХ) и повышению маркера остеобразования – костной щелочной фосфатазы в плазме крови;
- снижению содержания в крови показателя остеокластогенеза и активности остеокластов RANKL и соотношения RANKL/OPG;
- снижение в крови тормозного регулятора остеобластогенеза – склеростина;
- повышение МПКТ;
- более выраженному снижению в ротовой жидкости содержания продуктов ПОЛ и повышению активности антиоксидантных ферментов – СОД и ГПО;
- снижению в десневой жидкости уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α ;
- менее выраженной частоте выявления воспалительных осложнений;
- лучшим результатом дентальной имплантации с интеграцией импланта и костной ткани.

Полученные результаты свидетельствуют об улучшении у пациентов состояния минерального обмена, связанного, по всей вероятности, с повышением биодоступности кальция в результате механоактивированного диспергирования кальция глюконата (Н.С. Стрелков и др., 2004; 2008; Г.Н. Коньгин и др., 2009). Авторы также указывают на эффективность применения нанодисперсной формы препарата при ряде состояний, протекающих с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, включая остеопенические. Экспериментально показана эффективность влияния механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата при экспериментальной остеопении, вызванной длительной

интоксикацией тяжелыми металлами и хлорорганическими соединениям (Э.Р. Бикметова и др., 2011; Е.Р. Фаршатова и др., 2012; Ф.Х. Камилов и др., 2015).

Повышению биодоступности кальция в нанодисперсной форме препарата способствовало у пациентов улучшению баланса фаз остеорезорбции и костеобразованию в процессах ремоделирования костной ткани, о чем свидетельствует динамика изменений в плазме крови концентрации β -СТХ и КЩФ. Одновременно наблюдаются и изменения в соотношении процессов остеокластогенеза и остеобластогенеза. У пациентов основной группы относительно группы сравнения снижается в плазме крови уровень RANKL-лиганда ядерного фактора каппа Б, являющегося специфическим фактором, запускающим процессы остеокластогенеза на предшественниках остеокластов. Особенно важно с этих позиций, что у пациентов, получавших нанодисперсную форму кальция глюконата, снижается соотношение RANKL/OPG, поскольку остеопротегерин, являясь конкурентом взаимодействия RANKL с RANK, угнетает формирование остеокластов и резорбцию костной ткани.

Существенным моментом в регуляции процессов остеокластогенеза и остеобластогенеза является также выработка и секреция остеоцитами склеростина – ингибитора остеобластогенеза. У пациентов основной группы его содержание статистически значимо снижено относительно группы сравнения, характеризуя активацию процессов остеобластогенеза.

В конечном итоге повышение поступления в организм больных с ХГП кальция на фоне низкой МПКТ с улучшением состояния минерального обмена, баланса процессов ремоделирования, остеобластогенеза и остеокластогенеза относительно основной группы, получавшие нанодисперсную механоактивированную форму кальция глюконата, наблюдалось изменение содержания β -СТХ, характеризуя статистически значимое ингибирование катаболизма основного белка внеклеточного матрикса костной ткани и процессов резорбции в целом. В то же время концентрация показателя новообразования кости - активность костного изофермента щелочной фосфатазы у больных основной группы через 6 и 12 месяцев после имплантации на фоне приема

механоактивированной формы глюконата кальция поднимались до уровня контрольной группы (24,8 [20,2-38,3]Е/л). В группе сравнения активность КЩФ после имплантации не претерпела изменений, оставаясь несколько сниженной. В целом, результаты изучения маркеров ремоделирования костной ткани позволяют высказать предположение о том, что у пациентов с ХГП средней тяжести со сниженной минеральной плотностью костной ткани использование механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата способствует нормализации костного метаболизма, снижая процессы резорбции на фоне относительной стабильности интенсивности костеобразования.

Влияние использования нанодисперсной формы глюконата кальция на метаболизм костной ткани указывают и данные полученные при определении содержания компонентов цитокиновой системы, играющую ведущую роль в механизмах контроля ремоделирования костной ткани RANKL- RANK- OPG (Таблица 13). Содержание растворимой формы лиганда рецептора- активатора ядерного фактора каппа би (sRANKL) у лиц контрольной группы составило 0,139 [0,13-0,157] пкмоль/л, уровень остеопротегерина растворимого (ложного) рецептора для RANKL, угнетающего формирование остеокластов и резорбцию костной ткани – 3,88 [3,11-4,12] пкмоль/л, а склеростина – тормозного регулятора остеобластогенеза – 225 [204-246] пкмоль/л.

Содержание остеопротегерина у пациентов основной группы и группы сравнения существенных изменений не претерпевало и статистически значимо не отличалось от контрольного значения. Концентрация sRANKL в плазме крови больных группы сравнения и после имплантации сохранялась на высоком уровне (Рисунок 14). У пациентов, получавших нанодисперсную форму кальция сказывается на минеральной плотности костной ткани.

Повышение МПКТ и минерального обмена улучшает процессы остеointеграции. При прочих равных условиях локального и общего характера оптимальное поступление и содержание кальция в организме пациента, несомненно, эффективно влияет на образование костной мозоли вокруг имплантата, его реконструкцию и способствует развитию равновесия между

резорбцией и костеобразованием в контактной зоне имплантат-кость (Т.Г. Робустова, 2003).

После дентальной имплантации у всех пациентов не наблюдалось ранних осложнений (отек, расхождение швов, гнойное воспаление, отторжение имплантата), однако через 6 месяцев у 12 пациентов (27,27%) группы сравнения с традиционным протоколом ведения выявлен периимплантит. В основной группе периимплантит был выявлен лишь у 3 пациентов (6,66%). Несмотря на проведение противовоспалительного лечения, через 12 месяцев в группе сравнения у 8 пациентов наблюдалась нестабильность 10 имплантатов, свидетельствуя об отрицательных результатах дентальной имплантации. В основной группе нестабильности имплантатов через 12 месяцев не было выявлено. Таким образом, объективные данные клинических показателей результатов через 12 месяцев доказали преимущества процессов остеоинтеграции имплантатов при использовании современного малоинвазивного метода применения механоактивированной нанодисперсной формы кальциевой соли глюконовой кислоты внутрь и местно в форме стоматологического карандаша.

ВЫВОДЫ

1. У 151 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, нуждающихся в дентальной имплантации, выявлено снижение минеральной плотности костной ткани осевого скелета у 89 пациентов (64,2%).

2. У пациентов с хроническом генерализованном пародонтите со снижением минеральной плотности костной ткани в плазме крови установлены уменьшение содержания фосфора и соотношения Ca/Mg, повышение уровней С-концевых телопептидов коллагена типа I (β -CTX), лиганда рецептора ядерного фактора каппа Б (RANKL), соотношения RANKL/остеопротегерин и склеростина, сохранение активности костной щелочной фосфатазы, что свидетельствует о

превалировании процессов костной резорбции и остеокластогенеза на фоне некоторого ингибирования остеобластогенеза.

3. У пациентов данной группы в ротовой жидкости выявлены снижение соотношения Ca/Mg (до 80% от контрольного уровня), увеличение вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-активные вещества) и ингибирование активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. В содержимом пародонтальных карманов обнаружено резкое увеличение цитокинов воспалительного профиля – интерлейкина - 1β до 2,5 раз, интерлейкина γ – более 2-х раз, фактора некроза опухолей – альфа – до 8 раз.

4. У этих пациентов выявлены корреляционные связи показателей минеральной плотности костной ткани, маркёров остеокластогенеза, остеорезорбции и остеобластогенеза с интенсивностью процессов перекисного окисления липидов в ротовой жидкости и содержанием провоспалительных цитокинов в жидкости пародонтальных карманов, свидетельствующие о патогенетической взаимосвязи течения пародонтита и метаболизма костной ткани.

5. Эффективность применения механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата на процессы остеоинтеграции у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при дентальной имплантации доказана клиническими и лабораторными методами исследования. У пациентов основной группы с использованием предложенного комплекса лечения периимплантит через 6 месяцев был выявлен в 4 раза реже, чем в группе сравнения; через 12 месяцев нестабильности имплантатов в основной группе не наблюдалось, а у пациентов с традиционным протоколом ведения имплантации нестабильность имплантатов составила 18,12%. В основной группе было установлено повышение минеральной плотности костной ткани на 32,3%, соотношения Ca/Mg в плазме крови на 10,9%; снижение в плазме крови уровня маркёра остеорезорбции - β -СТХ на 25% ($p=0,004$), остеокластогенеза и активности остеокластов – RANKL на 26,5% ($p=0,008$) и соотношения RANKL/остеопротегерин на 9,8% ($p=0,006$), тормозного регулятора остеобластогенеза – склеростина на 9,3% ($p=0,001$) относительно группы с традиционным лечением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексе диагностических мероприятий у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при дентальной имплантации рекомендуется:

а) при изучении анамнеза обратить внимание на факторы риска остеопороза,
б) проводить оценку МПКТ (остеоденситометрию) и определить содержание Са, Mg, Р в плазме крови и ротовой жидкости, при необходимости в сыворотке крови изучить уровень биохимических маркёров остеорезорбции и костеобразования.

2. Регуляция обмена кальция, контроль полноценного его поступления в организм и коррекция нарушений костного ремоделирования должно быть обязательной частью комплекса лечебно-профилактических мероприятий для больных с ХГП при дентальной имплантации.

3. Предлагается для коррекции минерального и костного метаболизма использовать механоактивированную нанодисперсную форму кальция глюконата внутрь в виде капсул «Бионакт» за две недели до дентальной имплантации и в течение 3-х месяцев с месячными перерывами после операции по 4 капсулы 2 раза в день, а также в виде стоматологического карандаша местно за неделю до имплантации и в течение месяца после.

Оценку эффективности коррекции МПКТ фосфорно-кальциевого обмена (определение МПКТ, содержание Са и Р в плазме крови и ротовой жидкости) рекомендуется осуществлять через 6 и 12 месяцев после проведения дентальной имплантации. Включение в протокол дентальной имплантации механоактивированной нанодисперсной формы кальция глюконата внутрь в форме стоматологического карандаша способствует положительной динамике содержания в крови кальция и фосфора, снижению интенсивности процессов остеорезорбции и остеокластогенеза, повышению МПКТ, улучшению биохимических показателей ротовой жидкости и клинических показателей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГПО – глутатионпероксидаза

КПУ – индекс интенсивности кариеса зубов

МПКТ- минеральная плотность костной ткани

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

(КУС) - костный ультрасонометр

КЩФ – костный изофермент щелочной фосфатазы

ОП - остеопороз

ОПТГ - ортопантомограмма

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровая кислота маркёр интенсивности свободно-радикального окисления липидов

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

β -СТХ – с-концевые телопептиды коллагена типа I

CRITN – индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта

IL-1 β – интерлейкин 1 β

IL-6 – интерлейкин 6

ОHI-s – упрощенный индекс гигиены полости рта

OPG – остеопротегерин

PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

sRANKL – лиганд рецептора ядерного фактора каппа Б

TLR – Toll-like рецепторы

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, О.В. Оценка клинической эффективности сочетанного применения медицинского озона и «коэнзима q10» в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.В. Абрамов, И.А. Бутюгин // Пародонтология. - 2012. - Т. 17, № 4 (65). - С. 34-38.
2. Агзамова, Л.Р. Оптимизация хирургического лечения хронического генерализованного пародонтита : (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Агзамова Лилия Ринатовна. — Уфа, 2010. — 22 с.
3. Акопян, Г.В. Ретроспективный анализ влияния заболеваний пародонта на приживление имплантатов и долгосрочный прогноз имплантации / Г.В. Акопян, А.Г. Хачатрян // Пародонтология. - 2011. - № 1. – С. 39-43.
4. Алымбаев, Р.С. Использование остеоконструктивных «БИО-OSS», «СТИМУЛЛ-ОСС» для регенерации костной ткани после удаления зубов и одномоментной имплантации / Р.С. Алымбаев, Р.М. Нуритдинов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. - 2015. - Т. 15, № 3. - С. 203-205.
5. Альбректсон, Т. Поверхности зубных имплантатов: часть 1 – обзор, сосредоточенный на топографических и химических свойствах различных поверхностей, и реакция на них в естественных условиях / Т. Альбректсон, А. Веннерберг // Int. J. Prosthodont. – 2004. - № 17. – С. 536-543.
6. Анализ показателей матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов до и после дентальной имплантации / Ю.В. Югай, А.А. Голицына, В.Е. Толмачев, Е.В. Маркелова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2014. - № 3. - С. 65-67.
7. Анализ результатов протезирования методом немедленной имплантации / А.И. Яременко, М.В. Котенко, В.В. Раздорский, С.П. Смондарев // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2011. - Т. 9, № 3. - С. 165-171.

8. Анализ уровня иммуноглобулинов и цитокинов в биологических жидкостях пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями с преимущественным поражением костной ткани / А.И. Яременко, О.В. Галкина, Ф.А.Р. Мошир, А.В. Яковлева // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 4 (69). - С. 3-6.
9. Антидзе, М.К. Оценка комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом на основании клинико-лабораторных показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Антидзе Михаил Константинович. — М., 2013. — 23 с.
10. Апоптоз и воспалительные заболевания пародонта / Е.Н. Николаева, В.Н. Царев, Д.В. Ермолин, В.В. Шулаков // Институт стоматологии. - 2003. - № 4. - С. 91.
11. Архипов, А.В. Стоматологическая реабилитация пациентов с применением дентальных имплантатов в эстетически значимой зоне / А.В. Архипов // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 1. - С. 63-65.
12. Атрушкевич, В.Г. Влияние системного остеопороза на развитие генерализованного пародонтита / В.Г. Атрушкевич // Лечение и профилактика. - 2012. - № 2 (3). - С. 42-47.
13. Атрушкевич, В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Часть 2. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз / В.Г. Атрушкевич // Российский стоматологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 48-51.
14. Базилян, Э. Возможности медикаментозной ремодуляции обменных процессов в тканях пародонта в перспективе оптимизации алгоритма ортодонтического лечения / Э. Базилян, Д. Селезнева // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2011. - № 33-34. – С. 82-83.
15. Байбурина, Г.А. Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса / Г.А. Байбурина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т. 11, № 2 (62). - С. 82-91.
16. Белиевская, Р.Р. Влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на метаболизм костной ткани при дентальной имплантации / Р.Р. Белиевская, А.З. Мингазева // Проблемы стоматологии. - 2012. - № 6. – С. 38-40.

17. Беспалова, Н.А. Влияние подслизистого введения перфторана на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы жидкости в полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н.А. Беспалова, К.Н. Конторщикова, А.В. Воробьёва // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 22-25.
18. Биктимерова, О.О. Необходимость взрослого населения в лечении пародонтита и приверженность к его проведению / О.О. Биктимерова // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, № 5. - С. 723-726.
19. Биохимические маркеры эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с применением магнитотерапии аппаратом АМО-АТОС-Э / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.В. Булкина [и др.] // Стоматология. - 2007. - Т. 86, № 6. - С. 39-41.
20. Биохимические особенности процессов свободнорадикального окисления и локальной продукции гуморальных факторов защиты в ротовой полости при ишемической болезни сердца с нормальным и нарушенным углеводным обменом / А.А. Басов, В.А. Аكوпова, Е.В. Гизей, И.М. Быков // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 6 (141). - С. 34-38.
21. Бобзикова, И.П. Состояние тканей пародонта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и низкой минеральной плотностью костной ткани периферического скелета: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Бобзикова И.П. – М., 2007. – 23 с.
22. Болдарев, В.В. Методы получения и модификации лекарственных препаратов, основанные на достижениях химии твердого тела / В.В. Болдарев // Бюллетень СО РАМН. – 2000. - № 2 (6). – С. 143-148.
23. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 287 с.
24. Борзикова, Н.С. Изучение маркеров воспаления в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Борзикова Наталья Сергеевна. — М., 2015. — 24 с.

25. Булгакова, А.И. Особенности микроэлементного гомеостаза и иммунного статуса полости рта у больных генерализованным пародонтитом /А.И. Булгакова, А.Ш. Галикеева // Пародонтология. - 2011. - Т. 16, № 3. - С. 6-9.
26. Бурдули, В.Н. Оценка стоматологического статуса у пациенток с остеопорозом I типа и кардиоваскулярной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Бурдули Владимир Николаевич. – М., 2009. – 22 с.
27. Бутюгин, И.А. Состояние системы перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита в смешанной слюне у больных хроническим генерализованным пародонтитом / И.А. Бутюгин, И.А. Волчегорский // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59, № 2. - С. 44-47.
28. Вавилова, Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т.П. Вавилова, О.О. Янушевич, И.Г. Островская. - М.: Издательство БИНОМ, 2014. - 312 с.
29. Васильев, А.Ю. Лучевая диагностика в стоматологии / А.Ю. Васильев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 171 с.
30. Взаимосвязь костной ткани в периферическом и лицевом скелете по данным морфометрических исследований / С.Д. Арутюнов, А.А. Верткин, Н.В. Плескновская [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 74.
31. Взгляд на проблему дентальной имплантации в свете современных научных представлений / А.А. Воробьев, В.И. Шемонаев, Д.В. Михальченко, А.С. Величко // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2009. - № 2 (22). - С. 19-24.
32. Влияние на микробиоценоз раны разных методов проведения 2-го этапа имплантации / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, О.Б. Трофимова [и др.] // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 4. - С. 33-36.
33. Влияние октакальциевого фосфата на динамику формирования костного матрикса в экспериментально воспроизведенных костных дефектах / А.Н. Гурин, А.С. Григорьян, А.Ю. Федотов, В.С.Комлев // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 3. - С. 6-9.

34. Влияние различных методов проведения второго этапа имплантации на показатели микроциркуляции в тканях десны вокруг раны / А.А. Кулаков, Е.К. Кречина, А.С. Каспаров [и др.] // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 6. - С. 52-56.
35. Влияние хронического локализованного пародонтита и дентального периимплантита на гомеостаз полости рта / В.П. Тлустенко, В.С. Тлустенко, Е.С. Головина, В.А. Кошелев // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 11. - С. 102-106.
36. Волкова, М.Н. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтальноздоровых / М.Н. Волкова, В.В. Янченко // Цитокины и воспаление. - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 46-51.
37. Волчегорский, И.А. Сравнительный анализ состояния системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести / И.А. Волчегорский, Н.В. Корнилова, И.А. Бутюгин // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 6. - С. 24-27.
38. Гаджиева, А.М. Особенности влияния минеральной плотности кости периферического скелета на состояние пародонтального комплекса у пациентов, злоупотребляющих алкоголем: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 : 14.00.05 / Гаджиева Асият Магомедсаидовна. – М., 2007. — 24 с.
39. Гветадзе, Р.Ш. Динамика изменения краевого зазора балочных конструкций с опорой на дентальные имплантаты при электроэрозионной обработке / Р.Ш. Гветадзе, С.В. Михаськов // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 2. - С. 40-42.
40. Генетические маркеры пародонтита: обзор литературы / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина [и др.] // Пародонтология. - 2016. - Т. 21, № 1 (78). - С. 3-9.
41. Генетические факторы предрасположенности к развитию агрессивного пародонтита: белки матрикса, матриксины и их регуляторы / О.А. Зорина, О.А. Борискина, О.А. Леонович, Д.В. Ребриков // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 1. - С. 76-83.
42. Горбачева, И.А. Значение апоптоза и процессов перекисного окисления белков на фоне нарушения микроциркуляции в патогенезе гипертонической

болезни и воспалительных заболеваний пародонта / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева // Пародонтология. - 2011. - Т. 16, № 2. - С. 59-61.

43. Горбунова, И.Л. Анализ ассоциаций некоторых полиморфизмов генов CD14, TNF- α , TLR2, CSF1R И TRPM8 с хроническим генерализованным пародонтитом / И.Л. Горбунова, И.Ю. Баркан // Пародонтология. - 2017. - Т. 22, № 2 (83). - С. 9-12.

44. Горбунова, И.Л. Критерий ранней диагностики пародонта до этапа клинических проявлений патологии / И.Л. Горбунова, Н.А. Вишнягова // Маэстро стоматологии. – 2009. - № 1 (33). – С. 22-25.

45. Григорович, Э.Ш. Оценка экспрессии маркеров врожденного и приобретенного иммунитета в биоптатах десны больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне лечения / Э.Ш. Григорович, Р.В. Городилов, К.И. Арсентьева // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 5. - С. 17-20.

46. Грудянов, А.И. Динамика показателей минерального и кальциевого обмена у женщин с постменопаузальным остеопорозом при включении корректоров минерального обмена в комплексное лечение пародонтита / А.И. Грудянов, О.С. Титова // Пародонтология. - 2010. - Т. 15, № 3. - С. 9-13.

47. Грудянов, А.И. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей / А.И. Грудянов, О.А. Зорина. – М.: МИА, 2009. – 112 с.

48. Гударьян, А.А. Выбор остеопластических материалов для костной регенерации при лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа / А.А. Гударьян, С.И. Шандыба // Медичні перспективи. - 2014. - Т. XIX, № 4. - С. 135-140.

49. Гударьян, А.А. Иммунологические нарушения у больных генерализованным пародонтитом в фазе длительной клинической ремиссии до и после внутрикостной дентальной имплантации как причина переимплантитов / А.А. Гударьян, А.В. Самойленко // Медичні перспективи. - 2012. - Т. XVII, № 4. - С. 74-79.

50. Гударьян, А.А. Клинические, микробиологические, иммунологические и метаболические особенности возникновения гнойного процесса в пародонте у

больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.А. Гударьян, Н.Б. Кузьяк, И.И. Дроник // Медичні перспективи. - 2016. - Т. 21, № 4. - С. 98-105.

51. Гударьян, А.А. Сравнительная эффективность использования резорбируемых мембран из полимолочной кислоты и коллагена при регенерации костных дефектов у больных периимплантитом / А.А. Гударьян, Н.Г. Идашкина, С.В. Ширинкин // Медичні перспективи. - 2014. - Т. XIX, № 1. - С. 91-96.

52. Давыдова, О.Б. Опыт использования коротких имплантатов bicon в лечении пациентов с частичной и полной потерей зубов / О.Б. Давыдова, И.О. Костин // Стоматология. - 2012. - Т. 91, № 6. - С. 59-62.

53. Демьяненко, С.А. Особенности лечения воспалительных заболеваний пародонта у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, при использовании ингибитора свободнорадикальных процессов / С.А. Демьяненко, Н.В. Марченко, В.Н. Кириченко // Пародонтология. - 2017. - Т. 22, № 2 (83). - С. 61-65.

54. Денисова, Ю.Л. Состояние альвеолярной костной ткани пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом (пародонтитом) в сочетании с зубочелюстными деформациями / Ю.Л. Денисова, Л.Н. Дедова // Пародонтология. - 2012. - Т. 17, № 2. - С. 41-44.

55. Десятиченко, К.С. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики / К.С. Десятиченко, С.Г. Курдюмов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. III, № 1. – С. 62-69.

56. Джураева, Ш.Ф. Оценка эффективности реабилитации больных с пародонтитом, протекающим на фоне сахарного диабета / Ш.Ф. Джураева, Б.М. Каримов // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2017. - Т. 22, № 2. - С. 41-44.

57. Доклиническая диагностика дентального периимплантита / В.П. Тлусенко, Ф.Н. Гильмиярова, Е.С. Головина [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. - № 2. - С. 28-29.

58. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение) : физиологические и

клинико-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. — СПб.: Мед. пресса, 2006. — 397 с.

59. Дыдыкина, И.С. Склеростин и его роль в регуляции метаболизма костной ткани / И.С. Дыдыкина, Е.С. Веткова // Научно-практическая ревматология. - 2013. - Т. 51, № 3. - С. 296-301.

60. Ермакова, И.П. Биохимические маркеры костного обмена: биохимические, аналитические и клинические аспекты использования / И.П. Ермакова, И.А. Пронченко // Руководству по остеопорозу / под ред. Л.А. Беневоленской. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — С. 168-181.

61. Жолудев С.Е., Оценка уровня качества жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, осложненным концевыми дефектами зубного ряда нижней челюсти /О.С.Тарико, С.Е. Жолудев // Институт стоматологии. 2011. - Т. 3.- № 52. - С. 18-21.

62. Заболевания пародонта — маркер остеопороза или совпадение? / Н.В. Плескановская, А.В. Наумов, А.О. Зекий [и др.] // Врач скорой помощи. — 2008. - № 9. — С. 27-33.

63. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее / С.Д. Арутюнов, Н.В. Плескановская, А.В. Наумов [и др.] // Пародонтология. - 2009. - № 1. - С. 3-6.

64. Заболотный, Т.Д. Состояние местного и системного иммунитета у больных с разным течением генерализованного пародонтита / Т.Д. Заболотный, Ю.Л. Бандрицкий, В.Т. Дырык // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 6. - С. 23-25.

65. Зайратьянц, О.В. Роль иммунокомпетентных клеток десны, toll-like рецепторов и других молекулярных механизмов в патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта / О.В. Зайратьянц, С.П. Бойкова, В.А. Смольяникова // Пародонтология. - 2007. - № 3. - С. 12-20.

66. Зекий, А.О. Анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки адаптации к дентальным имплантатам / А.О. Зекий // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - № 4 (56). - С. 63-66.

67. Зекий, А.О. Состояние костного ремоделирования нижней челюсти при системном остеопорозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 : 14.00.05 / Зекий Ангелина Олеговна. – М., 2008. — 23 с.
68. Зоткин, Е.Г. Нужны ли доказательства эффективности кальция и витамина Д в профилактике остеопоротических переломов / Е.Г. Зоткин, Ю.А. Сафонова // Фарматека. – 2010. - № 8. – С. 62-66.
69. Зяблицкая, М.С. Роль нарушений метаболизма витамина d в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор) / М.С. Зяблицкая, В.Г. Атрушкевич, Н.В. Торопцова // Пародонтология. - 2012. - Т. 17, № 1. - С. 3-10.
70. Изменение показателей остеокальцина, костного изофермента щелочной фосфатазы и катепсина к в сыворотке крови у стоматологических пациентов с сопутствующей патологией / И.В. Киселева, В.Н. Стрельников, Н.Н. Слюсарь [и др.] // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 20-23.
71. Изменения гистоструктуры тканей пародонта и кости лицевого скелета при хронической интоксикации дихлорэтаном и введении нанодисперсной формы кальция глюконата / Е.Р. Фаршатова, Т.И. Ганеев, Э.Р. Бикметова [и др.] // Роль природных факторов туризма в формировании здоровья населения: материалы X международной научной конференции. – Уфа; Ирмель, 2012. – С. 157-165.
72. Изучение стоматологического статуса пациентов клиники дентальной имплантологии по данным ортопантомографии и компьютерной томографии / Е.Ю. Хавкина, Г.Н. Журули, А.В. Кузнецов [и др.] // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 5. - С. 39-42.
73. Инновационная аморфная нанодисперсная форма кальциевой соли глюконовой кислоты в лечении остеопороза / Н.С. Стрелков, Г.Н. Коньгин, В.В. Поздеев [и др.] // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием. – Екатеринбург, 2008. – С. 138.
74. Интенсивность протекания процессов свободнорадикального окисления биомолекул и состояние ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости при неполных зубных рядах, замещенных протезами / А.Ф. Гаспарян, Т.С.

Кочконян, А.А. Ладутько [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - № 1. С. 22-27.

75. Использование маркеров метаболизма костной ткани при лечении стоматологических пациентов с применением искусственных опор / И.В. Киселева, В.Н. Стрельников, Н.Н. Слюсарь [и др.] // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 2. - С. 46-48.

76. Использование мезенхимальных стволовых клеток для активизации репаративных процессов костной ткани челюсти в эксперименте / А.И. Воложин, А.Ю. Васильев, Н.Н. Мальгинов [и др.] // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 1. - С. 10-14.

77. Использование модифицированного глюконата кальция в лечении остеопороза у детей / Н.С. Стрелков, Е.П. Тюлькин, В.В. Поздеев [и др.] // Материалы научно-практической конференции детских травматологов-ортопедов России. – Воронеж, 2004. – С. 106-107.

78. Каламкаров, А.Э. Изучение атрофии костной ткани в области дентальных внутрикостных имплантатов при ортопедическом лечении пациентов с полной потерей зубов / А.Э. Каламкаров // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2015. - № 54. – С. 22-24.

79. Касимова, Г.В. Сравнительный анализ показателей про- и антиоксидантной активности ротовой жидкости у пациентов при хроническом генерализованном пародонтите, осложненном сахарным диабетом / Г.В. Касимова, Е.В. Маркарова // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 2, № 9 (272). - С. 17-20.

80. Клинико-биохимическая оценка эффективности применения фотодинамической терапии и антиоксидантов при лечении пародонтита / К.Г. Караков, Ю.Н. Майборода, Г.В. Маркарова [и др.] // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 3 (68). - С. 30-34.

81. Клинико-рентгенологические особенности регенерации тканей после аугментации лунки удаленного зуба с помощью различных остеопластических материалов и мембран / А.А. Михайловский, А.А. Кулаков, В.М. Королёв, О.Ю. Винниченко // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 4. - С. 37-40.

82. Клиническая и микробиологическая оценка эффективности применения современных фито и антибактериальных препаратов у пациентов в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации / Н.А. Пивоваров, А.Ю. Дробышев, Б.М. Мануйлов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2015. - Т. 9, № 4. - С. 31.
83. Клиническая эффективность и изменения в цитокиновом профиле десневой жидкости больных пародонтитом при лечении линиментом циклоферона / Г. Барер, Б. Суражев, Н. Постнова [и др.] // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. - 2007. - Т. 6, № 1. - С. 44-49.
84. Клинические аспекты костно-пластических операций в сложных анатомо-топографических условиях при лечении пациентов с частичной или полной адентией / А.А. Кулаков, Т.В. Брайловская, И.И. Степанова [и др.] // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 3. - С. 30-33.
85. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов / Э.Ш. Григорович, Е.Г. Поморгайло, Е.Ю. Хомутова, С.С. Степанов // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 5. - С. 11-16.
86. Клинический опыт использования остеопластического материала «остеопласт-к» при хирургических вмешательствах на пародонте / Л.А. Дмитриева, З.Э. Ревазова, Т.А. Яковлева, Т.А. Катиева // Пародонтология. - 2006. - № 2. - С. 38-42.
87. Количественная характеристика кристаллографической картины ротовой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов, В.Т. Поделинская // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2013. - № 1. - С. 220.
88. Комплексные исследования физико-химических и медико-биологических свойств антимикробных биоконпозиционных покрытий дентальных имплантатов / А.В. Лясникова, А.В. Лепилин, В.Н. Лясников [и др.] // Вестник Саратовского государственного технического университета. - 2010. - Т. 1, № 1 (44). - С. 83-91.

89. Консервативные методы в профилактике и комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный, М.М. Нестерова // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 1 (74). - С. 7-9.
90. Кравцова, Г.А. Роль лейкоцитарных протеиназ и немикробных факторов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Г.А. Кравцова // Acta Biomedica Scientifica. - 2010. - № 6-1. - С. 230-235.
91. Кривуля, С.С. Сравнительный клинический и патоморфологический анализ остеопластических материалов натурального (bio-oss) и синтетического (cerasorb) происхождения / С.С. Кривуля, Д.В. Гаскин // Стоматология для всех. - 2006. - № 2. - С. 18-21.
92. Кузьмина, Д.А. Костный метаболизм, химический и минеральный состав твердых тканей зубов пациентов с заболеваниями тканей пародонта / Д.А. Кузьмина, О.Л. Пихур, В.П. Новикова // Пародонтология. - 2012. - Т. 17, № 1. - С. 11-15.
93. Кулаков, А.А. Зубная имплантация: основные принципы, современные достижения : руководство / А.А. Кулаков, Ф.Ф. Лосев, Р.Ш. Гветадзе. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 150 с.
94. Кулаков, А.А. Исследование материалов медицинского назначения на основе полилактатов и полилактидов / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, А.В. Архипов // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 5. - С. 4-8.
95. Кулаков, А.А. Реакция тканевых элементов кости на имплантацию синтетических биорезорбируемых материалов на основе молочной и гликолевой кислот / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 4. - С. 4-7.
96. Кулаков, А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 6. - С. 72-77.

97. Кушлинский, Н.Е. Система RANK/RANKL/OPG при метастазах и первичных новообразованиях костей / Н.Е. Кушлинский, Ю.А. Тимофеев, Е.С. Герштейн // Молекулярная медицина. - 2013. - № 6. - С. 3-10.
98. Лазеротерапия в коррекции липидного обмена при хроническом пародонтите / Е.В. Кондюрова, В.А. Трофимова, Е.В. Дерябина [и др.] // Вестник Мордовского университета. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 548-560.
99. Ларионова, Т.К. Метод лабораторной диагностики хронического генерализованного пародонтита по элементному составу ротовой жидкости / Т.К. Ларионова, А.Ш. Галикеева // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 3, № 19. - С. 87-88.
100. Леоненко, П.В. Особенности диагностики, лечения и профилактики у пациентов с дентальной имплантацией на фоне генерализованного пародонтита и метаболических остеопатий / П.В. Леоненко, Г.П. Леоненко // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 52-57.
101. Лечение хронических форм пародонтита средней и тяжелой степени с использованием остеопластических материалов / А.М. Панин, Г.А. Воложин, А.В. Баскова [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 1 (74). - С. 50-60.
102. Лукиных, Л.М. Болезни пародонта (клиника, диагностика, лечение и профилактика) руководство / Л.М. Лукиных, Е.Н. Жулев, И.Н. Чупрунова. - Н. Новгород, 2005. – 321 с.
103. Лукиных, Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть II. Современные методы лечения и профилактики / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Современные технологии в медицине. - 2011. - № 2. - С. 140-142.
104. Льянова, Д.К. Цитокиновый статус в развитии воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / Д.К. Льянова, Т.Ф. Косырева, Г.А. Дроздова // Российский стоматологический журнал. - 2009. - № 3. - С. 42-46.
105. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях пародонта / Т.В. Шинкаренко, В.А. Румянцев, Е.Н. Егорова, Т.И. Елисеева // Стоматология. - 2013. - Т. 92, № 2. - С. 77-80.

106. Мащенко, И.С. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на пародонте у больных сахарным диабетом 2 типа / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, С.И. Шандыба // Вестник стоматологии. - 2013. - № 4. - С. 29-35.
107. Мелехов, С.В. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С.В. Мелехов, Н.В. Колесникова, Е.С. Овчаренко // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 1. - С. 3-9.
108. Метаболические нарушения при хроническом генерализованном пародонтите / Е.В. Кондюрова, В.А. Прытков, А.П. Власов [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2016. - Т. 20, № 5. - С. 251-256.
109. Метод мультислойной сборки как альтернатива антибактериальным покрытиям медико-биологических имплантатов / А.К. Оспанова, Р.А. Омарова, У.А. Абдуразаков [и др.] // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 1. - С. 9-13.
110. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
111. Механоактивированные аморфные и аморфно-кристаллические кальциевые соли глюконовой кислоты, композиции, способы получения, фармацевтические препараты и способ лечения на их основе: пат. RUS 2373185 20.07.2007 / Коньгин Г.Н., Стрелков Н.С., Рыбин Д.С., Поздеев В.В., Елсуков Е.П., Шарафутдинова Д.Р., Ефремов Ю.Я., Петухов В.Ю., Гумаров Г.Г.
112. Механоактивированный лекарственный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования / Г.Н. Коньгин, Ф.З. Гильмутдинов, С.Г. Быстров [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. - 2005. - Т. 13, № 2. - С. 249-252.
113. Микробиологический мониторинг пациентов с периимплантитом (предварительное исследование) / Г.С. Пашкова, В.В. Никитин, К.Е. Исаджанян [и др.] // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 4. - С. 45-47.
114. Микробные биопленки и хронические воспалительные заболевания пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный, М.М. Нестерова // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 3 (76). - С. 3-6.

115. Михалева, Л.М. Хронический пародонтит. Клиническая морфология и иммунология / Л.М. Михалева, В.Д. Шаповалов, Т.Г. Бархина. – М.: Медицина, 2001. - 192 с.
116. Монаков, Д.В. Построение математической модели напряженно-деформируемого состояния челюсти при проведении дентальной имплантации в условиях дефицита костной ткани / Д.В. Монаков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. - 2014. - Т. 16, № 5-4. - С. 1412-1414.
117. Мухамеджанова, Л.Р. Особенности диагностики, клинического течения и лечения генерализованного пародонтита у больных системным (вторичным) остеопорозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Мухамеджанова Любовь Рустемовна. - Казань, 2005. – 39 с.
118. Нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата: биохимическая совместимость и терапевтическая эффективность при лечении заболеваний, связанных с обменом кальция в организме / Н.С. Стрелков, Г.Н. Коньгин, Д.С. Рыбин [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2008. - № 17-2. - С. 366-370.
119. Непомнящая, Н.В. Результаты комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с применением силистронга / Н.В. Непомнящая, Э.М. Гильмияров, М.А. Постников // Пародонтология. - 2010. - Т. 15, № 1. - С. 42-45.
120. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И.А. Омаров, С.Б. Болевич, Т.Н. Саватеева-Любимова [и др.] // Стоматология. - 2011. - Т. 90, № 1. - С. 10-17.
121. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. - Новосибирск, 2008.
122. Октакальций фосфат - прекурсор биологической минерализации, перспективный остеопластический материал / А.Н. Гурин, В.С. Комлев, И.В. Фадеева, С.М. Баринов // Стоматология. - 2010. - Т. 89, № 4. - С. 65-72.

123. Орехова, Л.Ю. Клинико-лучевая характеристика хронического генерализованного пародонтита / Л.Ю. Орехова, М.А. Чибисова, Н.В. Серова // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 3 (68). - С. 3-9.
124. Особенности влияния минеральной плотности костей периферического скелета на состояние пародонтального комплекса у пациентов, злоупотребляющих алкоголем / С. Арутюнов, А. Верткин, А. Наумов [и др.] // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 58-61.
125. Особенности пародонтального статуса пациентов с потерей минеральной плотности костной ткани периферического скелета / С.Д. Арутюнов, А.Л. Верткий, И.В. Плескановская [и др.] // Стоматология. - 2008. - Т. 87, № 2. - С. 61-65.
126. Остеогенные потенции недифференцированных клеток пародонтальных тканей *in vitro* / Т. Воложин, Г. Мкртчян, А. Пакин [и др.] // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2012. - № 36. – С. 16-19.
127. Остеопороз в стоматологии - предмет академического интереса или вопрос практической медицины? / Е.Е. Конопля, В.М. Матвеев, А.Л. Верткин [и др.] // Ортодонтия. - 2007. - № 1. - С. 23-26.
128. Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани: монография / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова [и др.]. — Уфа: Мир печати, 2015. — 311 с.
129. Остеостимулирующее действие ксеногенного костного материала на репаративный остеогенез (экспериментально-морфологическое исследование) / В.Н. Балин, Д.В. Балин, А.К. Иорданишвили, М.И. Музыкин // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 2. - С. 5-9.
130. Оценка изменения качества жизни пациентов с дефектами зубных рядов и заболеваниями пародонта до и после проведения протезирования и имплантации зубов / Е.В. Турусова, Н.В. Булкина, Е.А. Голомазова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 3. - С. 689-692.
131. Оценка эффективности комплексного применения нового геля при дентальной имплантации / Л.С. Кравченко, А.М. Пасечник, А.В. Пасечник, А.П. Разуменко // Український стоматологічний альманах. – 2012. - № 3. – С. 83-86.

132. Оценка эффективности лечения хронического пародонтита с применением антимикробных и антиоксидантных средств / А.В. Митронин, Т.П. Вавилова, О.Е. Жилкина, И.Г. Островская // Пародонтология. - 2011. - Т. 16, № 4. - С. 52-56.
133. Павленко, М.А. Дентальная имплантация как альтернатива съёмному протезированию / М.А. Павленко // Стоматолог. Минск. - 2013. - № 2 (9). - С. 68-71.
134. Павлов, С.А. Изучение маркеров остеогенеза регенератов костной ткани челюстей после имплантации остеопластических материалов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 : 03.01.04 / Павлов Степан Андреевич. — М., 2011. — 24 с.
135. Пародонтология. Национальное руководство / под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 704 с.
136. Паслер, Ф.А. Рентгенодиагностика в практике стоматолога : пер. с нем. / Ф.А. Паслер, Х. Виссер ; под общ. ред. Н.А. Рабухиной. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 351 с.
137. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.Л. Осипова, Н.В. Булкина, Е.В. Токмакова, Л.В. Башкова // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1-7. - С. 1397-1400.
138. Петрович, Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита смешанной слюны и крови при хроническом генерализованном пародонтите / Ю.А. Петрович, М.Н. Пузин, Т.В. Сухова // Российский стоматологический журнал. - 2000. - № 3. - С. 11.
139. Плюснин, М.Ю. Применение томографического обследования пациентов, нуждающихся в лечении методом дентальной имплантации / М.Ю. Плюснин // Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т. 28, № 4. - С. 115-118.
140. Попков, В.Л. Фармакотерапевтическая активность натрия сукцината, «энергостима» и «мексидола». Применение в пародонтологии (обзор литературы) / В.Л. Попков, В.К. Леонтьев, П.А. Галенко-Ярошевский // Пародонтология. - 2009. - № 2. - С. 39-45.

141. Походенько-Чудакова, И.О. Обоснование исследования по разработке системы прогнозирования исходов дентальной имплантации. Аналитический обзор литературы / И.О. Походенько-Чудакова, Ю.В. Карсюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 6-12.
142. Применение дентальных имплантатов BONETRUST PLUS при непосредственной дентальной имплантации и немедленной нагрузке / Р.В. Ушаков, Г.Р. Хурхуров, А.Р. Ушаков, Х.Р. Даутов // Стоматология для всех. - 2013. - № 2. - С. 18-21.
143. Пути совершенствования первичной профилактики заболеваний пародонта / Ю.А. Слинько, И.А. Тучкина, И.И. Соколова, Е.Н. Рябоконт // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - Т. 27, № 18 (189). - С. 145-149.
144. Размыслов, А.В. Опыт применения отсроченной имплантации / А.В. Размыслов, А.У. Минкин // Пародонтология. - 2009. - № 2. - С. 74-77.
145. Результаты частотно-резонансного анализа при дентальной имплантации после выполнения костно-пластических операций в условиях атрофии костной ткани челюстей / А.А. Кулаков, Т.В. Брайловская, Б.М. Осман [и др.] // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 4. - С. 30-32.
146. Роль остеопротегерина в формировании остеопенического синдрома при хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Кочеткова, К.А. Буря, Л.Г. Угай [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С. 20-22.
147. Роль полиморфизмов гена рецептора кальцитонина (CALCR) И $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа (COL1A1) в патогенезе хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В.Г. Атрушкевич, Л.А. Дмитриева, А.В. Поляков [и др.] // Пародонтология. - 2009. - № 2. - С. 14-20.
148. Роль профилактических средств гигиены у пациентов с дентальными имплантатами в предупреждении воспалительных заболеваний пародонта / С.Б. Улитовский, А.А. Леонтьев, Е.С. Алексеева, Д.Ш. Алескеров // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 1. - С. 58-61.

149. Роль свободнорадикальных реакций в изменениях состояния тканей пародонта и протезного ложа / Г.А. Погосян, М.Ю. Тунян, Б.К. Лалаян [и др.] // Стоматология. - 2008. - Т. 87, № 6. - С. 72-74.
150. Рюблинг, Г. Свободное от напряжения мезо- и супраструктуры на внутрикостных имплантатах, изготовленных искроэрозионным методом SAE-Secotec / Г. Рюблинг // Панорама ортопедической стоматологии. – 2003. - № 4. – С. 2-7.
151. Робустова, Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2008. – 560 с.
152. Савельева, Н.Н. Состояние цитокиновой сети у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с паразитогами / Н.Н. Савельева // Вестник стоматологии. - 2016. - № 3 (96). - С. 33-37.
153. Савченко, Л.Н. Современные подходы к лечению и профилактики заболеваний пародонта / Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, С.П. Лукашук // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2012. - Т. 14, № 5. - С. 758.
154. Сагаловски, С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания / С. Сагаловски // Остеопороз и остеопатии. - 2012. - № 1. - С. 15-22.
155. Самигуллина, Л.И. Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита / Л.И. Самигуллина, Р.Р. Таминдарова // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 3. - С. 488.
156. Самойленко, И.А. Иммунологические критерии эффективности внутрикостной дентальной имплантации у больных хроническим генерализованным пародонтитом в стадии ремиссии / И.А. Самойленко // Современная стоматология. - 2016. - № 1 (80). - С. 43.
157. Седова, М.С. Исследование состояния костной ткани нижней челюсти методом количественной ультразвуковой томографии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14 / Седова Мария Сергеевна. — М., 2010. — 23 с.

158. Селезнева, Д. Динамика содержания биохимических маркеров активности остеоцитов при локальном применении альфакальцидола в процессе экспериментального ортодонтического вмешательства / Д. Селезнева // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2011. - № 33-34. – С. 22-24.
159. Серегин, С.С. К вопросу о диспансерном наблюдении и оценке результатов имплантации у пациентов с факторами риска / С.С. Серегин // Стоматология. - 2016. - Т. 95, № 1. - С. 73-76.
160. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, № 2. - С. 16-22.
161. Синус-лифтинг с применением синтетического остеопластического материала трикафор / А.Н. Гурин, В.С. Комлев, А.Ю. Федотов [и др.] // Дентальная имплантология и хирургия. - 2015. - № 1 (18). - С. 34-40.
162. Скальная, М.Г. Химические элементы-микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России / М.Г. Скальная, Р.М. Дубовой, А.В. Скальный. - Оренбург, 2004.
163. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Д.А. Наконечный, М.М. Нестерова // Пародонтология. - 2015. - Т. 2, № 75. - С. 3-9.
164. Современные технологии в стоматологии / А.А. Кулаков, Р.Ш. Гветадзе, Е.К. Кречина, И.Е. Гусева // Вестник Росздравнадзора. - 2009. - № 6. - С. 55-60.
165. Состояние местного иммунитета ротовой полости в условиях комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / Т.М. Ахкамова, А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, И.В. Валеев // Медицинский вестник Башкортостана. - 2007. - Т. 2, № 2. - С. 83-86.
166. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта по данным компьютерной капилляроскопии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболических нарушений / Е.К. Кречина, О.А. Зорина, Ф.К. Мустафина, А.М. Молчанов // Стоматология. - 2015. - Т. 94, № 4. - С. 20-23.
167. Состояние тканей пародонта у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями и системным остеопорозом / Г. Барер, А. Верткий, А. Наумов, И.

Бобзикова // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. - 2007. - Т. 6, № 2. - С. 30-33.

168. Способ лечения гипокальцемий, остеопорозов, переломов: пат. № 2268053 от 20.01.2006 Рос. Федерация / Г.Н. Коньгин, Н.С. Стрелков, Е.П. Тюлькин [и др.].

169. Сравнительное исследование замещения дефектов костной ткани остеопластическими материалами на основе α - и В-трикальцийфосфата / А.Н. Гурин, В.С. Комлев, И.В. Фадеева [и др.] // Стоматология. - 2012. - Т. 91, № 6. - С. 16-21.

170. Стоматологические аспекты остеопороза / Н.В. Плескановская, А.В. Наумов, А.О. Зекий [и др.] // Стоматология. – 2008. - № 7. – С. 18.

171. Стоматологический карандаш с наносубстанцией кальция глюконата для лечения, связанных с недостатком кальция: пат. № 2533264 от 04.12.2014 Рос. Федерация / Ф.Х. Камилов, Ю.В. Шикова, Г.В. Иванова [и др.] // Бюллетень № 32.

172. Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Драгунова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. - 2012. - № 2. - С. 3-8.

173. Тарасенко, С.В. Сравнительный анализ применения синтетических и ксеногенных остеопластических материалов для аугментации альвеолярного отростка/ части челюстей перед дентальной имплантацией по данным лучевых методов обследования / С.В. Тарасенко, Н.С. Серова, А.М. Ершова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2017. - Т. 7, № 2. - С. 21-30.

174. Твердохлебов, С.И. Особенности формирования кальций-фосфатных покрытий методом вч магнетронного напыления на имплантатах / С.И. Твердохлебов, Е.В. Шестериков, А.И. Мальчихина // Известия Томского политехнического университета. - 2012. - Т. 320, № 2. - С. 73-79.

175. Торопцева, Н.В. Нужно ли назначать препарат кальция и витамина Д: аргументы за и против / Н.В. Торопцева // Медицинский совет. – 2013. - № 4. – С. 70-73.

176. Триггерная роль белков теплового шока в иммуногенных реакциях при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста / Ю.И. Пинелис, Н.Н. Цыбиков, М.С. Малежик, Л.П. Малежик // Забайкальский медицинский вестник. - 2012. - № 1. - С. 33-38.
177. Улитовский, С.Б. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения / С.Б. Улитовский, Е.С. Алексеева, А.А. Васянина // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 3 (76). - С. 33-36.
178. Уровень белка теплового шока-70, цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при пародонтите / Н.Н. Цыбиков, С.В. Баранов, Б.И. Кузник [и др.] // Стоматология. - 2014. - Т. 93, № 1. - С. 16-18.
179. Усманова, Ш.Р. Патогенетические особенности течения генерализованного пародонтита у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения / Ш.Р. Усманова, А.А. Хаджиметов // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 720-723.
180. Фаршатова, Е.Р. Механоактивированная аморфная (нанодисперсная) форма кальция глюконата в лечении остеопенического состояния, вызванного введением дихлорэтана: научная дискуссия // Вопросы медицины: сборник трудов VI международной научно-практической конференции. – М., 2012. – С. 36-43.
181. Февралева, А.Ю. Факторы, влияющие на отдаленные результаты протезирования с опорой на имплантаты. Пятилетнее клиническое проспективное исследование. Часть II / А.Ю. Февралева // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 3. - С. 68-72.
182. Характер изменений костного изофермента щелочной фосфатазы маркеров апоптоза у стоматологических пациентов в различные сроки после дентальной имплантации / Е.В. Стрельников, Н.Н. Слюсарь, В.В. Богатов [и др.] // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 4 (77). - С. 69-72.
183. Характер поражения пародонта при системной потере минеральной плотности кости / С.Д. Арутюнов, А.Л. Верткин, Н.В. Плескановская [и др.] // Российский стоматологический журнал. - 2009. - № 1. - С. 23-25.

184. Характеристика микробиоты рта по данным ПЦР-диагностики у пациентов с пародонтитом перед дентальной имплантацией / Е.В. Глазкова, И.С. Лашко, А.Н. Камнина, А.Ф. Степанов // Современные проблемы науки, технологий, инновационной деятельности: сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. – М., 2017. – С. 12-16.
185. Хотимченко, С.А. Проблема обеспечения безопасности наноразмерных объектов для здоровья человека / С.А. Хотимченко, И.В. Гмошинский, В.А. Тутельян // Гигиена и санитария. - 2009. - № 5. - С. 7-10.
186. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов, Е.А. Михеева, Н.А. Голева, М.М. Нестерова // Пародонтология. - 2010. - Т. 15, № 1. - С. 3-7.
187. Хусаинова, Р.И. Генетика остеопороза / Р.И. Хусаинова, Э.К. Хуснутдинова. - Уфа: Гилем : Башкирская энциклопедия, 2015. — 391 с.
188. Цепов, Л.М. Апоптоз и воспалительные заболевания пародонта (обзор литературы) / Л.М. Цепов // Пародонтология. - 2009. - № 2. - С. 3-6.
189. Цепов, Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. - 2014. - Т. 19, № 3. - С. 3-6.
190. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С.В. Сибиряк, В.А. Черпешнев, А.С. Симбирцев [и др.]. — Екатеринбург: УрО РАН, 2006. — 160 с.
191. Цитокиновый профиль десневой жидкости у пациентов после внутрикостной дентальной имплантации и при развитии периимплантита / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов, Т.В. Царева // Стоматология. – 2015. – Т. 92, № 3. – С. 52-55.
192. Чуйко, А.Н. Об особенностях биомеханики многокорневого зуба в норме и при резорбции костной ткани / А.Н. Чуйко, Л.В. Уварова // Пародонтология. - 2008. - № 1. - С. 25-39.
193. Чуйко, А.Н. Особенности биомеханики в стоматологии / А.Н. Чуйко, В.Е. Вовк. – Харьков: Прапор, 2006. – 304 с.

194. Швырков, М.Б. Стадийность регенерации кости и основы фармакологической коррекции репаративного остеогенеза нижней челюсти / М.Б. Швырков // Стоматология. - 2012. - Т. 91, № 1. - С. 9-12.
195. Шемонаев, В.И. Сравнительная информативность морфологических, рентгенологических и биомеханических критериев остеointеграции в эксперименте / В.И. Шемонаев, В.В. Новочадов, А.Ю. Алексеенко // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2014. - № 3. - С. 22-25.
196. Шипский, А.В. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести / А.В. Шипский // Пародонтология. – 2014. - № 1 (70). – С. 35-42.
197. Широков, В.Ю. Изменения адгезионной функции эндотелия и цитокиновый баланс у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.Ю. Широков, О.Ю. Жданова, А.Н. Иванов // Пародонтология. - 2015. - Т. 2, № 75. - С. 55-59.
198. Щербаков, М.В. Особенности диагностики дентальных периимплантитов при минимальной тиреоидной недостаточности / М.В. Щербаков, Е.С. Головина, Ф.Н. Гильмиярова // Стоматология. - 2008. - Т. 87, № 5. - С. 50-55.
199. Щербич, В.М. Клинико-морфологические параллели в скрининговой оценке костной ткани нижней челюсти при заболеваниях пародонта: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.14 : 14.03.02 / Щербич Владимир Михайлович. - Омск, 2010. — 21 с.
200. Экспериментальная оценка высвобождения фенилпропаноидов из стоматологической повязки на основе фитопрепарата «дентос» / Н.Р. Шагалиева, А.Е. Щербовских, Е.В. Авдеева [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 9-2. - С. 370-373.
201. Экспертные оценки в изучении осложнений, показаний и противопоказаний к ортопедическому лечению больных с дефектами зубных рядов с использованием зубных имплантов / И. Кицул, А. Терентьев, Д. Грачев [и др.] // Кафедра. Стоматологическое образование. – 2011. - № 33-32. – С. 54-57.

202. Экспрессия цитокинов в зубодесневой борозде у больных периимплантитами / Е.Е. Николаева, В.Н. Царев, А.М. Пакин [и др.] // Dental forum. – 2012. - № 2 (43). - С. 5-9.
203. Эффективность действия механоактивированной аморфной формы глюконата кальция и антиоксидантного витаминного комплекса на метаболизм костной ткани при хронической интоксикации хлорированным углеводородом / Э.Р. Бикметова, И.А. Меньшикова, Е.Р. Фаршатова [и др.] // Омский научный вестник. - 2011. - № 1 (104). - С. 85-88.
204. Юренева, С. Остеопротегерин и его лиганды в регуляции костной резорбции: экспериментальные и клинические аспекты применения при эстрогендефицитных состояниях / С. Юренева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - Т. LIII, № 1. - С. 107-110.
205. Яременко, А.И. Экспериментальное изучение фракционного лазерного воздействия на регенерацию костной ткани в зоне аугментации / А.И. Яременко, А.Ю. Зерницкий, Е.А. Зерницкая // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 1 (78). – С. 18-21.
206. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии: Обзор / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1997. — № 5. — С. 7-14.
207. Ярилин, Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов / Д.А. Ярилин // Иммунология. - 2014. - Т. 35, № 4. - С. 195-201.
208. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement / C. Pongchaiyakul, S. Panichkul, T. Songpatanasilp, T.V. Nguyen // Osteoporos Int. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 525-31.
209. Abe, Y. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women / Y. Abe, H. Ishikawa, A. Fukao Tohoku // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 214, № 1. – P. 51-9.
210. Aggarwal, B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B.B. Aggarwal // Nat. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 3, № 9. – P. 745-56.

211. Aghaloo, T.L. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? / T.L. Aghaloo, P.K. Moy // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2007. – Vol. 22, Suppl. – P. 49-70.
212. Antiinflammatory effects of tumor necrosis factor on hematopoietic cells in a murine model of erosive arthritis / S. Blüml, N.B. Binder, B. Niederreiter [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 1608-19.
213. Araújo, M.G. beta-Tricalcium phosphate in the early phase of socket healing: an experimental study in the dog / M.G. Araújo, B. Liljenberg // *J. Clin. Oral Implants Res.* – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 445-54.
214. Assessments of trabecular bone density at implant sites on CT images / R.C. de Oliveira, C.R. Leles, L.M. Normanha [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2008. – Vol. 105, № 2. – P. 231-8.
215. Association between osteoporosis and periodontal disease / F.F. Lopes, F.H. Loureiro, A.F. de Pereira [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 30, № 8. – P. 379-83.
216. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population / T. Dietrich, K.J. Joshipura, B. Dawson-Hughes, H.A. Bischoff-Ferrari // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80, № 1. – P. 108-13.
217. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men / M. Naito, K. Miyaki, T. Naito [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 216-22.
218. Bergmann, F. Новая концепция лечения периимплантита / F. Bergmann // *Новое в стоматологии.* - 2013. - Т. 190, № 2. - С. 77-81 .
219. Beutler, B. Innate immunity: an overview / B. Beutler // *Mol. Immunol.* – 2004. – Vol. 40, № 12. – P. 845-59.
220. Bone graft and implants in a patient with systemic mastocytosis / A. Thor, V.F. Stenport, A. Larsson, A. Boström // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 79-86.

221. Buccal bone plate in the immediately placed and restored maxillary single implant: a 7-year retrospective study using computed tomography / M. Degidi, D. Nardi, G. Daprile, A. Piattelli // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 62-6.
222. Buzalaf, M.A. The role of matrix metalloproteinases in dental erosion / M.A. Buzalaf, M.T. Kato, A.R. Hannas // *Adv. Dent. Res.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 72-6.
223. Carranzas's clinical periodontology / ed. M.G. Newman, H.H. Takei, F.A. Carranzas. – 2002. – 1033 p.
224. Casey, H. RDH, MBA Perio pathways etiology fast-forwarded: The host-bacterial interaction theory and the risk continuum / H. Casey // *Contemporary Oral hygiene.* – 2004. – P. 16-20.
225. Chang, P.C. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants / P.C. Chang, N.P. Lang, W.V. Giannobile // *Clin. Oral Implants Res.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 1-12.
226. Clinical and histologic evaluation of granular Beta-tricalcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects: a report on five cases / A. Stavropoulos, P. Windisch, D. Szendrői-Kiss [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 325-34.
227. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: a randomized prospective clinical trial / M. Sanz, R. Lorenzo, J.J. Aranda [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36, № 10. – P. 868-76.
228. Clinical evaluation of demineralized bone allograft for sinus lifts in humans: a clinical and histologic study / Y.H. Won, S.G. Kim, J.S. Oh, S.C. Lim // *Implant. Dent.* – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 460-4.
229. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study / Z. Schwartz, M. Goldstein, E. Raviv [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 204-11.

230. Colocalization of *Porphyromonas gingivalis* with CD4⁺ T cells in periodontal disease / H. Guyodo, V. Meuric, L. Le Pottier [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 64, № 2. – P. 175-83.
231. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study / O. Löfman, P. Magnusson, G. Toss, L. Larsson // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 356, № 1-2. – P. 67-75.
232. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis / A.S. Ertugrul, H. Sahin, A. Dikilitas [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 44-51.
233. Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients / L. Kullman, A. Al-Asfour, L. Zetterqvist, L. Andersson // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 96-100.
234. Correlation analysis between plasma levels of 25-hydroxy vitamin D3 and osteocalcin in patients with aggressive periodontitis / K.N. Liu, H.X. Meng, X.L. Tang [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 49-51.
235. DeLuca, S. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part II: Peri-implant bone loss / S. DeLuca, G. Zarb // *Int. J. Prosthodont.* – 2006. – Vol. 19, № 6. – P. 560-6.
236. Dental procedures and risk of experiencing a second vascular event in a Medicare population / D. Skaar, H. O'Connor, S. Lunos [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2012. – Vol. 143, № 11. – P. 1190-8.
237. Deo, V. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response / V. Deo, M.L. Bhongade // *Dent. Today.* – 2010. – Vol. 29, № 9. – P. 60-2.
238. Dhir, S. Biofilm and dental implant: The microbial link / S. Dhir // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 5-11.
239. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components / O. Takeuchi, K. Hoshino, T. Kawai [et al.] // *Immunity.* – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 443-51.

240. Dinarello, C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism / C.A. Dinarello // *Blood*. – 1991. – Vol. 77, № 8. – P. 1627-52.
241. Dmitrieva, L.A. Mineral bone density and mineral exchange status in patients with chronic generalized parodontitis / L.A. Dmitrieva, A.M. Mkrtumian, V.G. Atrushkevich // *Стоматология*. - 2009. - Т. 88, № 6. - С. 24-28.
242. Dudko, A. Occurrence of fungi in oral cavity of patients with periodontitis / A. Dudko, A.J. Kurnatowska // *Wiad Parazytol.* – 2007. – Vol. 53, № 4. – P. 295-300.
243. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets / M. Quirynen, R. Vogels, W. Peeters [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 25-37.
244. Early healing after ridge preservation with a new collagen matrix in dog extraction sockets: preliminary observations / C. Cioban, R. Zăgănescu, A. Roman [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 125-30.
245. Early implant survival in posterior maxilla with or without beta-tricalcium phosphate sinus floor graft / S. Uckan, K. Deniz, E. Dayangac [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010. – Vol. 68, № 7. – P. 1642-5.
246. Early loading of implants with fixed dental prostheses in edentulous mandibles: 7.2-year clinical results from a prospective study / S. Schwarz, G. Bernhart, C. Eiffler [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 904-12.
247. Effect of homologous PRP on proliferation of human periodontally affected osteoblasts. In vitro preliminary study. Report of a case / C.E. Markopoulou, P. Markopoulos, X.E. Dereka [et al.] // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 167-72.
248. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study / B.H. Choi, S.J. Zhu, B.Y. Kim [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 420-4.
249. Effect of postoperative radiotherapy on the functional result of implants placed during ablative surgery for oral cancer / R.H. Schepers, A.P. Slagter, J.H. Kaanders [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2006. – Vol. 35, № 9. – P. 803-8.

250. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 / G. Tüter, B. Kurtiş, M. Serdar [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2005. – Vol. 32, № 9. – P. 1011-5.
251. Effects of tobacco smoking on the survival rate of dental implants placed in areas of maxillary sinus floor augmentation: a systematic review / L. Chambrone, P.M. Preshaw, J.D. Ferreira [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 408-16.
252. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis / T. Majima, Y. Komatsu, A. Shimatsu [et al.] // Endocr. J. – 2008. – Vol. 55, № 1. – P. 127-34.
253. Evaluation of cone beam computed tomography in the detection of horizontal periodontal bone defects: an in vivo study / C.V. Feijo, J.G. Lucena, L.M. Kurita, S.L. Pereira // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. e162-8.
254. Evaluation of demineralized bone matrix paste and putty in periodontal intraosseous defects / S.A. Bender, J.B. Rogalski, M.P. Mills [et al.] // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76, № 5. – P. 768-77.
255. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study / M. Ambati, K.R. Rani, P.V. Reddy [et al.] // J. Nat. Sci. Biol. Med. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 99-103.
256. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 in gingivitis and chronic periodontitis / S.M. Sarah, S. Tamilselvan, S. Kamatchiammal, R. Suresh // Indian J. Dent. Res. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 114-6.
257. Factors affecting the accuracy of buccal alveolar bone height measurements from cone-beam computed tomography images / R. Wood, Z. Sun, J. Chaudhry [et al.] // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. – 2013. – Vol. 143, № 3. – P. 353-63.
258. Fanuscu, M.I. Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible / M.I. Fanuscu, T.L. Chang // Clin. Oral Implants Res. – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 213-8.

259. Fiber-optic microsphere-based antibody array for the analysis of inflammatory cytokines in saliva / T.M. Blicharz, W.L. Siqueira, E.J. Helmerhorst [et al.] // *Anal. Chem.* – 2009. – Vol. 81, № 6. – P. 2106-14.
260. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones / C. Swanson, M. Lorentzon, H.H. Conaway, U.H. Lerner // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, № 7. – P. 3613-22.
261. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease / I.L. Chapple, G. Brock, C. Eftimiadi, J.B. Matthews // *Mol. Pathol.* – 2002. – Vol. 55, № 6. – P. 367-73.
262. Guo, C.Y. Effects of surface charges on dental implants: past, present, and future / C.Y. Guo, J.P. Matinlinna, A.T. Tang // *Int. J. Biomater.* – 2012. – 2012. – P. 381535.
263. Gyo, C.Y. A novel finding of sandblasting's effect of titanium surface-static charges generation / C.Y. Gyo, T.H. Tang, J.P. Matinlinna // *J. Adhesion Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 96, № 23. – P. 2603-2613.
264. Gyo, C.Y. Insights into surface treatment methods of titanium dental implants / C.Y. Gyo, T.H. Tang, J.P. Matinlinna // *J. Adhesion Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 189-205.
265. Hajishengallis, G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response / G. Hajishengallis // *Trends Immunol.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 3-11.
266. Histological, histomorphometric, and radiographic evaluation of a sinus augmentation with a new bone allograft: a clinical case report / R. Gapski, C. Misch, D. Stapleton [et al.] // *Implant Dent.* – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 430-8.
267. Histomorphometric evaluation of mineralized cancellous allograft in the maxillary sinus augmentation: a 4 case report / D.S. Sohn, J.K. Lee, K.M. An, H.I. Shin // *Implant. Dent.* – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 172-81.
268. Horowitz, R.A. β -Tricalcium phosphate as bone substitute material: Properties and clinical applications / R.A. Horowitz, Z. Mazor, Ch. Foitzik // *Titanium.* – 2009. – № 1. – P. 1-5.

269. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study / E. Sornay-Rendu, F. Munoz, P. Garnero [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 1813-9.
270. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease / C.A. Ramseier, J.S. Kinney, A.E. Herr [et al.] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 3. – P. 436-46.
271. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites / P.L. Casado, I.B. Otazu, A. Balduino [et al.] // *Implant. Dent.* – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 226-35.
272. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis / L. Yin, L. Li, Y. Pan [et al.] // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. 318-21.
273. IL-1 β inhibits human osteoblast migration / N.E. Hengartner, J. Fiedler, A. Ignatius, R.E. Brenner // *Mol. Med.* – 2013. – № 19. – P. 36-42.
274. Immediate loading with fixed implant-supported restorations in an edentulous patient with an HIV infection: a case report / G.E. Romanos, E. Goldin, L. Marotta [et al.] // *Implant. Dent.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 8-12.
275. Implant displacement into the mandible: an unusual complication during implant surgery / R.M. Doh, N.S. Pang, K.D. Kim, W. Park // *Implant. Dent.* – 2011. – Vol. 20, № 5. – P. 345-8.
276. Implant periapical lesion: diagnosis and treatment / M. Peñarrocha-Diago, L. Maestre-Ferrín, J. Cervera-Ballester, D. Peñarrocha-Oltra // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2012. – Vol. 17, № 6. – P. e1023-7.
277. Influence of glycemic control on the levels of subgingival periodontal pathogens in patients with generalized chronic periodontitis and type 2 diabetes / T.S. Miranda, M. Feres, B. Retamal-Valdés [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 82-89.
278. Influence of repeated screw tightening on bacterial leakage along the implant-abutment interface / C. do Nascimento, V. Pedrazzi, P.K. Miani [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2009. – Vol. 20, № 12. – P. 1394-7.

279. Initial periodontal therapy reduced systemic and local 25-hydroxy vitamin D(3) and interleukin-1beta in patients with aggressive periodontitis / K. Liu, H. Meng, R. Lu [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 260-6.
280. Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens / S. Reichert, H.K. Machulla, J. Klapproth [et al.] // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1434-43.
281. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis / D.T. Graves, A.J. Delima, R. Assuma [et al.] // J. Periodontol. – 1998. – Vol. 69, № 12. – P. 1419-25.
282. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and periimplant disease. An update / M.E. Candel-Martí, A.J. Flichy-Fernández, T. Alegre-Domingo [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. e518-21.
283. Is The Periapical lesion a Risk For Periimplantitis? (A review) / Z.R. Esfahrood, M. Kadkhodazadeh, R. Amid, A. Rokn // J. Dent. (Tehran). – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 162-73.
284. Ivashkiv, L.B. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function / L.B. Ivashkiv // Trends Immunol. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 216-23.
285. Jaw and long bone marrows have a different osteoclastogenic potential / A.P. de Souza Faloni, T. Schoenmaker, A. Azari [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 2011. – Vol. 88, № 1. – P. 63-74.
286. Kaushik, R. Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study / R. Kaushik, R.K. Yeltiwar, K. Pushpanshu // J. Periodontol. – 2011. – Vol. 82, № 9. – P. 1353-9.
287. Kim, K.K. Outcomes of dental implant treatment in patients with generalized aggressive periodontitis: a systematic review / K.K. Kim, H.M. Sung // J. Adv. Prosthodont. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 210-7.
288. Kim, S.G. Placement of implant after bone graft using J block allograft / S.G. Kim, J.S. Park, S.C. Lim // Implant. Dent. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 21-8.

289. Kobayashi, Y. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis / Y. Kobayashi, N. Udagawa, N. Takahashi // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 61-72.
290. Kobayashi, Y. Roles of Wnt signaling in bone metabolism / Y. Kobayashi // *Clin. Calcium.* – 2012. – Vol. 22, № 11. – P. 1701-6.
291. Kong, D. Modulation of aldehyde dehydrogenase activity affects ($\pm$)-4-hydroxy-2E-nonenal (HNE) toxicity and HNE-protein adduct levels in PC12 cells / D. Kong, V. Kotraiah // *J. Mol. Neurosci.* – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 595-603.
292. Konopka, L. Effect of scaling and root planing on interleukin-1 β , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients / L. Konopka, A. Pietrzak, E. Brzezińska-Błaszczyk // *J. Periodontal Res.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 681-8.
293. L-DNase II associated with active process during ethanol induced cell death in ARPE-19 / J.Y. Brossas, R. Tanguy, F. Brignole-Baudouin [et al.] // *Mol. Vis.* – 2004. – № 10. – P. 65-73.
294. Lee, K.H. Clinical evaluation of a collagen matrix to enhance the width of keratinized gingiva around dental implants / K.H. Lee, B.O. Kim, H.S. Jang // *J. Periodontal Implant Sci.* – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 96-101.
295. Leonetti, J.A. Localized maxillary ridge augmentation with a block allograft for dental implant placement: case reports / J.A. Leonetti, R. Koup // *Implant. Dent.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 217-26.
296. Levin, L. A retrospective evaluation of 1,387 single-tooth implants: a 6-year follow-up / L. Levin, P. Sadet, Y. Grossmann // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol. 77, № 12. – P. 2080-3.
297. Lindhe, J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* / J. Lindhe, N.P. Lang, N. Karting. – 5-th ed. – Blackwell, 2008. – 1340 p.
298. Lindhe, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology / J. Lindhe, J. Meyle // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 8 Suppl. – P. 282-5.

299. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? / E. Baltacıoğlu, P. Yuva, G. Aydın [et al.] // J. Periodontol. – 2014. – Vol. 85, № 10. – P. 1432-41.
300. Mal connects TLR2 to PI3Kinase activation and phagocyte polarization / S. Santos-Sierra, S.D. Deshmukh, J. Kalnitski [et al.] // EMBO J. – 2009. – Vol. 28, № 14. – P. 2018-27.
301. Mandibular alveolar reconstruction using three-dimensional planning / E.J. Moore, M.L. Hinni, K. Arce, T. Salinas // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 328-34.
302. Mengel, R. Implants in patients treated for generalized aggressive and chronic periodontitis: a 3-year prospective longitudinal study / R. Mengel, L. Flores-de-Jacoby // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76, № 4. – P. 534-43.
303. Mengel, R. Osseointegrated implants in subjects treated for generalized aggressive periodontitis: 10-year results of a prospective, long-term cohort study / R. Mengel, M. Behle, L. Flores-de-Jacoby // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78, № 12. – P. 2229-37.
304. MMP-8 -799 C>T genetic polymorphism is associated with the susceptibility to chronic and aggressive periodontitis in Taiwanese / Y.H. Chou, Y.P. Ho, Y.C. Lin [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2011. – Vol. 38, № 12. – P. 1078-84.
305. Molecular mechanisms of ALDH3A1-mediated cellular protection against 4-hydroxy-2-nonenal / W. Black, Y. Chen, A. Matsumoto [et al.] // Free Radic Biol. Med. – 2012. – Vol. 52, № 9. – P. 1937-44.
306. Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3- to 16-year results of a prospective long-term cohort study / K. Swierkot, P. Lottholz, L. Flores-de-Jacoby, R. Mengel // J. Periodontol. – 2012. – Vol. 83, № 10. – P. 1213-25.
307. Multistage bone-charged distraction osteogenesis for aesthetic reconstruction of an extensive bone deficiency in the mandible / Y. Watanabe, R. Sasaki, T. Ando [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 175-7.

308. Murray, P.J. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets / P.J. Murray, T.A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 11. – P. 723-3.
309. Nabeel, A. Effects of antibiotics on dental implants: a review / A. Nabeel, S. Najeeb // *J. Clin. Med. Res.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 1–6.
310. Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 Gene Polymorphism is Associated with Chronic Periodontitis Not Peri-Implantitis in an Iranian Population: A Cross Sectional Study / M. Kadkhodazadeh, A.R. Ebadian, R. Amid [et al.] // *Acta Med. Iran.* – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 323-9.
311. Neutrophil serine proteinases cleave bacterial flagellin, abrogating its host response-inducing activity / Y.S. López-Boado, M. Espinola, S. Bahr, A. Belaaouaj // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 1. – P. 509-15.
312. Nogueira-Filho, G. Prognosis in implant dentistry: a system for classifying the degree of peri-implant mucosal inflammation / G. Nogueira-Filho, A.M. Iacopino, H.C. Tenenbaum // *J. Can. Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 77. – P. 1-6.
313. Okayasu, K. Decision tree for the management of periimplant diseases / K. Okayasu, H.L. Wang // *Implant Dent.* – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 256-61.
314. Onyango, A.N. New hypotheses on the pathways of formation of malondialdehyde and isofurans / A.N. Onyango, N. Baba // *Free Radic Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49, № 10. – P. 1594-600.
315. Oral squamous cell carcinoma in the vicinity of dental implants / M. Moergel, J. Karbach, M. Kunkel, W. Wagner // *Clin. Oral Investig.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 277-84.
316. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period / P.I. Brånemark, B.O. Hansson, R. Adell [et al.] // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.* – 1977. – № 16. – P. 1-13.
317. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis / S. Jabbar, J. Drury, J.N. Fordham [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 354-7.

318. Panjamurthy, K. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis / K. Panjamurthy, S. Manoharan, C.R. Ramachandran // *Cell Mol. Biol. Lett.* – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 255-64.
319. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis / A.B. Acquier, A.K. De Couto Pita, L. Busch, G.A. Sánchez // *Redox. Rep.* – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 119-126.
320. Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications / N. Zarkovic, A. Cipak, M. Jaganjac [et al.] // *J. Proteomics.* – 2013. – Vol. 92. – P. 239-47.
321. Periodontal disease in type 2 diabetes mellitus / M. Haseeb, K.I. Khawaja, K. Ataulloh [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 514-8.
322. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth / C.F. Ferreira, M.C. Carriel Gomes, J.S. Filho [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 456-60.
323. PMN responses in chronic periodontal disease: evaluation by gingival crevicular fluid enzymes and elastase-alpha-1-proteinase inhibitor complex / R. Buchmann, A. Hasilik, M.E. Nunn [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2002. – Vol. 29, № 6. – P. 563-72.
324. Positively charged bioactive Ti metal prepared by simple chemical and heat treatments / T. Kokubo, D.K. Pattanayak, S. Yamaguchi [et al.] // *J. R. Soc. Interface.* – 2010. – № 7, Suppl. 5. – P. S503-13.
325. Promsudthi, A. The role of Toll-like receptor 2 and 4 in gingival tissues of chronic periodontitis subjects with type 2 diabetes / A. Promsudthi, S. Poomsawat, W. Limsricharoen // *J. Periodontal Res.* – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 346-54.
326. Protease inhibitors, the responsible components for the serum-dependent enhancement of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxicity / A. Johansson, R. Claesson, G. Belibasakis [et al.] // *Eur. J. Oral Sci.* – 2001. – Vol. 109, № 5. – P. 335-41.
327. Rehabilitation of atrophic maxilla using the combination of autogenous and allogeneic bone grafts followed by protocol-type prosthesis / R. Margonar, P.L. dos Santos, T.P. Queiroz, E. Marcantonio // *J. Craniofac. Surg.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 1894-6.

328. Renvert, S. Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review / S. Renvert, I. Polyzois, R. Maguire // *Clin. Oral Implants Res.* – 2009. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 216-27.
329. Replacement of a molar with 2 narrow diameter dental implants / Z. Mazor, A. Lorean, E. Mijiritsky, L. Levin // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 36.
330. Ridge preservation with and without primary wound closure: a case series / D.M. Kim, N. De Angelis, M. Camelo [et al.] // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 71-8.
331. Roos-Jansåker, A.M. Treatment of peri-implant infections: a literature review / A.M. Roos-Jansåker, S. Renvert, J. Egelberg // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30, № 6. – P. 467-85.
332. Rossomando, E.F. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans / E.F. Rossomando, J.E. Kennedy, J. Hadjimichael // *Arch. Oral Biol.* – 1990. – Vol. 35, № 6. – P. 431-4.
333. Sagalovsky, S. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis / S. Sagalovsky, M. Schönert // *Clin. Exp. Pathol.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 146–153.
334. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment / W.M. Sexton, Y. Lin, R.J. Kryscio [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38, № 5. – P. 434-41.
335. Salivary Lipid Peroxidation in Patients With Generalized Chronic Periodontitis and Acute Coronary Syndrome / T.T. Nguyen, L.Q. Ngo, A. Promsudthi, R. Surarit // *J. Periodontol.* – 2016. – Vol. 87, № 2. – P. 134-41.
336. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis / U.K. Gursoy, E. Könönen, S. Huuonen [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 18-25.
337. Schett, G. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment / G. Schett, E. Gravallesse // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8, № 11. – P. 656-64.

338. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab / L. Idolazzi, E. Wantaggiatti, G. Tripl [et al.] // Osteopor. Int. – 2013. – Vol. 24, suppl.1. – P. 9185. AN 71242863
339. Sela, B.A. Dermatological manifestations of smoking / B.A. Sela // Harefuah. – 2002. – Vol. 141, № 8. – P. 736-40.
340. Selvi, F. Clinical management of microstomia due to the static treatment of facial paralysis and oral rehabilitation with dental implants / F. Selvi, E. Guven, D. Mutlu // J. Craniofac. Surg. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 967-9.
341. Serum sclerostin and DKK1 levels in parathyroid disorders / G. Viccica, L. Cianferatti, S. Borsadi [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2012. – Vol. 27: Confer. Publication: (var pagings) AN 71159093
342. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in monitoring bisphosphonate treatment with clodronate: a comparison with urinary N-terminal telopeptide of type I collagen and serum type I procollagen amino-terminal propeptide / R. Tähtelä, J. Seppänen, K. Laitinen [et al.] // Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 16, № 9. – P. 1109-16.
343. Shell technique using a rigid resorbable barrier system for localized alveolar ridge augmentation / G. Iglhaut, F. Schwarz, M. Gründel [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. e149-54.
344. Shen, Y.X. Oxidative stress and antioxidant therapy of chronic periodontitis / Y.X. Shen, S.J. Guo, Y.F. Wu // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2016. – Vol. 51, № 7. – P. 442-445.
345. Short-term success of osseointegrated dental implants in HIV-positive individuals: a prospective study / G.C. Stevenson, P.C. Riano, A.J. Moretti [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 1-10.
346. Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies / D. Chappard, B. Guillaume, R. Mallet [et al.] // Micron. – 2010. – Vol. 41, № 4. – P. 321-6.
347. Smad6-specific recruitment of Smurf E3 ligases mediates TGF- β 1-induced degradation of MyD88 in TLR4 signalling / Y.S. Lee, J.S. Park, J.H. Kim [et al.] // Nat. Commun. – 2011. – № 2. – P. 460.

348. Smoking, radiotherapy, diabetes and osteoporosis as risk factors for dental implant failure: a meta-analysis / H. Chen, N. Liu, X. Xu [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71955.
349. Socket preservation using bovine bone mineral and collagen membrane: a randomized controlled clinical trial with histologic analysis / D. Cardaropoli, L. Tamagnone, A. Roffredo [et al.] // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 421-30.
350. Socket site preservation using bovine bone mineral with and without a bioresorbable collagen membrane / M. Perelman-Karmon, A. Kozlovsky, R. Liloy, Z. Artzi // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 459-65.
351. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation / R.L. van Bezooijen, P. ten Dijke, S.E. Papapoulos, C.W. Löwik // Cytokine Growth Factor Rev. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 319-27.
352. Subgingival distribution of yeast and their antifungal susceptibility in immunocompetent subjects with and without dental devices / V.M. Jewtuchowicz, M.I. Brusca, M.T. Mujica [et al.] // Acta Odontol. Latinoam. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 17-22.
353. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study / A.M. Roos-Jansåker, H. Renvert, C. Lindahl, S. Renvert // J. Clin. Periodontol. – 2007. – Vol. 34, № 7. – P. 625-32.
354. Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years / C. Doll, C. Nack, J.D. Raguse [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 1347-52.
355. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis / Z. Liu, Y. Liu, Y. Song [et al.] // Dis. Markers. – 2014. – 2014. – P. 931083.
356. The accuracy and reliability of radiographic methods for the assessment of marginal bone level around oral implants / E. De Smet, R. Jacobs, F. Gijbels, I. Naert // Dentomaxillofac. Radiol. – 2002. – Vol. 31, № 3. – P. 176-81.

357. The anti-inflammatory effects of matrix metalloproteinase-3 on irreversible pulpitis of mature erupted teeth / H. Eba, Y. Murasawa, K. Iohara [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e52523.
358. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease / I.S. Gomes-Filho, J.S. de Passos, S.S. Cruz [et al.] // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78, № 9. – P. 1731-40.
359. The effect of gingival retraction procedures on periodontal indices and crevicular fluid cytokine levels: a pilot study / J. Feng, H. Aboyoussef, S. Weiner [et al.] // J. Prosthodont. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 108-12.
360. The effect of titanium surface roughening on protein absorption, cell attachment, and cell spreading / S.K. Nishimoto, M. Nishimoto, S.W. Park [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 675-80.
361. The level of matrix metalloproteinases and type IV collagen in the gingival mucosa under different clinical forms of periodontitis in pre-and pubertal periods and their prognostic value / Z.G. Tsagareli, T.E. Shishniashvili, L.E. Gogiashvili [et al.] // Georgian Med. News. – 2012. – № 206. – P. 25-9.
362. The masticatory system under varying functional load. Part 2: Effect of reduced masticatory load on the degree and distribution of mineralization in the rabbit mandible / T. Grünheid, G.E. Langenbach, P. Brugman [et al.] // Eur. J. Orthod. – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 365-71.
363. The use of implantoplasty and guided bone regeneration in the treatment of peri-implantitis: two case reports / J.J. Suh, Z. Simon, Y.S. Jeon [et al.] // Implant Dent. – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 277-82.
364. TNF activates calcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT)c1 signaling pathways in human macrophages / A. Yarilina, K. Xu, J. Chen, L.B. Ivashkiv // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011. – Vol. 108, № 4. – P. 1573-8.
365. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J / B. Zhao, S.N. Grimes, S. Li [et al.] // J. Exp. Med. – 2012. – Vol. 209, № 2. – P. 319-34.

366. Trabecular alveolar bone microarchitecture in the human mandible using high resolution magnetic resonance imaging / L. Choël, D. Last, F. Duboeuf [et al.] // *Dentomaxillofac. Radiol.* – 2004. – Vol. 33, № 3. – P. 177-82.
367. Trabecular bone ratio of mandible using micro-computed tomography in Korean / S.Y. Won, S.H. Kim, S.T. Kim [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 920-4.
368. TRAFs in RANK signaling / B.G. Darnay, A. Besse, A.T. Poblenz [et al.] // *J. Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – № 597. – P. 152-9.
369. Turkeyilmaz, I. Bone density assessments of oral implant sites using computerized tomography / I. Turkeyilmaz, T.F. Tözüm, C. Tumer // *J. Oral Rehabil.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 267-72.
370. Twito, D. The effect of cigarette smoking habits on the outcome of dental implant treatment / D. Twito, P. Sade // *Peer J.* – 2014. – № 2. – P. e546.
371. Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane / F. Schwarz, A. Sculean, K. Bieling [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 1. – P. 80-7.
372. Use of allogeneic bone graft in maxillary reconstruction for installation of dental implants / K.U. Gomes, J.L. Carlini, C. Biron [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2008. – Vol. 66, № 11. – P. 2335-8.
373. Variations in the trabecular bone ratio of the maxilla according to sex, age, and region using micro-computed tomography in Koreans / S.T. Kim, S.Y. Won, S.H. Kim [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 654-8.
374. Whole-saliva proteolysis and its impact on salivary diagnostics / K. Thomadaki, E.J. Helmerhorst, N. Tian [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 90, № 11. – P. 1325-30.
375. Yao, Z. NF-kappaB p100 limits TNF-induced bone resorption in mice by a TRAF3-dependent mechanism / Z. Yao, L. Xing, B.F. Boyce // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 10. – P. 3024-34.

376. Yun, J.H. Secondary closure of an extraction socket using the double-membrane guided bone regeneration technique with immediate implant placement / J.H. Yun, C.M. Jun, N.S. Oh // J. Periodontal Implant. Sci. – 2011. – Vol. 41, № 5. – P. 253-8.
377. Zoller, J.E. Conebeam Volumetric Imaging in dental / J.E. Zoller, J. Neugebauer // Oral Maxillofac. Med. – 2008. – 241 p.