

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

На правах рукописи

ВАЛЕЕВА ГУЛЬНАРА АХМЕТОВНА

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА МАТРИКСЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ КОСТИ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАРОДОНТЕ

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Хайбуллина Р.Р.

Уфа - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Пародонтит. Современное представление этиологии и патогенеза пародонтита	11
1.2 Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки как источник остеопрогениторных клеток	21
1.3 Современные остеопластические материалы	25
1.4 Особенности децеллюляризированного матрикса. Децеллюляризация	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Ретроспективный анализ заболеваний пародонта	42
2.2 Клиническое исследование	42
2.2.1 Клиническая характеристика пациентов	42
2.2.2 Проведение профессиональной гигиены полости рта	46
2.2.3 Рентгенологическое обследование пациентов. Конусно-лучевая компьютерная томография	47
2.3 Экспериментальное исследование	49
2.3.1 Общая характеристика животных, участвующих	49
2.3.2 Клиническая оценка параметров пародонта экспериментальных животных.....	50
2.3.3 Гистоморфологическое исследование пародонта животных	51
2.3.4 Рентгенологическое исследование альвеолярной кости у животных	52
2.3.5 Методика моделирования хронического пародонтита у экспериментальных животных	53
2.3.6 Выделение и культивирование стволовых клеток в лабораторных условиях.....	58
2.4 Статистический анализ данных.....	65
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ.....	66
3.1 Результаты ретроспективного анализа заболеваний пародонта.....	66

3.2 Результаты клинического и рентгенологического обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.....	69
3.3 Лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.....	74
3.4 Результаты лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по индексной оценке и конусно-лучевой компьютерной томографии.....	77
3.5 Результаты лечения по данным конусно-лучевой компьютерной томографии пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.....	85
ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРОДОНТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	87
4.1 Приготовление лечебного состава и методика внесения стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости в пародонтальные карманы.....	87
4.2 Результаты клинической оценки животных.....	91
4.3 Результаты рентгенологического исследования животных.....	93
4.4 Результаты гистоморфологического исследования животных.....	96
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	100
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время одной из актуальных проблем в стоматологии являются воспалительные заболевания пародонта. Они являются очень распространенными среди населения, и в то же время оказывают неблагоприятное воздействие на все системы и органы человека. В частности, из-за воспалительных заболеваний пародонта в организме человека возникают патологические изменения, которые приводят к повышению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, неблагоприятного протекания беременности, сахарного диабета и других заболеваний (Успенская О.А., Качесова Е.С., 2017; Успенская О.А. и др., 2019; Успенская О.А. и др., 2020).

Среди воспалительно-дистрофических процессов полости рта, которые обусловлены влиянием различных патологических факторов, одним из наиболее распространенных является хронический генерализованный пародонтит (Мандра Ю.В. и др., 2021).

Значительную роль в этиологии и патогенезе пародонтита играют местные факторы: условно-патогенная и специфическая пародонтопатогенная микрофлора зубной бляшки, которая активизируется на фоне изменения состояния местного иммунитета полости рта (Булгакова А.И. др., 2023).

В Республике Башкортостан среди наиболее значимых стоматологических проблем заболевания пародонта занимают второе место по распространённости, сразу вслед за кариесом (Герасимова Л.П. и др., 2020).

Воспалительно-деструктивные изменения (пародонтит) является главной причиной потери зубов. Это и вызывает значительное внимание исследователей к вопросам патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания (Чуйкин С.В. и др., 2023).

Согласно современным стандартам, лечение заболеваний пародонта должно быть комплексным и максимально индивидуализированным (Аверьянов С.В. и др., 2021).

Дифференцированный подход обусловлен вариабельностью этиологии и патогенеза заболевания у каждого конкретного пациента, разной степенью выраженности воспалительных, деструктивных и дистрофических изменений в тканях. Таким образом, для каждого больного составляется персональный план комплексной терапии, включающий местные лечебные мероприятия и общее воздействие на организм (Акмалова Г.М. и др., 2023).

Долгосрочный эффект классических методов лечения, включая механическое удаление бактериального налета, недостаточно эффективен. Поэтому возникает необходимость искать другие альтернативы лекарственных препаратов и подходов лечения (Мирсаева Ф.З. и др., 2020).

Отсюда следует, что поиск новых путей повышения эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, которые способствовали бы не только скорейшему наступлению клинического улучшения, но и сокращению количества рецидивов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, - одна из важных задач современной стоматологии.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения воспалительно-деструктивных изменений в альвеолярной кости при пародонтите.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное ретроспективное исследование исходов лечения хронического пародонтита. Определить процент рецидивов и осложнений.
2. Оценить эффективность комплексного лечения пациентов с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести с использованием фитоэкстракта.
3. Разработать экспериментальную модель хронического пародонтита с деструкцией альвеолярной кости.

4. Разработать способ лечения воспалительно-деструктивных изменений в пародонте с дефектом альвеолярной кости с применением стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости.

5. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения деструктивных изменений в пародонте при использовании матрикса децеллюляризованной кости и стволовых клеток на экспериментальной модели.

Научная новизна

Впервые проведено сравнительное ретроспективное исследование с определением исходов лечения хронического пародонтита, процента рецидивов и осложнений за период 2017-2022 гг. и получены новые данные.

Впервые разработана карта-опросник при обследовании пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и внедрена в практику врача-стоматолога.

Впервые получены данные о применении фитоэкстракта при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести.

Впервые предложена экспериментальная модель хронического пародонтита. Дана развернутая гистоморфологическая оценка состояния тканей пародонта.

Впервые изучено действие комплекса стволовых клеток пульпы зуба человека на матриксе децеллюляризованной кости при деструкции альвеолярной кости в условиях экспериментального пародонтита. Доказана их эффективность при лечении деструкции костной ткани. Полученные данные дают широкие возможности для практического их применения.

Впервые получены данные о применении фитоэкстракта при лечении хронического пародонтита у крыс в эксперименте.

Впервые на основании сравнительного анализа предложена и научно обоснована методика комплексного лечения деструктивных изменений пародонта в эксперименте и доказана ее эффективность в отношении клинических, рентгенологических и гистоморфологических параметров.

Теоретическая и практическая значимость

Проведено сравнительное ретроспективное исследование с определением исходов лечения хронического пародонтита, процента рецидивов и осложнений.

Разработана карта-опросник при обследовании пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, которая способствует совершенствованию ранней диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Разработана экспериментальная модель пародонтита, сходная по патоморфологическим характеристикам с пародонтитом человека, имеющая легкую воспроизводимость и может применяться при разработке новых методов лечения.

На основании проведённых гистоморфологических исследований установлены остеоиндуктивные возможности стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости в отношении тканей альвеолярной кости у экспериментальных животных.

Полученные результаты при применении разработанного способа лечения воспалительно-деструктивных процессов в пародонте с дефектом альвеолярной кости у экспериментальных животных с использованием стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости, позволили теоретически обосновать предлагаемый способ лечения и показать необходимость применения терапии стволовыми клетками в комплексном лечении данного заболевания.

Результаты проведенного экспериментального исследования являются теоретической и практической основой для разработки в клинике новых методов лечения хронического генерализованного пародонтита.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существующие в настоящее время методы консервативного и хирургического лечения деструкции альвеолярной кости при пародонтите не удовлетворяют пациентов и врачей, в связи с большим количеством рецидивов и осложнений.

2. На основании клинического исследования установлено, что метод лечения пародонтита с применением фитоэкстракта оказывает выраженное лечебное действие на мягкие ткани десны, уменьшая воспалительный процесс, но не воздействует на костную ткань альвеолярной кости.

3. Разработанный метод лечения на основе применения стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости, показал свою эффективность при лечении воспалительно-деструктивных изменений в альвеолярной кости, позволил получить стойкий лечебный результат и длительную ремиссию.

Степень достоверности и апробация результатов, личное участие автора

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном объёме клинических и экспериментальных исследований. Исследования проводились в специализированных лабораторных условиях с использованием сертифицированного оборудования. Все измерительные приборы прошли калибровку в соответствии с требованиями государственных стандартов (ГОСТ), что гарантирует точность и надёжность полученных данных. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием профессионального лицензионного программного пакета Statistica 10.0 (Stat Soft).

Личный вклад автора в исследование

При личном участии автора осуществлён всесторонний анализ имеющейся по теме исследования отечественной и зарубежной научной литературы. На основании проведённого анализа были поставлены цель и задачи исследования, определены его научная концепция, дизайн и план. Автор применил методику исследования, которая включала в себя последовательное диагностическое обследование пациентов с использованием клинических и рентгенологических методов исследования. В процессе обследования автор лично участвовал в сборе исходных данных, а также в последующей их обработке и интерпретации. Также при личном участии автора проведен экспериментальный этап исследования. В

работе использовались современные методы математико-статистического анализа полученного в результате исследования материала. Результаты исследования озвучены на научно-практических конференциях и опубликованы в ведущих медицинских журналах.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены. Они используются в учебно-методической работе со студентами, ординаторами и аспирантами на кафедрах терапевтической и ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Карта-опросник используется в работе врачей (стоматологов, терапевтов, пародонтологов, ортопедов, хирургов и ортодонтов) в ГБУЗ РБ, стоматологической поликлинике №5 г. Уфы, Клинической стоматологической поликлинике БГМУ, стоматологической клинике ООО «Дентиум», ООО «Тэшдент», ООО «Жемчужина».

Апробация работы и публикации

Основные положения работы обсуждались на: научной конференции «Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция» (Пекин (Китай), 2021), XI Приволжском стоматологическом форуме «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2021), 86-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2021), IV Международном Конгрессе стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Ташкент (Узбекистан), 2021), Форуме «Стоматология Республики Башкортостан» (Уфа, 2022), I Съезде стоматологов (Актобе (Казахстан), 2022), III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики стоматологических заболеваний в детской стоматологии» (Ташкент (Узбекистан), 2022), III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики стоматологических заболеваний в детской

стоматологии» (Ташкент (Узбекистан), 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные тенденции современной стоматологии» (Уфа, 2023).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получено 3 патента РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста шрифтом Times New Roman 14 кегля и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы; материалы и методы; результаты собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, приложения. В диссертации приведены ссылки на 215 литературных источников, включающих 95 работ отечественных и 120 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 47 рисунками и 7 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Пародонтит. Современное представление этиологии и патогенеза пародонтита

Хронический пародонтит (ХП) - это длительно текущий, инфекционно-индуцированный патологический процесс, затрагивающий все структуры пародонта и приводящий к деструкции его тканей и резорбции альвеолы.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), особенно высокий уровень заболеваний пародонта наблюдается у людей в возрасте 35-45 лет, где процент пораженных колеблется от 61,1% до 98,4%. Однако, несмотря на достижения в стоматологии, число случаев пародонтита, особенно среди молодежи, продолжает расти [8,59].

Исследования показывают, что если заболевание не лечить, то оно может привести к значительной потере зубной массы, что, в свою очередь, негативно сказывается на качестве жизни человека. [86]. В последние годы во всём мире уделяется повышенное внимание анализу распространённости и интенсивности кариеса зубов и заболеваний пародонта [68,103,104,197]. Европейской Комиссией по здравоохранению для объективного определения стоматологического здоровья населения рекомендовано регистрировать кариес зубов и болезней пародонта по единому, наиболее информативному индексу CPITN.

Пародонтит - это заболевание, которое часто становится главной причиной потери зубов у взрослых людей. Оно характеризуется склонностью к распространению и превращению в хроническую форму, что вызывает серьёзные проблемы в области здравоохранения по всему миру. Исследование факторов, способствующих развитию пародонтита, а также влияния различных условий на его распространение, является важным направлением в современной медицине и по-прежнему остаётся актуальным [52].

Отсутствующие зубы могут быть показателем не только социально экономического уровня жизни, но и объективно отражать общее состояние организма, психологическое, физическое здоровье, быть индикатором функционального возраста зубочелюстной системы человека, что имеет важное медико-социальное значение при государственном планировании оказания стоматологической помощи населению и введение улучшенных вариантов лечения хронического пародонтита и профилактические меры [21,107,108].

В Республике Башкортостан согласно данным С.В. Аверьянова и его соавторов (2021) среди студентов в г. Уфа распространённость заболеваний пародонта в среднем составила 82,26% [1]. Исследования, проведённые среди населения молодого возраста, по данным А.И. Булгаковой и соавторов (2023) показали, что распространённость ВЗП составила 96,2 % [8].

В настоящее время существуют нерешённые проблемы в лечении и профилактике заболеваний пародонта, несмотря на широкое исследование этой области [4,6,97]. Патологические процессы в тканях пародонта имеют разнообразные этиологические и патогенетические аспекты, а высокая распространённость этих заболеваний среди различных возрастных групп населения создаёт определённые сложности при проведении лечебно-профилактических мероприятий. В связи с этим, постоянно ведётся поиск эффективных методов и средств комплексной терапии пародонтальных заболеваний.

Болезни пародонта являются актуальной проблемой не только для стоматологии, но и для государства в целом, так как они оказывают значительное влияние на здоровье населения. Поэтому сохранение и укрепление здоровья пародонта становятся приоритетной задачей правительства. Одной из ключевых задач является разработка эффективных методов и средств для лечения и профилактики заболеваний пародонта. Современные исследования в этой сфере имеют целью поиск инновационных подходов, способных улучшить результаты лечения и предотвратить развитие пародонтальных заболеваний. Проведены исследования, которые изучали различные виды микроорганизмов, способных

вызвать пародонтит [7,11,33,186]. Эти результаты указывают на связь между наличием определенных видов микроорганизмов и развитием пародонтита. Кроме того, в исследовании, проведенном О.В. Ереминым и соавторами в 2022 году, было отмечено, что обнаружение *P. intermedia* в пародонтальных тканях позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать тяжелое течение хронического генерализованного пародонтита [35].

Важнейший элемент в разработке эффективного плана лечения пациентов, которые страдают заболеваниями пародонта, - это понимание причин и факторов, способствующих возникновению и развитию пародонтита. В современной стоматологии пародонтит определяется как хроническое инфекционное заболевание, которое не только поражает мягкие ткани пародонта, но и постепенно разрушает костную ткань, поддерживающую зубы [18,39,41,215].

Многие ученые считают, что основная причина пародонтита заключается в микроорганизмах, которые обитают в полости рта, а также в продуктах их жизнедеятельности, вызывающих воспаления в тканях пародонта. Существует и другая концепция этиологии и патогенеза, которую поддерживает большинство исследователей - мультифакториальный подход [20,43,44,70,79,148,151]. Мультифакториальная концепция предполагает, что пародонтит развивается под влиянием нескольких факторов. Возникновение и развитие пародонтита не ограничиваются только бактериальными факторами. Важную роль в определении индивидуальной предрасположенности к этому заболеванию также имеет генетика. Изучение семейных случаев пародонтита позволило установить, что наследственность может влиять на ответ иммунной системы, а также на склонность к увеличению воспалительной реакции. Также развитию пародонтита помимо бактерий и генетических факторов, может способствовать ряд факторов, связанных с образом жизни. Неправильное питание, неправильная гигиена полости рта, хронический стресс, курение, а также некоторые заболевания, например, диабет, могут ослабить иммунную систему, сделать ее более восприимчивой к инфекциям и увеличить риск развития пародонтита. [199]. Эти факторы взаимодействуют между собой, создавая условия для размножения и активации патогенных

микроорганизмов. Дополнительные исследования показывают, что наличие определенных видов бактерий, таких как *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*, может быть связано с развитием пародонтита. Эти бактерии обладают способностью образовывать биопленки на поверхности зубов и десен, что способствует их прикреплению и размножению. Более того, они вырабатывают токсины, которые вызывают воспалительные реакции и разрушение тканей пародонта. Важно отметить, что развитие пародонтита может быть связано не только с наличием патогенных микроорганизмов, но и с нарушением баланса между микроорганизмами в полости рта. Нормальная микрофлора полости рта выполняет защитную функцию и поддерживает гомеостаз в тканях пародонта. Однако при нарушении этого баланса возникает дисбиоз, который способствует развитию воспаления и пародонтита.

В итоге, пародонтит является сложным заболеванием, вызванным взаимодействием микроорганизмов, иммунологических и внешних факторов. Понимание этиологии и патогенеза пародонтита по-прежнему является предметом исследования, и новые данные помогают нам лучше понять эту проблему и разработать более эффективные методы лечения и профилактики [26,37,44,70,79,97,162,166,191,195,196,199,200].

Зубодесневая борозда, может показаться незначительной частью полости рта, но на самом деле она является местом обитания огромного разнообразия микроорганизмов. Исследования показывают, что более 500 видов микроорганизмов могут населять эту область. Некоторые из них играют ключевую роль в развитии пародонтита, воспалительного заболевания десен и тканей, окружающих зубы. Среди этиологических факторов пародонтита выделяются определенные бактерии, которые могут вызывать воспаление и разрушение тканей. Из этих бактерий наиболее известными являются *Capnocytophaga*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus nucleatum*, *Prevotella intermedia* и другие. Однако стоит отметить, что список этих бактерий не исчерпывающий, и исследования продолжаются для выявления новых видов, которые могут быть

связаны с развитием пародонтита. Кроме того, важно понимать, что присутствие этих бактерий в зубодесневой борозде не будет обязательно означать, что человек обязательно заболеет пародонтитом. Развитие заболевания зависит от множества факторов, включая общее состояние организма, гигиену полости рта и генетическую предрасположенность. Интересно, что некоторые исследования показывают, что бактерии, вызывающие пародонтит, могут быть связаны также с другими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Это подчеркивает важность поддержания здоровья полости рта и своевременного лечения пародонтита [64,94,100,139,142,156].

Согласно исследованию G. Lafaurie и соавторов (2007), было обнаружено, что у пациентов с типичными формами пародонтита частота обнаружения пародонтопатогенов с использованием метода ПЦР в микрофлоре полости рта составляла следующее: *P. gingivalis* - 71,5%, *B. forsythus* - 58,5%, *A. actinomycetemcomitans* - 23,6%. В другом исследовании, проведенном F. Romano и соавторами (2007), была оценена частота обнаружения нескольких видов бактерий, таких как *T. forshytia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. Denticola* и *A. Actinomycetemcomitans*, с использованием метода ПЦР в поддесневой микрофлоре пациентов, болеющих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП).

Негативное воздействие патогенной микрофлоры на иммунную систему связано с активностью свободных радикалов. Свободные радикалы приводят к прогрессированию пародонтита. Они являются неотъемлемой частью воспалительного процесса и возникают при функционировании фагоцитирующих клеток, которые производят активные формы кислорода. Избыток активных форм кислорода приводит к окислительному повреждению липидов и белков, вызывая повреждение тканей, включая биологические мембраны и функциональные белки [20,106,131,135,146]. При хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) развитие оксидативного стресса в основном связано с дисбалансом свободно радикальных процессов на кислородном этапе окислительного стресса. Чем выше уровень дисбаланса свободно радикальных процессов, тем тяжелее протекает заболевание [35,172].

Когда местные защитные механизмы ослабевают, микробиота в пародонтальных карманах может нанести вред тканям пародонта. Микроорганизмы обладают антигенными свойствами, которые могут вызвать сенсibilизацию тканей пародонта. В результате этого процесса активизируются полипептиды и комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови. Возникают иммунологические реакции различных типов - клеточные и гуморальные. Эти процессы приводят не только к функциональным, но и к структурным изменениям в пародонте [10,111,113,127,133]. Воспалительный процесс в тканях пародонта вызывает устойчивое нарушение микроциркуляции, снижение обмена веществ в тканях и развитие дистрофических процессов. Кроме микробного фактора, важное значение в патогенезе воспалительно-дистрофических изменений в тканях пародонта имеют нервные и микроциркуляторные функциональные нарушения. Кроме вышеупомянутых факторов, существует и другая информация, которая может быть полезна для понимания проблемы. Например, некоторые исследования показали, что генетическая предрасположенность может влиять на развитие пародонтита. Люди с определенными генетическими вариантами могут быть более подвержены воспалительным процессам в тканях пародонта. Кроме того, некоторые медицинские состояния, такие как диабет и сердечно-сосудистые заболевания, могут увеличивать риск развития пародонтита. Эти состояния могут ослабить иммунную систему и снизить способность организма бороться с инфекциями.

Существует множество новых открытий в сфере экспериментальных исследований, однако исследователи до сих пор не достигли единого мнения о происхождении и развитии патологического процесса в пародонте [65,147,163,167,170,175,177]. Это вызывает особую актуальность вопроса о выборе и обосновании методов лечения в стоматологической практике [83,119,121,194,210].

Развитие пародонтита обусловлено сложным взаимодействием различных факторов, и ученые разработали многофакторные модели, которые пытаются объяснить эту многогранную проблему. Одна из самых известных моделей

выделяет три ключевых фактора: микроорганизмы, внутренние реакции организма и факторы внешней среды. Но микробный фактор полностью работает только при ослаблении иммунной системы, и неблагоприятными факторами внешней среды.

В развитии патогенеза гингивита просматривается гиперемия десневого края, отечность, кровоточивость, изменение контуров тканей, нарушение прилегания тканей к зубу, присутствие воспалительного экссудата. Процесс запускается в ответ на активность микробов зубной бляшки, индуцирующих патологический иммунный ответ. При гистологическом обследовании первичного поражения (первая стадия) наблюдается острое воспаление. Оно характеризуется разрушением коллагена, сосудистыми поражениями, инфильтрацией тканей пародонта клетками нейтрофилами, видоизменением клеток эпителия. В тканях пародонта происходит хемотаксис, осуществляемый нейтрофилами к компонентам микробов, которые содержатся в зубной бляшке, включая иммунный ответ [12,134,169,182,193,208]. Во вторичном поражении (вторая стадия) наблюдается инфильтрация лимфоидными клетками тканей (с превалированием Т лимфоцитов, макрофагов), дальнейшее разрушение коллагена с повреждением эпителия с его движением к корням зубов.

Наблюдается увеличение содержания В-лимфоцитов, доминирующих в стадии стойкого поражения (в третьей стадии), совместно с плазматическими клетками и моно нуклеарными фагоцитами и значительная нейтрофильная инфильтрация эпителия. Эти процессы, вероятно, контролируют цитокины; их типы, количество и локализация определяются индивидуальными особенностями макроорганизма (образ жизни, условия среды, наследственность) и взаимоотношением бактериальных клеток с клетками макроорганизма (особенности инфекции). В результате сочетания вышеперечисленных факторов (контролирующее образование цитокинов) будет осуществляться иммунная защита или деструктивный механизм (иммунопатогенный ответ) [27,67,73,91,188,198]. При развитии стадий раннего и стойкого гингивита формируется хронический воспалительный инфильтрат, деформационные изменения сосудов, и повреждения тканей (разрушение коллагена, пролиферацию

клеток эпителия) запускаются иммунопатологические процессы. Раннее поражение приводит к иммунному ответу, организованному посредством Т-хелперов первого типа; происходит образование интерлейкина 12 (ИЛ-12), индуцирующего высвобождение интерферона-гамма (ИФ-гамма) и активное движение макрофагов, происходит фагоцитоз [118,190]. Стойкое, далеко зашедшее поражение (третья и четвертая стадии) – это опосредованный ответ с участием Т-хелперов второго типа (выработка интерлейкина 4 (ИЛ-4), (ИЛ-13), приводящая к антителообразованию). Необходимо подчеркнуть, что на первой и второй стадиях при устранении зубной бляшки с поверхности зуба процесс может иметь обратное развитие и закончиться полным восстановлением поврежденных тканей [135,138,152,156].

Клинической характеристикой пародонтита, в сравнении с гингивитом, является деструкция соединительной ткани на поверхности корня, резорбция костной ткани с одновременной миграцией прилегающего эпителия к апексу корня зуба. Происходит опосредованный ответ с участием Т-хелперов второго типа.

Потеря крепления зуба может и не произойти в результате стойкого поражения, которое может наблюдаться много лет без клинической картины прогрессирования.

Патогенез складывается из процессов колонизации, инвазии и действия токсинов. При созревании зубной бляшки происходит колонизация ее грамотрицательными микроорганизмами. *P. Gingivalis* высвобождает протеолитические ферменты, повреждающие комплемент, систему комплемента, антитела хозяина, тем самым ослабляя опсонизацию микробов в тканях десневой бороздки (пародонтологическом кармане). Лейкотоксин, продуцируемый *A. actinomycetemcomitans*, уничтожает моноциты и нейтрофилы макроорганизма.

Вышеперечисленные и прочие патогенные свойства увеличивают активность вирулентных микробов в биопленке, соответственно возрастает их влияние на подлежащие ткани макроорганизма. Известно, что бактерии или продукты их жизнедеятельности могут и не углубляться в тканевой комплекс пародонта.

Грамотрицательные бактерии вступают в контакт с моноклеарными фагоцитами пародонта, вовлекаются дополнительные лейкоциты. Развивается индукция медиаторов воспаления, цитокинов (ИЛ-1 – запускает процесс деструкции костной ткани, лизис коллагенных волокон), простагландинов (простагландин Е (ПГ Е) – участвует в резорбции костной ткани). Нарушения в работе цитокинового фона завершаются неполными процессами восстановления тканей пародонтального комплекса [90,95,152].

В процессе развития воспаления в тканях пародонтального комплекса возникают нарушения иммунного статуса. Первая и вторая стадии заболевания характеризуются развитием гуморального ответа (изменение количества иммуноглобулинов М (далее IgM), IgG, иммуноглобулинов А (далее IgA) и В лимфоциты (клинические проявления – гингивит и локальный пародонтит) [73,180,212].

Увеличение показателей иммуноглобулинов в смешанной слюне сопровождается увеличением их содержания и в крови, компенсируя понижение активности лизоцима. При воспалении диагностируется IgM (в норме – нет) и увеличивается выделение b-лизина. Повышение количества иммуноглобулинов в смешанной слюне происходит в результате местного синтеза и их трансляции из поврежденных тканей [23,66,159,171]. Существует тезис о том, что не только микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, но и сами компоненты воспалительного инфильтрата являются пусковым механизмом процесса повреждения тканей пародонта при вовлечении всех систем макроорганизма. При третьей и четвертой стадиях процесс разворачивается по негативному сценарию – происходит взаимная активация с вовлечением практически всех клеточных элементов, включая бактериальные компоненты, клетки макроорганизма.

Развитие генерализованного пародонтита характерно для третьей и четвертой стадии воспалительного процесса, сопровождается неадекватной реакцией клеточного звена иммунитета – угнетается система В-иммунитета. Происходит подавление секреторного иммуноглобулина А (далее sIgA), IgG, IgA при постоянном среднем показателе активности лизоцима [13]. В пародонте

развивается генетически детерминированный процесс (дистрофия, некробиоз, некроз, апоптоз), запускающий болезнь на всех ее стадиях, компонентах и уровнях организации живой системы [15,209].

В патологическом процессе, связанном с пародонтитом, важное значение имеет костная ткань. Она, с метаболической точки зрения, является динамичной и активно обновляющейся системой. В процессе жизни в ней постоянно осуществляются два ключевых процесса: остеорезорбция и остеοформирование. В следствие пародонтита, в свою очередь, происходит характерная деструкция всех структур пародонта, в том числе пародонтальных волокон, альвеолярной кости и корневого цемента.

Остеорезорбция — это процесс разрушения костной ткани, осуществляемый клетками, называемыми остеокластами. Одной из ключевых особенностей пародонтита является активация остеокластов. Их усиление возникает при скоплении пародонтопатогенных бактерий и большого количества иммунокомпетентных клеток, включая моноциты, нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги в области пародонтального кармана. В результате их чрезмерной активности наблюдается преобладание резорбции над образованием новой костной ткани, что приводит к прогрессирующему разрушению стенок альвеолы и ухудшению состояния пародонта.

Важно отметить, что процесс резорбции корневого цемента оказывает значительное влияние на здоровье зубов и окружающих тканей. Проведённые исследования показали, что резорбция начинается от эпителиальной выстилки десневой борозды. Там происходит воспаление и разрушение тканей. Затем этот процесс постепенно продвигается в апикальном направлении, достигая глубины около 0,5-1 мм. Таким образом, резорбция корневого цемента в развитии пародонтита происходит не сразу, позднее.

1.2 Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки как источник остеопрогениторных клеток

Открытие стволовых клеток стало одним из наиболее значительных достижений в области биомедицины и генетики, оказавшим глубокое влияние на наше понимание развития и функционирования организма. Стволовые клетки представляют собой уникальную группу клеток, которые обладают способностью к самовосстановлению и дифференциации в различные типы клеток.

Благодаря своим уникальным свойствам, стволовые клетки находят широкое применение в самых разных областях медицины, включая онкологию, неврологию, кардиологию и ортопедию. Стволовые клетки могут использоваться для лечения заболеваний. Например, таких как болезнь Альцгеймера, диабет, сердечная недостаточность и многие другие. Исследования показывают, что стволовые клетки могут восстанавливать поврежденные ткани и органы, улучшая качество жизни пациентов. Современные научные достижения в области стволовых клеток дают большие возможности для лечения заболеваний, считавшихся раньше неизлечимыми. В то же время, несмотря на имеющиеся перспективы, использование стволовых клеток вызывает многочисленные этические и правовые вопросы, особенно в отношении эмбриональных стволовых клеток. Эти вопросы требуют тщательного рассмотрения и обсуждения, чтобы обеспечить безопасное и этичное использование этой мощной технологии. Таким образом, всестороннее изучение стволовых клеток не только способствует углублению нашего понимания биологических процессов, но и открывает новые возможности для лечения множества заболеваний. Это делает данную область одной из самых актуальных и перспективных в современной медицине.

В организме человека имеется порядка 100 триллионов клеток. У каждой из них есть общие предшественники, которые также называются стволовыми клетками [14,99,173,201,207].

Стволовые клетки (СК) – недифференцированные клетки, которые имеются в человеческом организме. СК обладают способностью к самообновлению. В

результате этого процесса образуются новые стволовые клетки. Они могут пролиферировать, таким образом, образуя одну стволовую, и одну специализированную клетку организма. СК обладают огромным регенеративным потенциалом [16,42,136]. Наиболее известный источник их у взрослого человека – это красный костный мозг. Однако получение постнатальных СК из красного костного мозга сопряжено с определенными трудностями. Поэтому чрезвычайно актуальным вопросом является исследование альтернативных источников СК и их потенциала.

Удалось установить, что стволовая клетка костного мозга (СККМ) обладает способностью создавать смежные колонии. Проведённые исследования показали, что каждая колония изначально возникает из клональной экспансии одной клетки-предшественницы. Популяция стволовых клеток, которые возникли из пульпы зуба взрослого организма, и популяция мезенхимных стволовых клеток была недавно идентифицирована из удаленного у человека молочного зуба [28,50,137,145,165,174,189].

Сравнение пульпы зуба, удаленного молочного зуба, периодонтальной связки взрослого человека и СККМ продемонстрировало, что стволовые клетки пульпы зуба, молочный удаленный зуб и периодонтальная связка взрослого человека имеют более высокий потенциал роста в сравнении с СККМ [9,34,57]. Однако были замечены различия в выражении генов и протеина.

Важно то, что клетки удаленного молочного зуба отличаются от периодонтальной связки взрослого человека более высоким уровнем пролиферации и остеоиндуктивностью *in vivo*. В дополнение необходимо отметить, что, хотя клетки удаленного молочного зуба могут изменяться в предполагаемые одонтобласты и иммунореактивны к сиалофосфопротеину дентина, они не могут восстанавливать полный дентино-пульпарный комплекс, что наблюдается у стволовых клеток пульпы зуба. Такие данные свидетельствуют о том, что клетки удаленного молочного зуба человека отличаются от стволовых клеток пульпы зуба в отношении одонтогенной дифференциации и остеогенной индукции. Поэтому возможно, что клетки удаленного молочного зуба могут

представлять собой популяцию мультипотентных стволовых клеток, которые более зрелые, чем стволовые клетки пульпы зуба, полученные из зуба взрослого организма. Хотя клетки удаленного молочного зуба могут содержать стволовые клетки-предшественники, они могут не быть клетками, возникшими из одной клетки, и сейчас предполагают, что они также могут быть гетерогенной популяцией клеток из пульпы [31,46,60].

Новые методы, которые основаны на пересадке клеток предшественников и последующей стимуляции, обладают значительным потенциалом, чтобы повлиять на лечение зубных болезней. Развитие таких подходов требует точных правил относительно регенеративных событий. Понимание данного вопроса важно для будущего развития любого регенеративного лечения зубов, основанного на использовании клеток-предшественников в пульпе зуба [51,61,110,112,176,179,183,213]. Хочется надеяться, что эти новые клинические методы будут реализованы. Но чтобы перенести эти знания из научных лабораторий в клиники, понадобится немалое время. Возможность развивать восстановительную стоматологию, используя биологическую активность дентальных тканей для улучшения заживления и регенерации тканей существует. Теперешние шаги в сторону изоляции, сбора и крио консервирования клеток-предшественников пульпы зуба для хранения и лечения вполне реальны.

Результаты исследований и данные научной литературы свидетельствуют о том, что создание новых и оптимизация существующих методов трансплантации клеток, и последующее их внедрение в клиническую стоматологию позволят повысить эффективность терапии заболеваний пародонта и улучшить качество жизни пациентов [3,19,51,76,77,82].

Сегодня стволовые клетки, полученные из пульпы зубов, нашли широкое применение в медицине для восстановления различных тканей и органов. Они могут быть использованы для восстановления костной и хрящевой тканей, формирования новых зубов и регенерации поврежденных тканей, а также для реконструкции печени, почек, мочевого пузыря, роговицы и при маммопластике [38,58,62,115,128,149,202,204]. Особенно активное применение стволовых клеток

наблюдается в черепно-лицевой хирургии при врожденных патологиях, таких как расщелины губы и неба. Они помогают восстановить нормальное формирование костей челюстно-лицевой области, которое может быть нарушено из-за инфекций, травм или опухолей.

Это открывает значительные перспективы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, которые до недавнего времени считались неизлечимыми. Помимо этого, стволовые клетки могут оказаться полезными и при лечении системных заболеваний (коллагенозы, артриты и артрозы). Данные заболевания зачастую вызывают разрушение суставов и соединительных тканей. В этом случае в восстановлении их структуры и функции может помочь использование стволовых клеток. При гломерулонефрите, который затрагивает почки, стволовые клетки могут способствовать восстановлению их нормальной работы, что чрезвычайно важно для поддержания общего здоровья пациента. Неврологические заболевания, такие как боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз, также находятся в поле внимания исследователей. Стволовые клетки могут принести пользу в восстановлении нейронов и улучшении качества жизни пациентов, которые страдают от этих тяжелейших заболеваний. В области ожоговой терапии стволовые клетки могут играть ключевую роль в регенерации кожи и восстановлении ее функции после серьезных ожогов. Кроме того, стволовые клетки могут применяться при лечении ряда онкологических заболеваний, вследствие которых поражаются соединительная, костная и хрящевая ткани, а также при диабете 1 типа и для омоложения кожи [75,168]. С каждым днём список заболеваний, при лечении которых возможно использование стволовых клеток, становится все больше.

Мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК) очень важны в регенерации тканей и кости. Они обладают уникальными свойствами, исследования показывают, что ММСК являются одной из ключевых популяций клеток, участвующих в регуляции и поддержании функций различных тканей. Они способны реагировать на повреждения и помогать восстановлению тканей путем миграции к месту повреждения и обновления клеточного состава. Это способствует

превращению их в потенциально ценные инструменты в медицине, особенно в области регенеративной медицины.

В настоящее время специалисты активно разрабатывают протоколы, направленные на терапевтическое использование стволовых клеток для лечения заболеваний и травм. Однако, чтобы достичь значительных успехов в этой области необходима систематическая и серьёзная научно-исследовательская работа. Она должна включать в себя как изучение механизмов действия стволовых клеток, так и разработку безопасных и эффективных методов их получения и применения. Немаловажным аспектом является также создание стандартов для клинических испытаний, гарантирующих безопасность и эффективность новых методов лечения будут для пациентов. Такая работа поможет решить актуальные проблемы клинической медицины и разработать соответствующую правовую базу для облегчения доступа к применению стволовых клеток. Важно отметить, что дентальные ткани могут стать источником стволовых клеток в практическом здравоохранении, включая стоматологию.

1.3 Современные остеопластические материалы

Восстановление костной ткани — это важная область медицины, особенно в ортопедии и стоматологии. Все материалы, которые используются в этих целях, можно разделить на несколько ключевых групп. Каждая из них отличается своими особенностями и преимуществами.

1. Аутогенные трансплантаты - костная ткань, взятая у самого пациента. Это один из самых эффективных методов, поскольку данный материал обладает высокой биосовместимостью и минимизирует риск отторжения. Как правило, аутогенные трансплантаты берут из тех участков тела, где кость не будет подвергаться нагрузкам, к примеру, из области челюсти или таза. Однако, применение данного метода подразумевает дополнительную хирургическую процедуру для забора ткани, что может привести к увеличению времени восстановления пациента.

2. Аллогенные имплантаты - костная ткань, которая получена от донора. Такие трансплантаты подвергаются специальной обработке для снижения риска передачи инфекций и отторжения. Аллогенные материалы могут использоваться в значительных объемах и не предусматривают дополнительных операций у пациента. Тем не менее, риск отторжения все же существует, невзирая на высокую степень совместимости.

3. Ксеногенные имплантаты представляют собой костную ткань, полученную от животных, чаще всего от крупного рогатого скота или свиней. Данные материалы также подвергаются тщательной обработке с целью обеспечения безопасности и снижения риска передачи заболеваний. Ксеногенные имплантаты характеризуются хорошими механическими свойствами и могут использоваться в разнообразных клинических ситуациях.

4. Аллопластические материалы - это синтетические или неорганические вещества, используемые для восполнения утраченной костной ткани. К таким материалам относятся гидроксиапатит и бета-трикальций фосфат. Гидроксиапатит, являющийся основным компонентом человеческой костной ткани, способствует интеграции с окружающими тканями и стимулирует остеогенез. Бета-трикальций фосфат также активно используется для регенерации кости, поскольку он постепенно рассасывается и замещается новой костной тканью. Каждая из этих групп материалов обладает своими специфическими свойствами и может применяться в различных клинических случаях. Выбор конкретного типа трансплантата или имплантата определяется многими факторами, в том числе состоянием здоровья пациента, объемом необходимой регенерации и индивидуальными предпочтениями хирурга. Немаловажно то, что исследования в этой области продолжаются. Появляются новые материалы, способные улучшить результаты восстановления костной ткани. Это позволяет открывать новые перспективы в лечении различных заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата [36,81,124].

Остеопластические материалы на основе коллагена

Коллаген - это основной белок, составляющий основу внеклеточного матрикса и играющий ключевую роль в поддержании структуры и прочности тканей организма. Он представляет собой один из самых распространенных и исследованных биоматериалов. Это делает его особенно значимым в разных сферах медицины, в том числе в ортопедии, дерматологии и пластической хирургии.

С развитием реконструктивной хирургии и растущей потребностью в новых материалах, которые могут выполнять функции каркаса и способствовать регенерации тканей, коллаген находит все более широкое применение. Например, он используется для создания имплантатов, способствующих восстановлению поврежденных тканей. Также он применяется в косметических процедурах для улучшения внешнего вида кожи.

Коллагеновые источники для создания медицинских изделий включают в себя разнообразные ткани, богатые этим белком. Среди них кожа, костная ткань, сухожилия и перикард. Указанные ткани обладают высокой биосовместимостью и способностью к интеграции с окружающими тканями. Это делает их идеальными для использования в хирургии. Первые исследования по изучению влияния, которое оказывают коллагеновые трансплантаты на восстановление костной ткани, были проведены в 70-х годах прошлого века.

Коллагеновые имплантаты играют важную роль в процессе восстановления тканей. Поэтому их влияние на организм следует рассмотреть более подробно. Прежде всего, коллаген является основным белком, который составляет значительную часть внеклеточного матрикса, обеспечивая структуру и прочность тканей. При введении коллагеновых имплантатов происходит активная пролиферация фибробластов – клеток, которые отвечают за синтез коллагена и других компонентов матрикса. Это важно, так как фибробласты не только способствуют образованию нового коллагена, но и помогают в формировании других элементов, таких как эластин и гликозаминогликаны, которые способствуют поддержанию упругости и эластичности тканей. Кроме того,

коллагеновые имплантаты способствуют васкуляризации окружающих тканей. Это означает, что происходит активный рост новых кровеносных сосудов, что значительно улучшает кровоснабжение в области трансплантата. Улучшенное кровоснабжение обеспечивает эффективную доставку кислорода и питательных веществ, необходимых для восстановления и регенерации тканей. Индукции формирования новой костной ткани: коллаген служит «каркасом», на который "нарастает" новая костная ткань, постепенно перестраиваясь и заменяя имплантат.

Таким образом, коллаген играет важную роль в регенерации тканей, обеспечивая прочную основу для восстановления структуры и функций поврежденных органов [55,101,102,105,126,132,160,164,192].

Благодаря уникальным свойствам коллагена, материалы, содержащие коллаген и гидроксиапатит, стали успешно применять в стоматологии для замещения костной ткани. Сочетание коллагена и гидроксиапатита создает идеальные условия для регенерации костной ткани, так как эти компоненты работают синергетически. Композиции «Alveloform» и «Bigraft» Фирма Collagen Corp. (Palo Alto, USA) разработала два уникальных продукта — «Alveloform» и «Bigraft», (содержат очищенный фибриллярный кожный коллаген и частицы гидроксиапатита). Эти композиции предназначены для восстановления альвеолярного гребня, который часто повреждается при пародонтите.

Взаимодействие коллагена и гидроксиапатита стимулирует регенерацию костной ткани. Однако, эти материалы в основном выполняют роль каркаса, способствуя росту кости, а не стимулируя ее образование. Иными словами, они обладают остеокондуктивными свойствами, направляя рост костной ткани, но не запускают ее образование de novo [47,92,214].

Аллогенные и ксеногенные имплантаты

Аллогенные имплантаты широко применяются в костной пластике, представляющий собой материалы трупного происхождения. Наиболее распространены:

Минерализованная лиофилизированная кость: обладает доступными формами и размерами.

Деминерализованная лиофилизированная кость: обладает остеоиндуктивными свойствами.

Восстановление кровоснабжения аллогенных имплантатов происходит в среднем через 8 месяцев после имплантации. Аллогенные имплантаты требуют специальную обработку: лиофилизация, облучение, депротеинизация. Все это снижает остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства имплантата. Эффект от использования аллогенных костных материалов в медицине вызывает разногласий среди специалистов. С одной стороны, исследования российских учёных демонстрируют, что отторжение и рассасывание аллогенных имплантатов могут происходить в довольно большом числе случаев (от 6 до 35%). Это связано с возможным иммунным конфликтом, который возникает, когда организм пациента воспринимает чуждые ткани как угрозу, что приводит к их разрушению или отторжению. Такой высокий уровень отторжения может вызывать опасения у врачей и пациентов, особенно в тех случаях, когда требуется длительная и стабильная интеграция имплантата. С другой стороны, существуют и положительные примеры успешного применения аллогенных костных материалов. Например, исследование, проведенное Keith, охватывало 82 пациента, которые были наблюдаемы на протяжении трех лет после имплантации кортикально-губчатых блоков. Результаты его работы показали, что процент успешного применения аллогенных имплантатов составил впечатляющие 91,1%. Это говорит о том, что при правильном подборе и применении таких материалов можно достичь высокой степени интеграции и функциональности. Кроме того, важным аспектом является остеоиндуктивный эффект, который наблюдается при использовании дегидратированной аллогенной кости. Исследования, проведенные Tatum и Chanavaz, подчеркивают, что данный эффект может значительно улучшить процесс остеогенеза, способствуя образованию новой костной ткани.

"Bio-Oss" – популярный ксеноимплантат в хирургической стоматологии и имплантологии.

Минимальный иммунный ответ, в отличие от замороженных трансплантатов.

Лиофилизация снижает выработку лейкоцитарных антигенов, подавляя иммунный ответ и часто используется в клинической пародонтологии.

Важно отметить, что мнения об эффективности аллогенных и ксеногенных имплантатов расходятся. Необходимо взвешивать все "за" и "против" перед выбором материала для конкретного случая.

L.J. Ling и соавторы (2000) В лечении II класса фуркационных дефектов при быстро прогрессирующем пародонтите использовалась деминерализованная костная ткань. Полученные результаты были положительными.

Одним из актуальных направлений повышения эффективности регенеративных процессов в пародонте является применение комбинаций препаратов для стимулирования регенерации костной ткани и пародонтальной связки.

Для достижения большей эффективности хирургического лечения пародонтальных заболеваний, аллотрансплантаты часто применяют в сочетании с биорезорбируемыми и нерезорбируемыми мембранами [3], а также в комплексе с эмалево-матричными протеинами [3], аллотрансплантатом дермы [53], обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) [17].

В 1999 году группа ученых Медицинского факультета университета Париж XII (Франция) под руководством доктора Ф. Адда разработала методику плазмолифтинга, в которой используется богатая тромбоцитами плазма (PRP).

В 2000 году Н.Е. Сельским в ходе хирургического лечения ХГП был использован аллотрансплантат из серии «Аллоплант». Данный материал обладает рядом преимуществ:

- технология производства обеспечивает полное сохранение естественного строения костной ткани.
- материал содержит минимальное содержание гликозаминогликанов, что снижает риск воспалительных реакций.
- аллотрансплантат обладает низкой антигенностью, что уменьшает вероятность отторжения организмом.

- материал легко поддается моделированию, что позволяет хирургу придать ему необходимую форму.

- аллотрансплантат устойчив к инфекционным агентам.

- материал стабилен при стерилизации гамма-излучением.

Благодаря этим свойствам, аллотрансплантат «Аллоплант» является эффективным и безопасным инструментом для хирургического лечения ХГП.

В 2023 году А.И. Булгакова впервые применила диспергированный биоматериал Аллоплант (ДБМА) в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Целью этого метода являлось стимулирование регенерации тканей, поврежденных воспалительными и атрофодистрофическими процессами.

Автор теоретически обосновала механизмы действия ДБМА на процессы регенерации тканей пародонта у пациентов с ХГП. Полученные результаты позволили использовать ДБМА в хирургическом лечении хронического генерализованного пародонтита [8].

В 2007 году Э.Р. Изгина использовала комбинацию ДБМА с аллогенным дермальным ограничителем в хирургическом лечении ХГП. Данное сочетание позволило автору впервые продемонстрировать следующие положительные эффекты:

Применение ДБМА и дермального ограничителя способствует быстрому заживлению и сокращает период восстановления после операции.

Благодаря эффективной регенерации тканей, общая продолжительность лечения пародонтита уменьшается.

Использование ДБМА и дермального ограничителя способствует регенерации тканей пародонта, максимально приближенной к исходному состоянию, без формирования рубцов.

Применение указанных материалов помогает сохранить десневой край и предотвращает его отступление.

Таким образом, исследователь демонстрирует высокую эффективность применения ДБМА и дермального ограничителя в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита [63,74].

Ф.З. Мирсаева и ее соавторы в 2020 году представили уникальный подход к созданию трансплантата на основе брешковости и биопланта, который уже продемонстрировал свою эффективность в клинических испытаниях в хирургическом лечении ХГП. [56].

В литературе описаны случаи использования ксенотрансплантатов в качестве пластического материала в пародонтологии.

Ксеногенные трансплантаты - это ткани или органы, взятые от животных для пересадки человеку [96,143,154,178,203].

В пародонтологии для восстановления костной ткани используют два основных источника материалов: кость быка и природный коралл. Оба эти материала остеокондуктивны, то есть способствуют росту новой костной ткани. Важно отметить, что ксенотрансплантаты (ткани, полученные от животных) не передают заболевания пациенту.

В области хирургической стоматологии, ортопедии и травматологии для восстановления костных дефектов успешно применяются гидроксиапатиты (ГА) различных форм и размеров частиц.

Гидроксиапатит — это природное соединение, которое представляет собой основную минеральную составляющую костной ткани. Естественные гидроксиапатиты чаще всего получают из костей крупного рогатого скота, что делает их биосовместимыми и подходящими для применения в организме человека.

Одним из главных преимуществ естественного гидроксиапатита является его высокая биосовместимость, что означает, что он не вызывает отторжения организмом. Это особенно важно в хирургии, где риск осложнений может существенно повлиять на итоговый результат лечения.

Гидроксиапатит, введенный в область костного дефекта, постепенно рассасывается, заменяясь новой костной тканью, что способствует естественному

восстановлению структуры кости. ГА создает каркас, по которому растут новые костные клетки. Однако, у естественных гидроксиапатитов есть и недостатки:

Материал может содержать патогены, поэтому требует тщательной обработки. Характеристики материала могут варьироваться в зависимости от источника и способа обработки.

Синтетические ГА лишены этих недостатков, что делает их более привлекательными для использования.

Важно отметить, что выбор формы и размера частиц ГА зависит от конкретной клинической ситуации и типа костного дефекта.

Гидроксиапатит можно рассматривать как ценный материал для замещения костных дефектов. Выбор между естественным и синтетическим ГА производится, учитывая индивидуальные особенности пациента и клиническую ситуацию. Синтетический гидроксиапатит (ГА) по химическому составу и кристаллографическим параметрам практически не отличается от ГА, который обнаружен в естественной кости [48]. В современных условиях комбинация коллагена и гидроксиапатита выступает в качестве основы для разнообразных биоккомпозитных материалов [12,36,155].

Несмотря на значительный прогресс в разработке трансплантационных материалов для замещения дефектов тканей пародонта, поиск идеального решения продолжается. Каждый материал обладает своими преимуществами и недостатками.

Одновременно с этим, исследования свойств стволовых клеток представляют собой ключевую научную проблему с огромным потенциалом для революции в медицине. Возможность использовать стволовые клетки для восстановления поврежденных тканей открывает новые перспективы в лечении заболеваний пародонта.

Успешное применение модифицированных клеток стимулирует проведение новых экспериментальных исследований в стоматологии. Они осуществляются с целью разработки новых методов стимуляции регенеративного остеогенеза для

эффективного лечения деструкции костной ткани, вызванной воспалительными заболеваниями пародонта.

В итоге, объединение достижений в области трансплантации материалов и использовании стволовых клеток открывает новые горизонты в лечении пародонтальных заболеваний и восстановлении целостности тканей пародонта [54,72,161].

1.4 Особенности децеллюляризованного матрикса.

Децеллюляризация

Децеллюляризация — это очистка органа от всех клеток и, в результате которой остаётся пустой «каркас» из внеклеточного матрикса (ВКМ), полностью сохраняющий свою структуру.

Этот метод используется в регенеративной медицине и трансплантологии. Он позволяет не создавать новый орган, а достаточно всего лишь очистить уже имеющийся.

Существует множество исследований, посвященных методам децеллюляризации [22,45,145,147,150,156,206]. В этих исследованиях рассматриваются различные способы удаления клеток из тканей, в зависимости от их типа и количества, а также от содержания липидов и других веществ [49]. Общая классификация методов децеллюляризации может быть разделена на четыре группы. Первая группа - химические методы, которые включают использование кислот, оснований, детергентов, гипотонических и гипертонических растворов, а также спиртов и растворителей. Эти вещества помогают разрушить клеточные структуры и удалить клетки из ткани. Вторая группа - биологические методы, которые включают использование ферментов, таких как нуклеазы, а также хелатирующих агентов. Ферменты способны разлагать клеточные компоненты, а хелатирующие агенты помогают связывать и удалить ионы металлов, которые могут оказывать вредное воздействие на ткань. Третья группа - физические методы, которые основаны на применении различных физических факторов, таких как

температура, осмотическое давление, электропорация и прямое воздействие силы. Эти методы могут быть использованы для разрушения клеток и удаления их из ткани. Наконец, четвертая группа - комбинированные методы, которые сочетают в себе два или все три из перечисленных выше подходов. Используя комбинацию различных методов, исследователи могут достичь более эффективной децеллюляризации [93]. Важно отметить, что выбор метода децеллюляризации зависит от конкретной ткани и желаемого результата. Каждый метод имеет свои преимущества и ограничения, и исследователи должны учитывать эти факторы при выборе подходящего метода для своих экспериментов или приложений.

Однако сам процесс децеллюляризации может иметь некоторые негативные последствия. Неконтролируемая потеря биоактивных молекул, таких как факторы роста или белки межклеточного вещества, может снизить способность децеллюляризованной матрицы стимулировать клеточный ответ. Поэтому важно разработать методы, которые позволят сохранить и восстановить эти биоактивные молекулы в децеллюляризованной матрице. Также следует отметить, что децеллюляризация может быть использована в различных областях, таких как тканевая инженерия и регенеративная медицина [2,5,181].

В заключение, децеллюляризация — это сложный процесс, требующий тщательного подхода и оптимизации для достижения желаемых свойств децеллюляризованной матрицы. Понимание влияния каждого этапа производства на физические, биохимические и биомеханические свойства матрицы является ключевым для развития новых методов децеллюляризации и улучшения результатов ремоделирования ткани.

ДВКМ - децеллюляризованный внеклеточный матрикс, получают путем удаления клеток из исходных тканей, которые могут быть собраны как у людей (аллогенный ВКМ), так и у животных (ксеногенный ВКМ) [25,69,109,116,130,137,140,155,158]. В основном для создания ДВКМ используют органы свиней [48,53,80]. Однако также можно использовать ткани от крупного рогатого скота, коз и крыс [48,114,187,205]. Хотя ДВКМ крыс и крупного рогатого скота широко применяется в научных исследованиях, оно пока не нашло широкого

применения в клинической практике [69]. В отличие от ксеногенного ВКМ, децеллюляризированный ВКМ, полученный от человека, может быть получен из различных тканей, таких как жировая ткань, извлеченная при липосакции, или пожертвованные органы, включая трупный материал [93].

Исследования, проведенные M.C. Cramer и S.F. Badylak (2020), показали, что структуры, составляющие ВКМ, являются высококонсервативными у млекопитающих. Это означает, что ксеногенный ДВКМ не вызывает неблагоприятных воспалительных реакций при его имплантации человеку [123,117,120].

Для успешной децеллюляризации, процесса, направленного на удаление клеточного материала из тканей, необходимо соблюдение двух ключевых условий: полное удаление клеточной массы и сохранение функциональности внеклеточного матрикса. Этот процесс имеет важное значение в области регенеративной медицины, поскольку позволяет создавать каркасы для последующей имплантации, которые могут поддерживать рост новых клеток и тканей. Однако на сегодняшний день не существует единого общепринятого стандарта для оценки степени децеллюляризации, что создает определенные трудности в сравнении результатов различных исследований. Разные исследовательские группы используют разнообразные методы для оценки эффективности децеллюляризации. Например, в 2014 году группа ученых во главе с Р.М. Старо предложила ряд минимальных критериев для оценки удаления остаточной ДНК и генетического материала из образцов. Они считают, что для подтверждения успешной децеллюляризации содержание ДНК в образце должно быть менее 50 нг на 1 мг сухой массы децеллюляризованной матрикса. Это значение позволяет оценить, насколько эффективно была удалена клеточная составляющая. Кроме того, длина оставшихся фрагментов ДНК также имеет значение: она должна составлять менее 200 пар нуклеотидов. Это важно, так как более длинные фрагменты могут указывать на неполное удаление клеточного материала. Исследователи также подчеркивают, что на тканевых срезах, окрашенных DAPI или гематоксилином и эозином, не должно быть следов генетического материала [136,122,129]. Однако А.

Gilpin и Y. Yang (2017) считают, что для успешной децеллюляризации необходимо удалить по крайней мере 90% ДНК хозяина [144].

С функциональной точки зрения ВКМ – то не просто каркасный материал, связывающий клетки вместе. Он также служит субстратом для адгезии и передвижения клеток, создает подходящую среду и является резервуаром питательных веществ. Кроме того, ВКМ является источником биологических сигналов, которые контролируют различные аспекты жизнедеятельности клетки - от ее размножения и специализации до гибели. Однако роль ВКМ не ограничивается только этими функциями. Он также влияет на форму органов и механические свойства тканей играет ключевую роль в процессах развития и регенерации, поддерживает тканевый гомеостаз.

В настоящее время существует более 80 зарегистрированных препаратов, основанных на высокомолекулярных коллагеновых матриксах (ВКМ), которые широко используются в различных областях медицины. Они применяются в ортопедии, стоматологии, реконструктивной и сердечно-сосудистой хирургии, предоставляя значительные преимущества для пациентов. Один из таких препаратов, AlloDerm, заслужил признание благодаря своей высокой эффективности. Этот бесклеточный матрикс, получаемый из человеческой кожи, уже был использован более миллиона раз для лечения различных состояний. AlloDerm успешно применяется при лечении ожогов, ран, рецессий десны, а также в маммопластике и других процедурах.

ВКМ *in vivo* оказывает существенное влияние на клеточную физиологию, так как он обладает оптимальной жесткостью, определяет полярность и морфологические особенности клеток, а также формирует специфическое микроокружение. Использование ВКМ-СК в биомедицинских исследованиях и клинической практике имеет несколько перспективных направлений. Во-первых, ВКМ-СК может быть использован для изучения различных биологических процессов, таких как дифференцировка СК, образование тканей и регенерация. Это позволяет углубить наше понимание механизмов, лежащих в основе этих процессов, и разрабатывать новые подходы к лечению различных заболеваний. Во-

вторых, ВКМ-СК может служить основой для создания тканевых инженерных конструкций, которые в последующем с возможностью использоваться в восстановлении поврежденных и отсутствующих тканей. Это особенно актуально в случае травм, опухолей или дефектов костей, где требуется замена или восстановление костной ткани. Благодаря своей структуре и свойствам, ВКМ может увеличить эффективность доставки и улучшить регулируемость высвобождения препарата. Таким образом, ВКМ-СК представляет собой многообещающий материал имеет широкий потенциал в биомедицинских приложениях. Его использование может привести к развитию новых методов лечения и улучшению результатов восстановительной медицины.

Проведенный нами анализ данных позволяет сделать вывод, что культивирование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на децеллюляризованном внеклеточном матриксе (ДцВКМ) имеет положительное влияние на модуляцию и поддержание функций этих клеток. Децеллюляризованный внеклеточный матрикс может служить в качестве опорной структуры для доставки МСК в нужные места, что делает его применение весьма актуальным в протоколах регенеративной медицины и тканевой инженерии. ДцВКМ представляет собой материал, полученный после удаления клеточных компонентов из тканей, сохраняя при этом ее структурную целостность и биохимические свойства. Это позволяет использовать его в качестве подложки для культивирования МСК, обеспечивая оптимальные условия для их роста и выживаемости. Одним из важных преимуществ ДцВКМ является его способность поддерживать физиологические функции МСК. Культивирование на ДцВКМ позволяет сохранить способность МСК к дифференцировке в различные типы клеток, что открывает возможности для их использования в регенеративной медицине. Кроме того, ДцВКМ способствует высвобождению биоактивных молекул, которые могут иметь противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, способствуя более эффективному восстановлению тканей. Использование ДцВКМ в протоколах регенеративной медицины и тканевой инженерии имеет значительный потенциал. Он может применяться для

восстановления различных тканей, таких как хрящи, костная ткань, кожа и прочее. Кроме того, ДцВКМ может быть функционализирован с помощью добавления различных биоактивных молекул или факторов роста, что позволяет улучшить его свойства и способности к регенерации. Таким образом, использование ДцВКМ в культивировании МСК представляет собой перспективный подход, который может быть применен для успешной регенерации тканей и восстановления функций организма. Это открывает новые горизонты в области регенеративной медицины и тканевой инженерии, и может привести к разработке новых и эффективных методов лечения различных заболеваний и повреждений.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены клинические и экспериментальные исследования, в период с 2020 по 2024 г., которые были проведены в три этапа:

I этап: ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП), получавших лечение в период с 2017–2022 гг.

II этап: клиническое исследование (обследование и лечение 120 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести (ХГП ЛС) и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГП СС)).

III этап: экспериментальное исследование (лабораторные животные, 60 крыс породы Вистар) (Рисунок 1);

Экспериментальная часть работы заключалась в:

- моделировании пародонтита у животных (подтверждение с помощью клинических и гистоморфологических исследований);
- выделении и культивировании СК клеток из пульпы постоянных ретинированных зубов у человека;
- внесении в пародонтальные карманы экспериментальным животным лечебного состава: стволовые клетки на матриксе децеллюляризованной кости;
- исследовании регенераторных процессов костной ткани альвеолярной кости у экспериментальных животных с помощью клинической оценки, рентгенологического и гистоморфологического исследования.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и выполнено с позиций доказательной медицины с соблюдением требований, установленных Кодексом врачебной этики РФ и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» и Хельсинской декларацией.

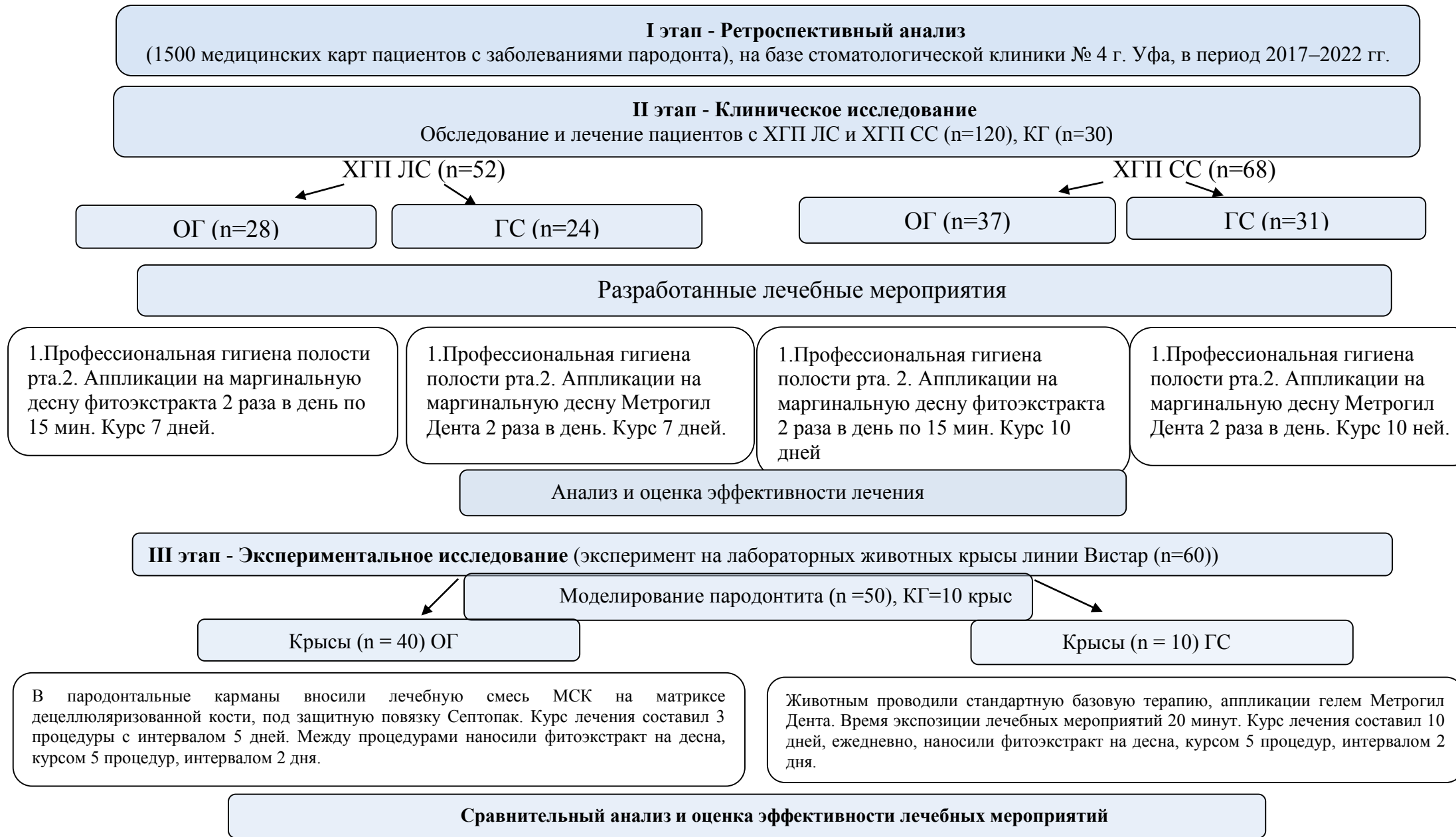


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

2.1 Ретроспективный анализ заболеваний пародонта

Для оценки распространенности воспалительных заболеваний пародонта нами проведен сравнительный ретроспективный анализ 1500 медицинских карт пациентов, получавших лечение в стоматологической поликлинике № 4 г. Уфы за период 2017–2022 гг. Задачей сравнительного ретроспективного исследования явилось изучение исходов лечения хронического пародонтита, определение процента рецидивов и осложнений.

Ретроспективный анализ заболеваний пародонта проводился по четырём возрастным группам: от 20 до 29 лет; от 30 до 39 лет; от 40 до 49 лет; от 50 лет и старше.

Учитывался возраст и пол пациентов, полный пародонтологический диагноз, сопутствующие общесоматические заболевания, в карте пациента изучали наличие ортопантограммы (ОПТГ) или данные конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), до начала лечения и после его завершения. Изучались правильность постановки диагноза по МКБ – 10 (K05.0 Острый гингивит, K05.1 Хронический гингивит, K05.2 Острый пародонтит, K05.3 Хронический пародонтит) и методы проводимого лечения.

2.2 Клиническое исследование

2.2.1 Клиническая характеристика пациентов

До начала исследования был выяснен анамнез жизни. При этом акцент делался на сопутствующие заболевания, которые могли вызвать патологию костной ткани альвеолярной кости и ткани пародонта. Были учтены давность развития заболевания, специфика протекания хронического процесса, роль наследственного фактора, проводимое ранее лечение, а также профилактические мероприятия, давность их проведения и результаты.

Особое внимание уделяли:

- над и поддесневые минерализованные зубные отложения;
- проводили проверку знания и навыков по уходу за полостью рта;
- определяли аномалии строения и деформации зубочелюстной системы;
- травматическую окклюзию;
- патологическую стираемость;
- вид прикуса;
- состояние твердых тканей зубов (кариес и его осложнения);
- наличие зубов с пломбами и качество реставраций;
- отсутствующие зубы;
- определяли вид протезирования и его качество;

При осмотре тканей пародонта внимание обращалось на форму и цвет десневого сосочка, десневого края, кровоточивость и длительность, наличие отёка, гипертрофии, наличие пародонтальных карманов ПК, отделяемого из них, вид, характер экссудата и объем. Осмотр области зубодесневого соединения производился при помощи пародонтального зонда. При пальпации оценивались болевые ощущения, характер, степень болезненности, припухлости дёсен, а также давность возникновения.

Для оптимизации оценки стоматологического статуса пациентов с ХГП была разработана подробная карта-опросник. Она охватывает широкий спектр аспектов, связанных со стоматологическим здоровьем пациентов, включая: личную гигиену полости рта, технику чистки зубов, кратность и время, отводимое на чистку зубов в домашних условиях, средства гигиены полости рта. Учитывалось проведение профессиональной гигиены полости рта у стоматолога, жалобы пациентов, их давность и др. В карту включены вопросы о диетических привычках, курении, алкоголе и стрессовых факторах, которые могут влиять на здоровье полости рта, а также анамнез заболеваний и проведённое лечение.

Карта-опросник, разработанная для стоматологов, представляет собой инструмент, позволяющий собрать детальную информацию о пациенте и его

здоровье полости рта, которая поможет врачам разработать индивидуальные планы лечения, адаптированные к потребностям каждого пациента, определить факторы риска и устранить их. Оценить эффективность проводимого лечения, улучшить коммуникацию между стоматологом и пациентом, способствуя более активному участию пациентов в поддержании здоровья полости рта. Данные, собранные с помощью анкеты-опросника, могут также использоваться для исследований, направленных на изучение факторов, влияющих на распространенность и тяжесть пародонтита. Они могут помочь в разработке новых стратегий профилактики и лечения этого заболевания.

Для оценки тканей пародонта пациентов использовали индексы:

Гигиенический индекс Грина-Вермиллиона, для количественной оценки состояния гигиены полости рта, а также наличия зубного налета и зубного камня. Этот индекс позволяет не только оценивать текущее состояние гигиенических привычек пациента, но и отслеживать динамику изменений во времени. Для более наглядной визуализации зубного налета использовали индикатор, такой как Sugarbrox, который окрашивает налет, позволяет идентифицировать проблемные области. Расчет значения индекса осуществляется путем деления общей суммы набранных баллов на количество обследованных зубов. Важно отметить, что, если один из зубов отсутствует, расчет производится на основе меньшего количества зубов, что делает метод гибким и адаптивным к индивидуальным случаям.

Параллельно с гигиеническим индексом используется пародонтальный индекс, разработанный A. Russel в 1956 году. Этот индекс служит для определения степени поражения тканей пародонта, что является критически важным для диагностики заболеваний десен. Оценка состояния пародонта каждого зуба производится по шкале от 0 до 8, где учитываются параметры, подвижность зубов, степень воспаления десен и глубина пародонтальных карманов. Полученные баллы суммируются и делятся на количество обследованных зубов, что позволяет получить среднее значение. Это особенно полезно для мониторинга эффективности

проведенного лечения и позволяет стоматологам адаптировать терапию в зависимости от полученных результатов.

Еще одним важным аспектом является индексная оценка степени кровоточивости десен, предложенная Х.Р. Мюллеманом в 1971 году и модифицированная И. Коуэллом в 1975 году. Этот метод позволяет оценить состояние десен с помощью пародонтального зонда, который применяется в определенных областях зубов. Зонд аккуратно прижимается к стенке десны и медленно перемещается от медиальной к дистальной стороне зуба, что позволяет выявить наличие кровоточивости и оценить общее состояние десен.

Измерение глубины пародонтального кармана является важной процедурой в стоматологии, которая позволяет оценить состояние пародонта и выявить наличие заболеваний десен. В данном случае для зондирования использовался градуированный зонд Goldman-Fox, произведенный компанией Hu-Friedy Mfg. Co. Inc. из США. Этот инструмент обладает высокой точностью и удобен в использовании, что делает его популярным среди стоматологов. Зондирование проводилось в шести точках на каждом зубе, что включает в себя вестибулярную (наружную), язычную (внутреннюю) и интерапроксимальную (межзубную) стороны. Такой подход позволяет получить полную картину состояния десен и выявить возможные воспалительные процессы или другие патологии. Кроме того, важным аспектом диагностики является оценка подвижности зубов. Это исследование проводилось с использованием нерабочих концов пародонтального зонда или стоматологического зеркала, на которые осуществлялось надавливание на язычную и вестибулярную поверхности зуба. Оценка подвижности зубов проводилась по шкале Миллера, модифицированной Флезаром в 1980 году. Эта шкала позволяет классифицировать подвижность зубов.

Все полученные нами параметры объективного исследования глубина ПК, подвижность зубов, уровень рецессии, кровоточивость при зондировании, зубной камень на верхней и нижней челюсти до и после лечения вносили в пародонтальную карту, заполняли электронно.

2.2.2 Проведение профессиональной гигиены полости рта

Всем пациентам проводилась профессиональная гигиена полости рта. Для удаления минерализованных зубных отложений использовался ультразвуковой скайлер (NSK Varios 370), и аппаратом Vector Paro. Полирование зубов проводилось абразивной пастой (Детартрин Z) и аппаратом «Prophy- mate neo/Air-flow» (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Ультразвуковой скайлер NSK Varios 370 (Производитель: Япония), Аппарат Vector Paro Pro (Производитель: Германия), NSK Prophy- mate neo/Air-flow (Производитель: Япония).

Для удаление минерализованных зубных отложений нами использовался компактный многофункциональный ультразвуковой скайлер Varios 370 новейшая технология iPiezo engine обеспечивает стабильную выходную частоту ультразвуковых колебаний при помощи ее автоматической регулировки до оптимального значения для каждой используемой насадки. Гарантирует оптимальную и постоянную выходную мощность за счёт автоматического слежения за нагрузкой насадки и регулирования мощности в соответствии с нагрузкой.

Также аппарат Vector Paro, для лечения пародонтита это полностью модернизированная и усовершенствованная система лечения пародонтита и прочих зубных болезней, которая позволяет очень быстро и точно очистить

пародонтальные карманы, вывести из них все токсины и микроорганизмы, не повреждая при этом твердые зубные ткани. Структура зуба остается целой и невредимой, при этом очень быстро поддается лечению. Специально разработанная система Vector основана на принципе ультразвукового воздействия на зубные ткани, он совмещается с применением абразивной и отбеливающей суспензии Vector Fluid Polish на основе мельчайших частиц гидроксилапатита. Таким образом, ультразвуковая энергия непрямым путем передается на зубную поверхность. Принцип системы Vector Para: Линейное изменение ультразвуковой динамики в наконечнике Para. Движение инструмента параллельно поверхности корня. Точное вертикальное отклонение под углом 90°. Отсутствие колебательных движений. Щадящее удаление биопленки, бактерий и отложений. Чистые отполированные поверхности. Тщательная и щадящая обработка, как ни в какой другой системе. Технические характеристики аппарата Vector Para: Параметры подключения: 230 В, 50/60 Гц. Рабочая частота: 25-35 кГц. Емкость резервуара для воды: 600 мл.

Снятие пигментированного налета производилось с помощью аппарата «Prophy- mate neo/Air-flow» Аппарат оснащен наконечником Air-Flow для пескоструйной полировки зубов, удаления мягких зубных отложений, пигментации и полирования зубной поверхности при помощи специального чистящего порошка, размер частиц которого – 54 мкм, Ph 7. Усовершенствованная система полирования поверхности зубов Prophy-Mate neo совмещает в себе форму и функциональные возможности, повышающие удобство ее использования.

2.2.3 Рентгенологическое обследование пациентов. Конусно-лучевая компьютерная томография

Оценку состояния костной ткани проводили с помощью рентгенографического исследования метод конусно-лучевой компьютерной томографии. Изучение компьютерной томографии позволило оценить состояние

костной ткани верхней и нижней челюсти. Проводили оценку таких параметров как:

- степень активности деструктивных изменений в альвеолярной кости;
- характер и чёткость контура области резорбции;
- наличие очагов остеопороза;
- наличие и состояние периодонтальной щели;
- состояние фуркаций;
- наличие нависающих краев пломб;
- положение ортопедических коронок и структуру тканей;
- патологию твердых тканей зубов;

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) проводилась на аппарате Planmeca ProMax 3D. Технические характеристики томографа Planmeca ProMax 3D: - Трубка Toshiba D-054SB-P, - Фокальное пятно 0,5 мм, - Высокочастотный генератор 80–150 кГц, - Анодное напряжение 54–96 кВ, - Анодный ток 1–14 мА, - Угол вращения 200/360, - Время сканирования 18-26 сек, - Время реконструкции 13-26 сек (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Компьютерный томограф (Planmeca ProMax 3Dmid, производство Финляндия).

Была проведена оценка метрических и качественных параметров альвеолярной кости с использованием данных, полученных с помощью компьютерной томографии (КТ). Метрическая оценка включала измерение глубины костных карманов. Для этого была использована многослойная

реконструкция КТ, при которой ось координат была выставлена на интересующий зуб в аксиальном срезе, так чтобы сагиттальная ось была перпендикулярна челюсти. В зависимости от формы внутрикостного дефекта, измерения его глубины проводились в коронарном и/или сагиттальном срезе, начиная от эмалево-цементной границы зуба и до дна кармана (мм).

Оценку результатов КЛКТ проведенного лечения пациентов с диагнозом ХГП проводили до лечения через 6 и 12 месяцев.

2.3 Экспериментальное исследование

2.3.1 Общая характеристика животных, участвующих в эксперименте

Экспериментальные исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории, на кафедре терапевтической стоматологии, лаборатории клеточных культур, иммуно-гистохимической лаборатории БГМУ и в ветеринарной клиники доктора Кутлиматова (период проведения исследования с 2021 по 2023 гг.)

В исследовании принимали участие 60 самок крыс линии Вистар, возрастом 12 месяцев и весом до 150-250 гр. Контрольную группу составили 10 животных, которые были обследованы для уточнения параметров нормы.

Исследование проводили с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Условия содержания животных были организованы в соответствии «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» в соответствии с приказами МЗ СССР от 12.08.1977 № 755 и от 24.07.1978 № 701 и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003) и с рекомендациями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.), Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации.

Для данного экспериментального исследования были взяты экспериментальные животные – крысы породы Вистар, по данным литературы, структура десневого края, имеет ряд похожих черт с тканями пародонта человека.

До проведения исследования в течение 12 дней проводился карантин и адаптация животных при групповом содержании в клетках. Во время этого периода ежедневно, в одно и тоже время контролировали клиническое состояние животных - визуальным осмотром. Животных содержали в общих клетках, по 5 особей. Температура помещения 21-22,5° С., влажность (51-54%) и естественное освещение. У животных был всегда доступ к пище и воде на протяжении всего эксперимента. Это позволяло им употреблять пищу и пить воду в удобное для них время и в нужных для них объёмах.

Обследование и динамическое наблюдение проводилось в одинаковые сроки.

2.3.2 Клиническая оценка параметров пародонта экспериментальных животных

Для изучения пародонта у животных использовался стандартный набор стоматологических инструментов. В этот набор входили зеркало и пародонтологический зонд. С помощью этих инструментов проводилась оценка развития воспалительных изменений в пародонтальных тканях.

Оценку проводили по таким показателям как:

- кровоточивость десен при пальпации и визуальном осмотре;
- наличие, характер экссудата пародонтального кармана;
- патологическая подвижность резцов нижней челюсти;
- глубина ПК;

Результаты экспериментального обследования животных вносили в специально разработанные карты и вносили в компьютер, до начала лечебных мероприятий и после лечебных мероприятий (Приложение 3).

2.3.3 Гистоморфологическое исследование пародонта животных

Гистоморфологические исследования проводились в иммуно-гистоморфологической лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ. Для исследования из опыта выводили по 2 крысы на 18, 60 и 180 сутки, после проведенного лечения извлекая фрагменты нижней челюсти, именно костную ткань объемом 1 см (Рисунок 4).

Фрагменты нижней челюсти с альвеолярными лунками зубами крыс фиксировались в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей декальцинацией смесью Трилон Б.

Следующим этапом после полного удаления из костной ткани минерального компонента выполняли классическую гистологическую процедуру. После препараты вносили в парафин и изготавливали срезы толщиной не более 3,9 микрона, которые были окрашены гематоксилином-эозином. Готовые стеклопрепараты были отсканированы на Pannogamic 250 с последующим изучением гистологических срезов под различным увеличением с помощью программы CaseViewer – 3DHISTECHLtd (Рисунок 5).



Рисунок 4 - Подготовка образцов костной ткани экспериментальных животных.

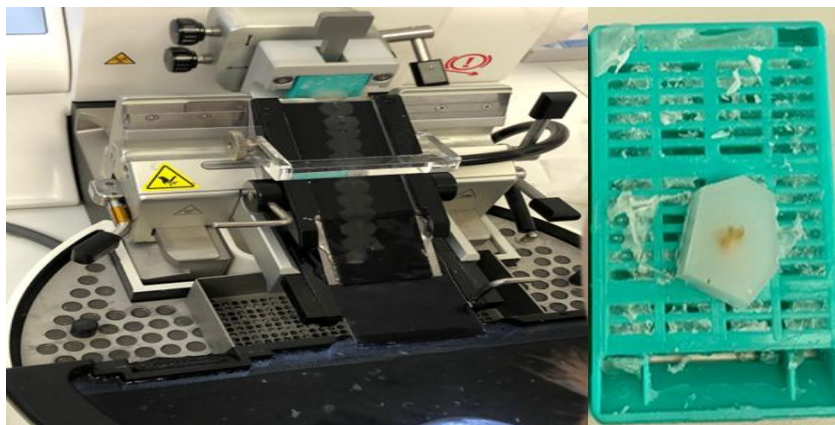


Рисунок 5 - Аппарат для изготовления тонких парафиновых срезов «Микротом ротационный Thermo ScientificEpradia, парафиновые блоки.

2.3.4 Рентгенологическое исследование альвеолярной кости у животных

Рентгенологическое исследование костной ткани альвеолярной кости у экспериментальных животных проводили на аппарате EcoRay ORANGE-1060HF (Корея, рег. удостоверение №ФСЗ 10923 от 27.10.2011).

Выраженность пародонтальной патологии также определяли помощью рентгенологических исследований. Для получения необходимой диагностической информации мы использовали рентген-диагностику с портативным рентген аппаратом с выходной мощностью 3,2 кВт, время на экспозиции в диапазоне 0,04-0,12 секунд (Рисунок 6).

Визуально оценивались характер трабекулярного костного рисунка и плотностные характеристики костной ткани, рассчитывалась высота альвеолярного отростка: на нижней челюсти, определялись пародонтальные и периапикальные костные изменения.

Рентгенологические исследования проводились до и после проведенной методики экспериментального моделирования пародонтита, после лечебных мероприятий через 18 дней, через 2 и 6 месяцев.



Рисунок 6 - Портативный Рентген аппарат EcoRayORANGE-1060HF, Корея.

2.3.5 Методика моделирования хронического пародонтита у экспериментальных животных

Для выполнения эксперимента брали животных без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим в условиях вивария (Рисунок 7).

У всех животных до начала исследования:

- слизистая оболочка была интактной (бледно-розового цвета и без патологических изменений);
- отсутствие кровоточивости дёсен;
- отсутствие экссудата при пальпации;
- глубина ПК составляла $(1,01 \pm 0,015 \text{ мм})$;
- отсутствие патологической ПЗ;



Рисунок 7 - Интактный пародонтит до начала эксперимента.

Слизистая оболочка пародонта здорового животного покрыта многослойным плоским эпителием с хорошо выраженным роговым слоем. Ороговение в большей степени выражено на десне с вестибулярной поверхностью. Собственная пластинка десны состоит из сосочкового слоя с рыхлой соединительной тканью и сетчатого слоя из плотной соединительной ткани. Основу образуют довольно толстые пучки переплетающихся коллагеновых волокон (Рисунок 8).

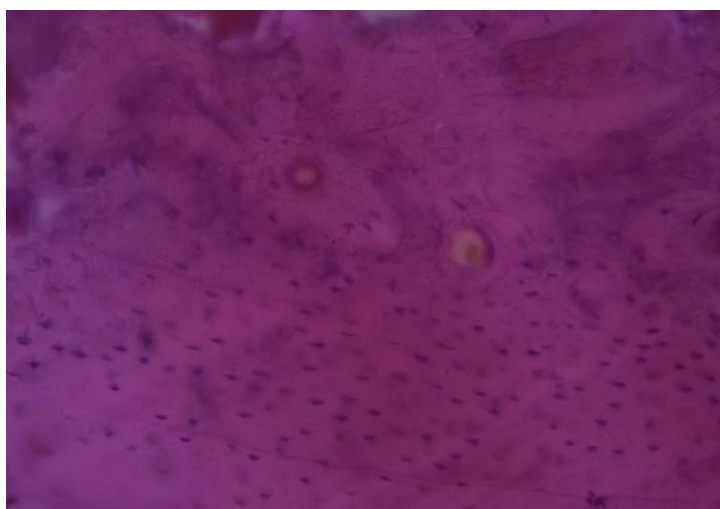


Рисунок 8 – Гистологическая структура неизменённой альвеолярной кости у животных.

Крысам породы Вистар под ингаляционным эфирным наркозом накладывали ретракционную нить Ultrapak# 00 в области нижних центральных резцов в

круговую связку зуба на глубину 1,5 мм, тем самым искусственно создавали зубодесневой карман (Рисунок 9).

Для имитации зубных отложений и удерживания ретракционной нити в круговой связке зуба накладывали стоматологический стеклоиономерный цемент GC Фуджи на лингвальную и вестибулярную поверхность шейки зуба нижних резцов.

Во время эксперимента животные получали кашицеобразную высокоуглеродистую пищу. Для торможения процессов собственной регенерации животным вводили в/м преднизолон из расчета 12 мг/кг массы животного на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е и 9-е сутки. (Патент РФ «Способ моделирования пародонтита» № 2780544 от 27.09.2022 г., бл. № 27).

На 4 день эксперимента у животного наблюдали клинические признаки воспаления десны (отечность, кровоточивость, наличие обильного мягкого зубного налета).

На 7 сутки определялись клинические признаки воспаления десны (кровоточивость десны, ПК глубиной 2 мм, появление подвижности 1 и 2 степени).

На 14 сутки эксперимента наблюдали признаки воспаления слизистой оболочки десны (кровоточивость дёсен с обильным серозным отделяемым из ПК и глубиной $2,02 \pm 0,14$ мм, ПЗ 2 степени) (Рисунок 10).

На 21 сутки эксперимента наблюдали признаки воспаления слизистой оболочки десны (кровоточивость десен с обильным серозно-гнойным отделяемым из ПК и глубиной $2,31 \pm 0,18$ мм подвижностью 3 степени) (Рисунок 10).

Признаками пародонтита являлись: воспаление мягких тканей, окружающих зуб (кровоточивость десны, гиперемия, отежность); образование пародонтального кармана с замещением грануляционной тканью резорбированной костной ткани, а также патологическая подвижность зубов. Рентгенологически определяли признаки деструкции вершины межзубной перегородки. Достоинством данной методики создания модели экспериментального пародонтита является то, что клиническая и патоморфологическая картина достигается под воздействием

местных факторов: ретракционной нити и стеклоиономерного цемента GC Фуджи, имитирующих зубные отложения, которые нарушая целостность зубодесневой связки нижних резцов (зубные карманы), исключают восстановление тканей пародонта. Для подавления клеточного иммунитета, клинически проявляющегося в виде воспалительного процесса, вводили преднизолон. В заявляемом способе моделирования пародонтита у экспериментальных животных:

- короткий процесс моделирования пародонтита (14-21 день).
- локальное поражение пародонта, не отягощенное какой-либо другой патологией у животного,
- местные факторы (зубная бляшка, мягкая пища),
- общие патогенетические факторы (стресс) на фоне изменения реактивности организма.

Все это соответствует современной теории возникновения пародонтита как многофакторного заболевания у человека. (Патент РФ «Способ моделирования пародонтита» № 2780544 от 27.09.2022 г., бл. № 27).

Для подтверждения созданной модели пародонтита выводили из эксперимента одну особь методом декапитации с соблюдением принципов эвтаназии (передозировка эфирного наркоза).

Разработанная модель, которая была создана для изучения пародонтита, обладает несколькими клиническими признаками, характерными для этого заболевания у человека (Рисунок 11). В процессе эксперимента были отмечены такие симптомы как:

- отек и гиперемия десен;
- кровоточивость при зондировании и пальпации;
- наличие экссудата из ПК;
- наличие патологической ПЗ;

Эта модель позволяет более детально изучить клеточные и молекулярные механизмы, которые приводят к развитию и прогрессированию пародонтита.

Аналогично пародонтиту у людей, экспериментальный пародонтит, вызванный данной моделью, характеризуется воспалительной инфильтрацией.

При гистологическом исследовании десны наблюдается:

- большое количество гистиоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток.
- потеря костной ткани альвеол, что является одним из серьезных последствий пародонтита.

Степень подвижности зубов классифицируется по трём степеням: 1,2 и 3.

Была разработана новая экспериментальная модель пародонтита, которая включает воспалительную инфильтрацию десны и резорбцию альвеолярной кости.



Рисунок 9 - Подготовка экспериментального животного к моделированию пародонтита.

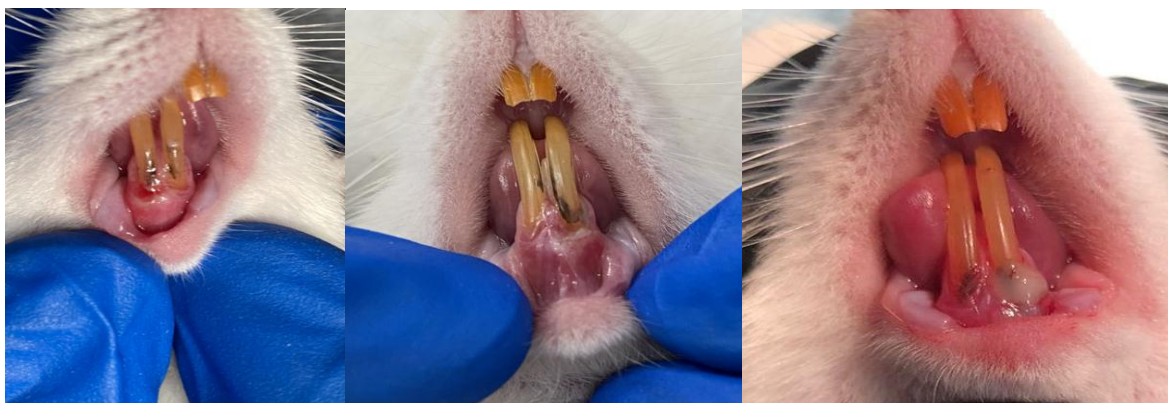


Рисунок 10 - Кровоточивость десен, серозное и гнойное отделяемое из пародонтальных карманов животных.

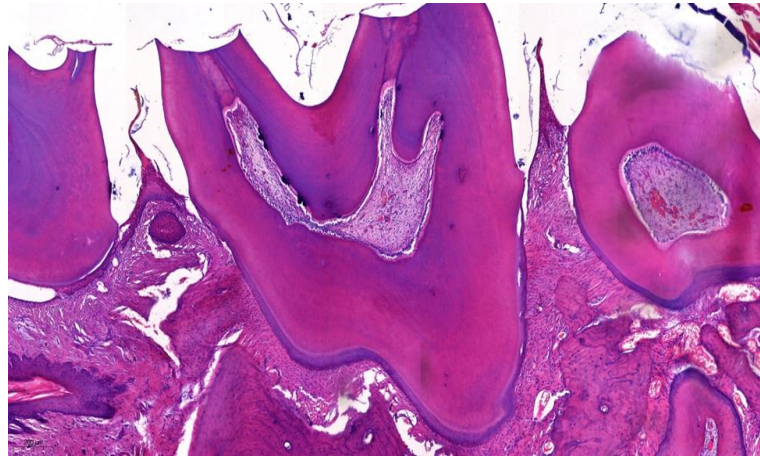


Рисунок 11 - Деструкция костной ткани с острым серозным воспалением. Окраска гематоксилином-эозином (Увеличение $\times 200$).

2.3.6 Выделение и культивирование стволовых клеток в лабораторных условиях

Исследования проходили в центральной научно-исследовательской лаборатории, лаборатории клеточных культур БГМУ. Получено согласие пациентов в письменной форме на удаление зубов и с последующим выделением из них СК для исследования.

В качестве материала исследования использовали пульпу постоянных ретенированных зубов - третьи моляры пациентов в возрастной категории 18–35 лет, удаленных по ортодонтическим показаниям (всего 15 зубов) (Рисунок 12). В стерильных условиях пульпу получали без кариозных поражений и отсутствием признаков воспаления.



Рисунок 12 - Рентгенограмма ретенированных зубов –третьи моляры верхней и нижней челюсти.

Нами был оптимизирован забор биоматериала пульпы зуба человека, способ выделения ММСК пульпы зуба человека, а также получение биоматериала и изоляции стволовых клеток, метод эксплантации.

Удаленный зуб хирургическим путем обрабатывали антисептиком: 3 % раствором перекиси водорода и 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. Далее зуб препарировали турбинным наконечником с воздушно-водным режимом, стерильным алмазным бором, в процессе препарирования бор периодически менялся на новый стерильный бор. Далее неповрежденную мягкую ткань пульпы извлекали из коронковой полости и корневых каналов зуба используя эндодонтические инструменты.

Для сохранения полученной пульпы зуба в стерильном состоянии и ее дальнейшего транспортирования в лабораторию, был использован специальный пластиковый контейнер. В этот контейнер добавляли 5 мл стерильного фосфатного солевого буфера (ФСБ) $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ от компании "Панэко" (Россия), который содержал 0,02% антибиотика пенициллина и стрептомицина.

После того, как пульпа зуба была помещена в контейнер, его тщательно запечатывали. Затем контейнер помещался в специальный транспортный сосуд, где поддерживалась заданная температура в диапазоне от +2, до +4 °C. Время от момента забора образца до его поступления в лабораторию не превышало 2,5 часов. (Рисунок 13).

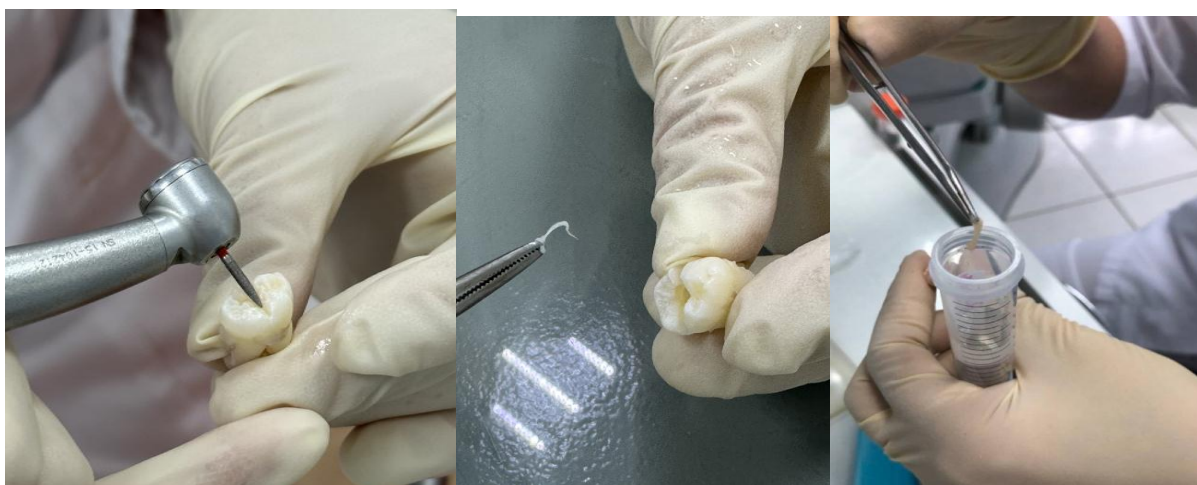


Рисунок 13 - Извлечение пульпы зуба из полости зуба. Помещение в контейнер.

Для выделения СК из пульпы зуба использовался метод эксплантации, для это пульпу помещали в чашку Петри диаметром 60 мм, где проводилось предварительное двукратное промывание пульпы раствором ФСБ. После удаления буфера, фрагменты ткани были разрезаны на кусочки около 1х1 мм с помощью 2 скальпелей, предварительно к ткани был добавлен 1 мл ФСБ. Кусочки пульпы переносили в центрифужную пробирку на 15 мл, дали им осесть. Удалили аккуратно ФСБ, не затрагивая кусочки. Добавили 500 кл полной культуральной среды (RPMI1640 (Панэко, Россия), 20% фетальной бычьей сыворотки (Ultra Low Endotoxin, Biosera), 100 U/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, 1% Glutamax).

Перенесли все содержимое центрифужной пробирки в культуральный флакон T25 с 1000 мл полной среды. Жидкость едва покрывала дно флакона. Кусочки распределили по дну флакона.

Кусочки помещали в инкубатор с температурой 37°C, 5 % по объему CO₂ и влажностью 100%. Производили смену культуральной среды эквивалентного объема каждые 3-4 дня до достижения клетками плотного монослоя вокруг кусочков-эксплантов.

На 15-е сутки клетки вместе с эксплантами снимали с поверхности с помощью раствора трипсина 0,05% (Панэко, Россия), промывали в растворе ФСБ, центрифугировали суспензию 4 минуты при 1200 оборотах/мин. 3 мин (центрифуга LMC-4200R, Biosan, Латвия) и пересевали во флакон T25 в полной культуральной среде. Смену культуральной среды также производили каждые 3-4 дня до достижения клетками 70-80 % монослоя. Через 7 суток фрагменты тканей удаляли (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Центрифуга LMC-4200R, Biosan, Латвия и центрифужные пробирки.

Клетки снимали с подложки и пересеивали еще 2 раза по выше описанной методике. После окончания наращивания клеток их снимали с поверхности с помощью раствора трипсина 0,05% (Панэко, Россия) и посчитывали на автоматическом счетчике клеток TC20. Промывали в растворе ФСБ, центрифугировали суспензию 4 минуты при 1200 оборотах/мин. 3 мин. Осадок клеток ресуспендировали в 400 мкл ФСБ и подсчитывали на автоматическом счетчике клеток TC-20 (BioRad, США). Для этого 10 мкл суспензии клеток смешивали с 10 мкл красителя трипанового синего 0,04%, 10 мкл смеси вносили в лунку слайда и помещали в автоматический счетчик (Рисунок 15, 16).



Рисунок 15 - Клетки в лунке слайда.



Рисунок 16 - Автоматический счетчик клеток TC-20 (BioRad, США).

Далее, разбавляли клетки раствором ФСБ до концентрации 1×10^6 клеток/мл. Порошок аллоплант предварительно замачивали в растворе натрия хлорида 0,9%, центрифугировали при 1200 оборотах/мин. 3 мин. Суспензию клеток смешивали с суспензией аллопланта «костные балки» в 0,9% NaCl в соотношении 1:1. Для одного введения использовали 500 тысяч клеток в 50 мкл суспензии клеток и 50 мкл суспензии аллопланта (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Аллоплант и ММСК клетки пульпы зуба.

Для наблюдения за ростом ММСК пульпы зуба человека использовали микрофотографии, полученные при помощи микроскопа Carl Zeiss Axio Observer D1 с помощью камеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении окуляра $\times 10$ и объектива $\times 10$ (Рисунок 18,19,20,21).

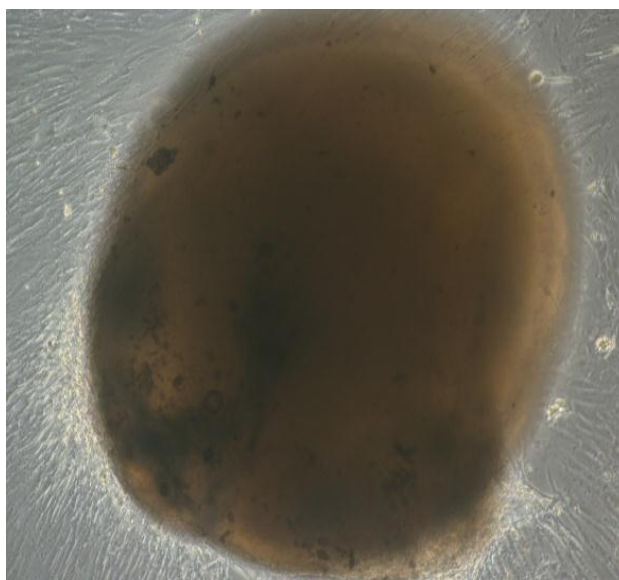


Рисунок 18 - Пульпа 1, пассаж 0, рост от экспланта, 14 сутки, $\times 100$.

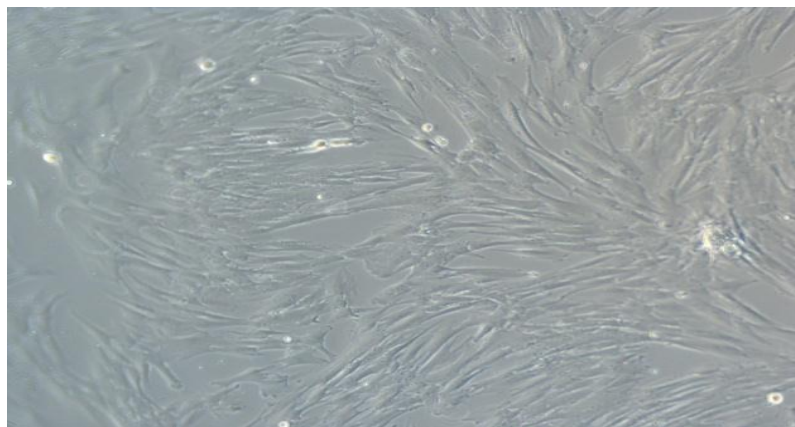


Рисунок 19 - Пульпа 5 пассаж 3, 28 сутки, x200.

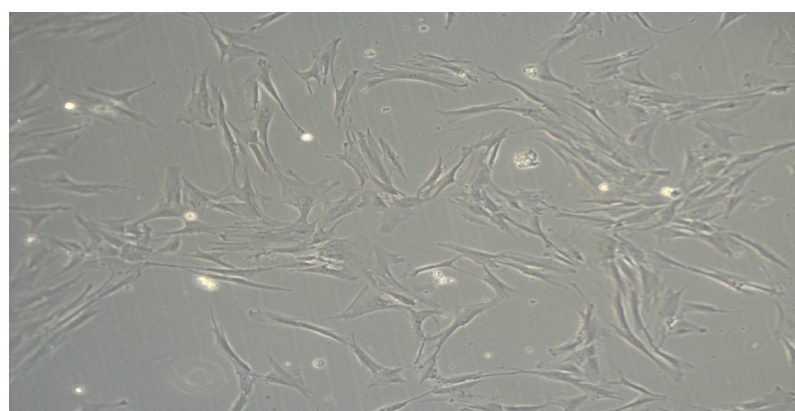


Рисунок 20 – 8 пульпа 2, пассаж 2, 36 сутки x 200.



Рисунок 21 - Микроскоп Carl Zeiss Axio Observer D1 и камера AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия).

2.4 Статистический анализ данных

Для формирования баз данных и обработки цифровой информации в данном исследовании использовался стандартный пакет программ Microsoft Office.

После получения результатов, проводился анализ с использованием профессионального пакета программ для обработки статистической информации Statistica 10,0 (Stat Soft).

Для определения типа распределения выборок был применен критерий Шапиро-Уилка. Если распределение признака соответствовало нормальному закону, то в каждой группе выборки определялись уровень среднего значения (M) и стандартная ошибка среднего (m).

При обработке результатов использовались методы параметрической статистики, включая t-критерий Стьюдента для независимых выборок и t-критерий Стьюдента для парных выборок при нормальном распределении данных. Достоверность результатов была оценена при вероятности безошибочного прогноза $P=96\%$ и более ($p<0,05$). Если распределение признаков было асимметричным, то для проверки различий использовался U-критерий Манна-Уитни.

Корреляционные связи между признаками были оценены с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между признаками считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Таким образом, в данном исследовании использовались различные статистические методы и программы для обработки данных. Это позволило провести анализ, определить типы распределения выборок, проверить статистическую значимость различий и оценить корреляционные связи между признаками.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

3.1 Результаты ретроспективного анализа заболеваний пародонта

В результате ретроспективного анализа медицинской документации 1500 пациентов с заболеваниями пародонта в ГБУЗ РБ стоматологической поликлинике № 4 г. Уфы, в период с 2017 по 2022 год было выявлено, что больные с хроническим гингивитом преобладали в возрастной группе 20-29 лет - 90 человек (6,01%), ХГП ЛС был выявлен преимущественно в группе 30-39 лет - 267 человек (17,8%), ХГП СС в группе с 40-49 лет – 528 человек (35,2%), а ХГП ТС с 50 лет и старше – 615 человек (40,99%) (Рисунок 22).



Рисунок 22 - Распределение по возрасту.

Удельный вес хронического пародонтита легкой степени составил- 410 человек (28,7±0,12%); хронический пародонтит средней степени - 569 человек

($27,1 \pm 0,12\%$); хронический пародонтит тяжелой степени - 249 человек ($29,1 \pm 0,12\%$); гингивит - 191 человек ($18,7 \pm 0,12\%$); рецессии – 836 человек ($55,7 \pm 0,12\%$); пародонтоз – 81 человек ($7,6 \pm 0,12\%$) (Рисунок 23).



Рисунок 23 - Анализ по распространенности заболеваний пародонта.

При анализе медицинской документации за 5 лет, удельный вес локализованной формы пародонтита составил $15,1 \pm 0,15\%$, генерализованной формы – $84,9 \pm 0,05\%$ (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Распределение пациентов по распространённости процесса.

По результатам распределения пациентов с заболеваниями пародонта по полу было выявлено, что из 1500 обратившихся ($65\% \pm 0,12$) женщины и ($35\% \pm 0,12$) - мужчины (Рисунок 25).

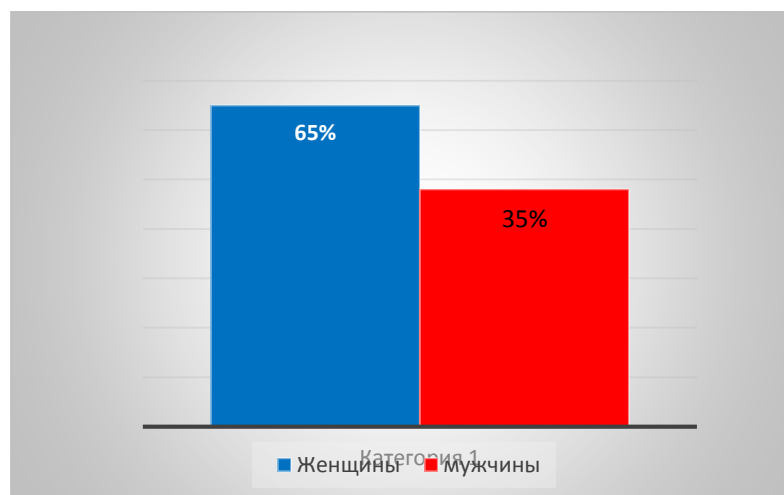


Рисунок 25 - Распределение пациентов с ВЗП по гендерному признаку.

При анализе амбулаторных медицинских карт за период с 2017 по 2022 гг. с заболеваниями пародонта выявлено, что в основном лечение пациентов с диагнозом хронический пародонтит было терапевтическим, совместно с хирургическим, ортопедическим и ортодонтическим.

Терапевтическое лечение пациентов в ГБУЗ РБ стоматологической поликлинике № 4 г. Уфы проводили пародонтологи и стоматологи-терапевты в зависимости от степени тяжести заболевания.

Лечение в основном включало:

- удаление зубных отложений (над- и поддесневых);
- закрытый и открытый кюретаж по показаниям;
- противовоспалительная терапия (назначение противомикробных препаратов и АБ);
- лечение зубов с целью санации полости рта,
- замена пломб по медицинским показаниям;
- избирательное шлифование зубов;
- временное или постоянное шинирование подвижных зубов с помощью риббонд ленты и металлических лигатур;

Хирургическое лечение пациентов с ХП заключалось в удалении подвижных зубов III степени и с фуркацией корней зубов 3 класса. Лоскутные и костные операции в анамнезе практически не проводились.

После применения терапевтических и хирургических манипуляций, на ортопедическом этапе проводилось протезирование отсутствующих зубов съемными ортопедическими конструкциями с шинирующими элементами и имплантацией с последующим протезированием для восстановления жевательной нагрузки.

Ретроспективный анализ позволил получить данные, свидетельствующие о высоком, до $84,9 \pm 0,05\%$ удельном весе пациентов с деструктивными заболеваниями пародонта обратившихся за стоматологической помощью.

Сравнительный ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с заболеваниями пародонта показал низкую эффективность применяемых способов лечения пациентов с пародонтитом, сопровождающаяся большим процентом рецидивов и осложнений, именно: переход легкой степени в среднюю - в $37,2 \pm 0,3\%$; средней степени в тяжелую в $28,7 \pm 0,1\%$ случаев; обострение пародонтита – в $21,9 \pm 0,1\%$; удаление зубов у пациентов с ХП ЛС тяжести - $1,2 \pm 0, \%$, при ХП СС тяжести - $13,3 \pm 0,1\%$, при ХП ТС тяжести - $22,1 \pm 0,1 \%$.

3.2 Результаты клинического и рентгенологического обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Комплексное стоматологическое обследование и лечение проводили на 120 пациентах с диагнозом ХГП ЛС и ХГП СС тяжести, из них 47 мужчин - 35,7% и 73 женщины - 64,3%, получавших лечение в клинике ООО «Дентиум» в г. Уфа.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, которые были обследованы для уточнения параметров нормы.

Степень тяжести пародонтита была установлена на основании клинических показателей: таких как глубина пародонтальных карманов (ПК), степень патологической подвижности зубов (ПЗ), а также с помощью данных КЛКТ.

Все участники исследования были проинформированы о методах обследования и лечения, была предоставлена полная информация о процедурах, рисках и пользе участия в исследовании. Были подписаны добровольные информированные согласия на участие в данном исследовании.

Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит (Утверждены Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 02 августа 2018 г.).

Критерии включения:

- возраст - от 35 до 45 лет;
- диагноз ХГП ЛС и ХГП СС тяжести;
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие новообразований;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на репаративные процессы в костной ткани;
- ХГП тяжелой степени тяжести;
- ХГП в стадии обострения;
- наличие съемных ортопедических конструкций;
- сахарный диабет 1 го или 2 го типа;
- выявленный остеопороз;
- профессиональная вредность;
- отягощенный аллергологический анамнез;

- беременность;
- отказ от участия в исследовании.

Разработанная карта - опросник позволила выяснить наличие основных жалоб.

При первичном обследовании 120 пациентов с диагнозом ХГП ЛС и ХГП СС тяжести наблюдалось преобладание таких жалоб, как ощущения распирания ($90,5 \pm 2,1\%$), болевые ощущения в полости рта ($94,1 \pm 1,1\%$), кровоточивость десен ($96,8 \pm 2,2\%$), отечность десны ($95,9 \pm 1,3\%$), запах изо рта ($94,7 \pm 2,1\%$), гиперемия десны ($95,7 \pm 1,4\%$), минерализованные зубные отложения $99,7 \pm 1,1\%$), подвижность зубов I степени ($30,9 \pm 2,1\%$), подвижность зубов II степени ($34,4 \pm 3,1\%$), повышенная чувствительность зубов ($91,6 \pm 2,1\%$) (Таблица 1, Рисунок 26).

Таблица 1 - Частота встречаемости жалоб у обследованных пациентов

Признаки	Пациенты с ХГП (n=120)	
	Абс.	%
Чувство распирания	95	$90,5 \pm 2,1$
Болевые ощущения	110	$94,1 \pm 1,1$
Кровоточивость	118	$96,8 \pm 2,2$
Отек десны	117	$95,9 \pm 1,3$
Запах из полости рта	115	$94,7 \pm 2,1$
Гиперемия десны	117	$95,7 \pm 1,4$
Зубные отложения	120	$99,7 \pm 1,1$
ПК до 4 мм	52	$50 \pm 1,1$
ПК до 5 мм	68	$50 \pm 1,1$
ПЗ 1-й степени	35	$30,9 \pm 2,1$
ПЗ 2-й степени	39	$34,4 \pm 3,1$
Гиперестезия эмали	93	$91,6 \pm 2,1$



Рисунок 26 – Частота встречаемости жалоб у пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС тяжести заболевания.

Исследование показало, что у здоровых людей (КГ, $n=20$) показатели ГИ находились в пределах $0,6 \pm 0,08$ баллов, ИК – 0 баллов, ПИ – 0 баллов. Это свидетельствовало об отсутствии признаков воспаления в тканях пародонта.

Для оценки стоматологического статуса применяли комплекс индексов: гигиенический индекс (ГИ), пародонтальный индекс (ПИ) и индекс кровоточивости (ИК), а также определение глубины ПК.

По результатам проведённой индексной оценки пациентов с ХГП до лечения определялись признаки воспалительных явлений в пародонте у всех пациентов.

У пациентов с ХГП ЛС среднее значение ГИ составило $3,11 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$), ИК - $0,72 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Значения ПИ у пациентов с ХГП ЛС показало значение в среднем до $1,51 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), что говорит о различиях с показателями нормы.

У пациентов с ХГП СС показатели ГИ составили $4,1 \pm 0,16$ баллов ($p < 0,05$), ИК $1,66 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). ПИ у пациентов с ХГП СС составил $3,31 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), что достоверно выше параметров нормы.

Глубина ПК у пациентов с ХГП ЛС составила в среднем $4,01 \pm 0,21$ ($p < 0,05$), у пациентов с ХГП СС - $6,01 \pm 0,15$ ($p < 0,05$).

Значение подвижности зубов у пациентов с ХГП ЛС в среднем $0,25 \pm 0,2$, у пациентов с ХГП СС - $1,26 \pm 0,03$.

Таблица 2 – Результаты стоматологического статуса пациентов с ХГП ЛС ХГП СС по параметрам ГИ, ИК, ПИ и глубине ПК и подвижности зубов.

Индексы, норма	ХГП ЛС (n=52)	ХГП СС (n=68)
ГИ $0,6 \pm 0,08$, баллов	$2,99 \pm 0,10^*$	$3,99 \pm 0,15^*$
ИК- 0, баллов	$0,69 \pm 0,2^*$	$1,7 \pm 0,9^*$
ПИ -0, баллов	$1,49 \pm 0,125^*$	$3,29 \pm 0,7^*$
Глубина ПК, мм	$3,8 \pm 0,21^*$	$4,7 \pm 0,15^*$
Подвижность зубов	$0,25 \pm 0,1^*$	$1,27 \pm 0,3^*$

Примечание: * - значимость различий показателей *по сравнению с результатами КГ

Полученные результаты стоматологического статуса пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе и изменениях в тканях пародонта (Таблица 2).

Данные рентгенографического исследования здоровых лиц не выявили изменений в косной ткани альвеолярной кости. Межальвеолярные перегородки имели вид остроконечных и трапецевидных форм. Костный рисунок альвеолярной кости имел чёткость, плотность кости не нарушалась.

При анализе данных КЛКТ пациентов с ХГП различной степени тяжести в 100% случаях определялись рентгенологические изменения в альвеолярной кости челюстей, а именно у пациентов с ХГП ЛС определялось расширение периодонтальной щели в пришеечной области, резорбция верхушек межзубных перегородок до одной трети длины корня и разрушение кортикальной пластинки (Рисунок 27).

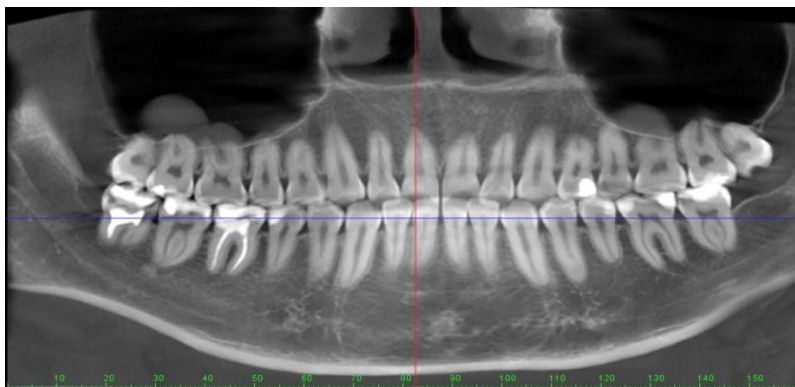


Рисунок 27 - КТ пациента Я., 1996 г.р., диагноз ХГП ЛС.

У пациентов с ХГП СС отмечалось снижение высоты межальвеолярной перегородки от одной трети до одной второй длины корня, признаки остеопороза и определялись костные карманы (Рисунок 28).

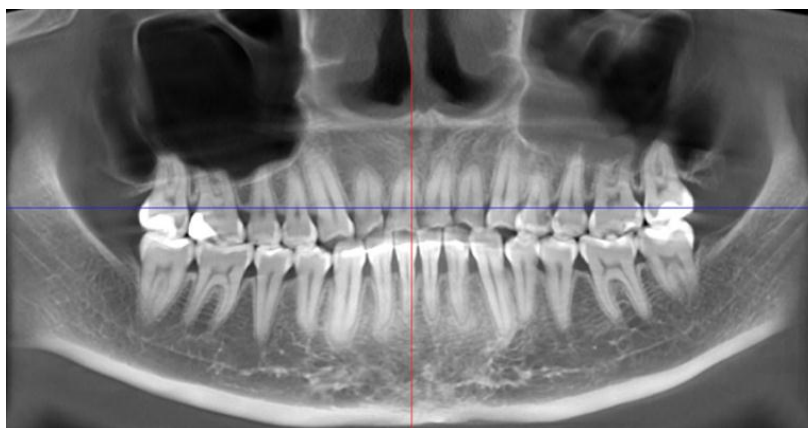


Рисунок 28 – КТ пациента А., 1985 г.р., диагноз ХГП СС.

3.3 Лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

В зависимости от проводимого лечения исследуемые пациенты были разделены на две группы: основная группа (ОГ), которые применяли базовую терапию и аппликации фитоэкстракта и группа сравнения (ГС), которые применяли базовую терапию и наносили гель Метрогил Дента.

Группа с ХГП ЛС - 52 пациента: ОГ (n=28) пациентов, ГС (n=24).

Группа с ХГП СС - 68 пациентов: ОГ (n=37) пациентов, ГС (n=31).

Базовая терапия включала профессиональную гигиену, с последующей обработкой пародонтальных карманов раствором хлоргексидина (Рисунок 29).

Комплексное лечение пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями включало такие моменты как:

- обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта;
- профессиональную гигиену полости рта;
- удаление над- и поддесневых зубных отложений;
- полирование зубов⁴
- по показаниям проводили закрытый кюретаж ПК;
- устранение факторов при которых могли развиваться воспалительные явления в тканях пародонта;
- избирательное пришлифовывание;

После проведения профессиональной гигиены пациентам в домашних условиях назначались полоскания 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, курсом 10 дней, 2 раза в день.

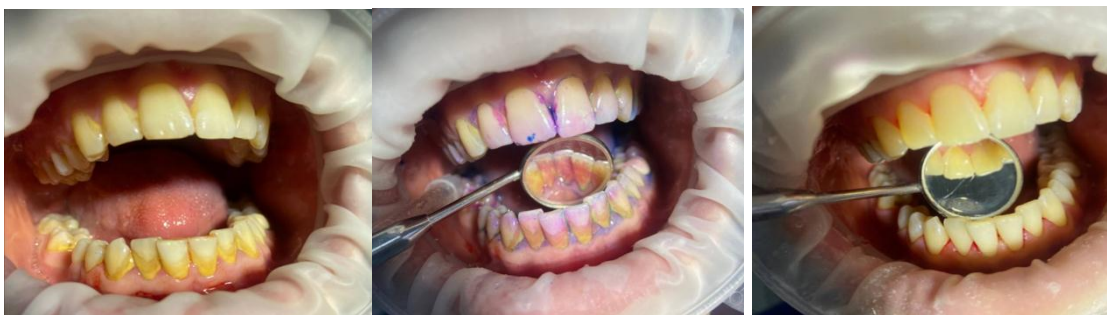


Рисунок 29 - Проведение профессиональной гигиены пациенту Х., 1983 г.р. до и после.

В ОГ дополнительно использовалась местная противовоспалительная терапия – обработка ПК антисептиками – 0,05 % раствором хлоргексидина; аппликации на маргинальную десну фитоэкстракта 2 раза в день. Время экспозиции

15 минут. Курс аппликаций у пациентов с ХГП ЛС составлял 7 дней, у пациентов с ХГП СС - 10 дней (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Аппликации на десна фитоекстракта, пациент К.1983г.р. с диагнозом ХГП средней степени.

В ГС использовалось местная противовоспалительная терапия – обработка ПК антисептиками – 0,05 % раствором хлоргексидина; аппликации на маргинальную десну Метрогил Дента 2 раза в день. Время экспозиции 15 минут. Курс лечения у пациентов с ХГП ЛС составлял 7 дней, у пациентов с ХГП СС составлял - 10 дней.

Фитоекстракт, состав: масляный экстракт брокколи, масляный экстракт листьев и семян катрана приморского, масляный экстракт листьев вайды красильной первого года, масляный экстракт листьев и семян катрана испанского, масляный экстракт семян крамбе, хлорофилл, тимохинон. Оказывает: антиоксидантное, противовоспалительное действие (Рег. номер. АМ.01.01.01.003. R.000803.11.23).

3.4 Результаты лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом по индексной оценке и конусно-лучевой компьютерной томографии

Оценка эффективности проведённого лечебного вмешательства во всех группах осуществлялась в одинаковые сроки и проводилась после завершения курса лечения, а также через 6 и 12 месяцев.

Результаты проведенной индексной оценки показали, что применение фитоэкстракта у пациентов с ХГП ЛС тяжести, способствовало улучшению параметров гигиенических индексов. Курсовое применение комплексного лечения с дополнительным включением фитоэкстракта в ОГ снизили показатели ГИ на 47,3% ($p < 0,05$). У пациентов с применением Метрогил Дента (ГС) показатели ГИ снизились на 27,7% ($p < 0,05$). Показатели ИК у ОГ снизились на 65,3% ($p < 0,05$), при этом у пациентов ГС снизились на 35,14% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями до лечения.

Снижение результатов ПИ у ОГ - на 41,8% ($p < 0,05$), при этом у пациентов ГС - на 38,9% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями до лечения (Таблица 3).

После проведённой терапии у пациентов с ХГП ЛС с применением фитоэкстракта в ОГ через 6 месяцев определялось снижение параметров ГИ и ПИ, с незначительным увеличением параметров ИК.

Таблица 3 – Показатели индексной оценки у пациентов с ХГП ЛС

Контрольные точки осмотра	ОГ ХГП ЛС (n=28)	ГС ХГП ЛС (n=24)
Гигиенический индекс		
До лечения	3,10±0,1	3,12±0,12
после курса лечения	1,36±0,1	2,26±0,1
через 6 месяцев	1,42±0,03	2,68±0,02

Продолжение таблицы 3

через 12 месяцев	1,84±0,04	2,8±0,09
Индекс кровоточивости		
До лечения	0,72 ±0,04	0,73±0,09
после курса лечения	0,24±0,16	0,50±0,20
6 месяцев	0,29±0,09	0,55±0,13
12 месяцев	0,41 ±0,71	0,59±0,15
Пародонтальный индекс		
До лечения	1,49±0,04	1,59±0,05
после лечения	0,69±0,13	0,89±0,26
6 месяцев	0,73±0,08	1,21±0,10
12 месяцев	0,92±0,03	1,33±0,07

Примечание: $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента)

После проведенных лечебных мероприятий через 12 месяцев у пациентов ОГ с применением фитоэкстракта показатели гигиенического, пародонтального индекса и индекса кровоточивости достоверно снизились по сравнению с показателями до лечения. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением Метрогил Дента показатели ПИ и ИК через 12 месяцев приближались к первоначальным значениям (Рисунок 31,32,33).

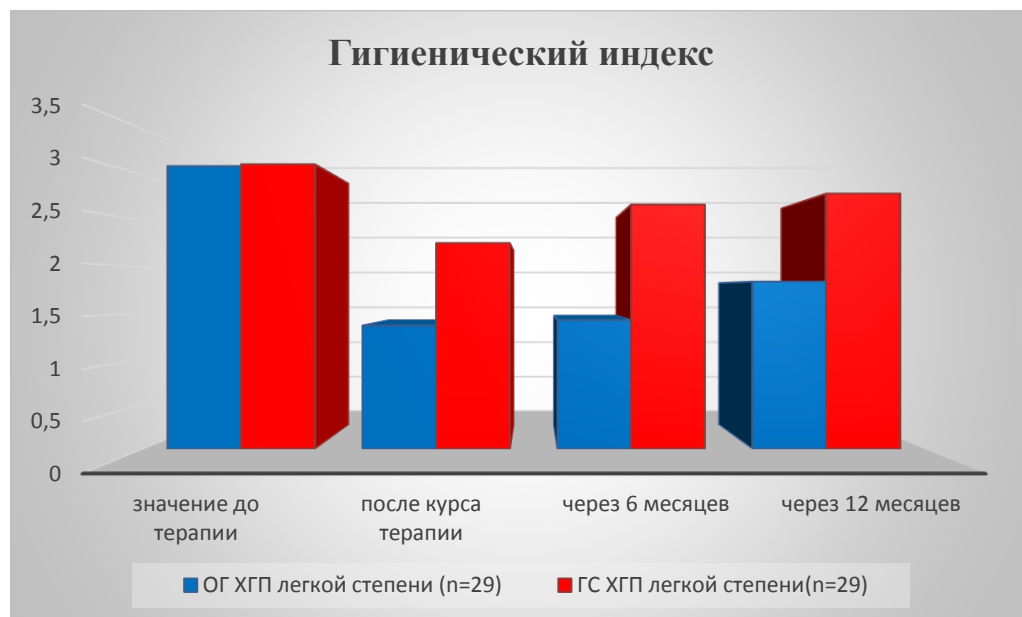


Рисунок 31 - Динамика гигиенического индекса у пациентов ОГ и ГС с диагнозом ХГП ЛС.



Рисунок 32 - Динамика индекса кровоточивости у пациентов ОГ и ГС с диагнозом ХГП ЛС.



Рисунок 33 - Динамика пародонтального индекса у пациентов ОГ и ГС с диагнозом ХГП ЛС.

Таблица 4 - Динамика стоматологического статуса пациентов с ХГП СС по индексной оценке

Контрольные точки осмотра	ОГ ХГП СС (n=37)	ГС ХГП СС (n=31)
Гигиенический индекс		
До лечения	4,09±0,09	4,0±0,20
после курса лечения	1,59±0,63	3,09±0,7
6 месяцев	1,67±0,05	3,37±0,5
12 месяцев	1,81±0,8	3,54±0,4
Индекс кровоточивости		
до лечения	1,71±0,05	1,55±0,01
после курса терапии	0,49±0,14	1,09±0,03
6 месяцев	0,62±0,08	1,31±0,08
12 месяцев	0,76±0,12	1,47±0,14

Продолжение таблицы 4

Пародонтальный индекс		
До лечения	3,31±0,15	3,33±0,11
после курса терапии	0,92±0,07	2,08±0,09
через 6 месяцев	1,12±0,14	2,14±0,22
через 12 месяцев	1,34±0,13	2,43±0,14

Примечание: $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента)

Комплексное лечение с применением фитоэкстракта у пациентов с ХГП СС тяжести заболевания (ОГ) способствовало улучшению стоматологического статуса после курса лечебных мероприятий со снижением ГИ на 52,6% ($p < 0,05$), при аналогичной динамике ГИ у пациентов ГС на - 24,01% ($p < 0,05$).

Значения ИК у ОГ при этом снижался на 69,1% ($p < 0,05$), при уменьшении у ГС на 35,14% ($p < 0,05$) от исходных данных.

Смещения ПИ со снижением на 51,5% ($p < 0,05$) у ОГ, и на 41,7% ($p < 0,05$) по сравнению с первоначальными показателями у пациентов с применением Метрогил Дента (ГС) (Таблица 4).

У пациентов с ХГП СС (ОГ) после проведенного курса лечения через 6 месяцев сохранились полученные результаты: значения ГИ стали ниже первоначальных на 51,4% ($p < 0,05$) ИК - на 68,5% ($p < 0,05$), ПИ - на 53,5% ($p < 0,05$).

У пациентов ОГ после комплексного курса лечения через 12 месяцев показатели ГИ, ИК, ПИ были ниже первоначальных. У пациентов ГС результаты изучаемых параметров менее показательны по сравнению с показателями ОГ, с приближением значений к первоначальным через 6 и 12 месяцев (Рисунок 34,35,36).



Рисунок 34 - Динамика гигиенического индекса у пациентов ОГ и ГС с диагнозом ХГП СС тяжести заболевания.



Рисунок 35 - Динамика ИК у пациентов ОГ и ГС с диагнозом ХГП СС тяжести заболевания.



Рисунок 36 - Динамика ПИ у пациентов ОГ и ГС с диагнозом ХГП СС тяжести заболевания.

Полученная динамика изучаемых параметров показала сохранение отдаленных результатов проведенного комплексного лечения с применением фитоэкстракта у пациентов с ХГП СС тяжести заболевания, происходило уменьшение глубины пародонтальных карманов (Таблица 5, 6).

Таблица 5 - Данные глубины ПК пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС тяжести заболевания

Глубина пародонтального кармана, (мм)				
Контрольные точки осмотра	ОГ ХГП ЛС	ГС ХГП ЛС	ОГ ХГП СС	ГС ХГП СС
До лечения	3,8±0,21	3,8±0,17	4,7±0,19	4,7±0,15
После курса лечения	3,62±0,16*	3,8±0,35*	4,41±0,17*	4,65±0,12*
Через 6 мес.	3,21±0,13*	3,44±0,28*	3,66±0,11*	4,62±0,15*
Через 12 мес.	2,35±0,22*	3,65±0,19*	4,45±0,18*	4,12±0,16*

Примечание; * – статистически значимое различие с соответствующим показателем до лечения (U – критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$)

Таблица 6 - Данные подвижности зубов пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС тяжести заболевания

Подвижность зубов (Miller M., Fleszar P., 1980)				
Контрольные точки осмотра	ОГ ХГП ЛС	ГС ХГП ЛС	ОГ ХГП СС	ГС ХГП СС
До лечения	0,25±0,2	0,25±0,2	1,26 ± 0,3	1,26 ± 0,3
После курса лечения	0,20±0,35*	0,23±0,5*	1,26±0,3*	1,26±0,5*
Через 6 мес.	0,18 ± 0,32*	0,23±0,3*	1,17±0,3*	1,25±0,4*
Через 12 мес.	0,18 ± 0,27*	0,24±0,4*	1,12±0,29*	1,26±0,5*

Примечание: * – статистически значимое различие с соответствующим показателем до лечения $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента)

Исходные показатели, глубины ПК и ПЗ свидетельствовали о глубоких структурных нарушениях в тканях пародонтального комплекса пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС тяжести.

Применение фитоэкстракта у пациентов ОГ способствовало улучшению стоматологического статуса, с достоверным снижением гигиенических индексов и способствовало пролонгированному действию в отдаленном периоде, что позволило сделать вывод о хорошем противовоспалительном эффекте.

Полученные данные после терапии с гелем Метрогил Дента у пациентов ГС не показали существенных изменений в динамике гигиенических индексов, глубины ПК и ПЗ (показатели не имели статистически значимых отличий (U – критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$). Положительная динамика наблюдалась, но эффект был кратковременным, в отдаленном периоде показатели индексов возвращались к первоначальным значениям.

Применение фитоэкстракта способствовало улучшению показателей стоматологического статуса, со снижением ГИ индекса на 47,3-52,6%, ИК на 65,3-

69,1%, ПИ на 41,8-51,5% в основных группах пациентов с ХГП ЛС И ХГП СС тяжести. Так же у них происходило уменьшение глубины ПК до 17,3-21,2%, что говорило о хорошем противовоспалительном эффекте данного лечения.

3.5 Результаты лечения по данным конусно-лучевой компьютерной томографии пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

При рентгенологическом обследовании пациентов методом конусно-лучевой компьютерной рентгенографии проводилась оценка состояния костной ткани альвеолярной кости, которая позволяла установить характер рентгенологических изменений в костной ткани на фоне проводимого лечения.

По результатам рентгенологического исследования пациентов ГС, получавших лечение гелем Метрогил Дента выявлено:

- очаги остеопороза в области кортикальных пластинок вершин межзубных перегородок ($75,3 \pm 0,12\%$);
- нарушения целостности вестибулярных кортикальных пластинок в области исследуемых зубов фронтальной группы и боковых групп ($54,7 \pm 0,9\%$);
- отмечалось расширение периодонтальной щели у основания межзубных перегородок ($32,9 \pm 0,15\%$);
- потеря высоты межзубных костных перегородок ($78,5 \pm 0,15\%$);

Данные КЛКТ пациентов ОГ, получавших лечение с дополнительным включением фитоэкстракта, показало:

- очаги остеопороза в области кортикальных пластинок вершин межзубных перегородок ($61,1 \pm 0,17\%$);
- нарушения целостности вестибулярных кортикальных пластинок в области исследуемых зубов фронтальной группы и боковых групп ($39,2 \pm 0,19\%$);
- расширение периодонтальной щели у основания межзубных перегородок ($22,8 \pm 0,05\%$);
- потеря высоты межзубных костных перегородок ($62,3 \pm 0,11\%$);

Таким образом, проведенное рентгенологическое исследование пациентов ОГ дало возможность понять, что лечение с применением фитоэкстракта оказало хороший положительный эффект на состояние пародонта пациентов, с улучшением стоматологического статуса, снижением индексов гигиены, уменьшением воспалительного процесса в тканях, но не воздействовало на деструктивные процессы в альвеолярной кости. То есть воспалительный процесс уходил, но деструкция альвеолярной кости не уменьшалась, не наблюдалось восстановление альвеолярного гребня.

В ГС также не было выявлено значимых изменений в косной ткани.

В связи с этим мы пришли к необходимости разработки нового метода лечения пародонтита, с включением СК на матриксе децеллюляризованной кости дополнительно к фитоэкстракту.

ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРОДОНТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

4.1 Приготовление лечебного состава и методика внесения стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости в пародонтальные карманы

На данном этапе принимали участие 60 самок крыс линии Вистар, возрастом 12 месяцев и весом до 150-200 г. Для эксперимента выбраны активные животные без видимых признаков заболевания. Лечение проводилось всегда в одно и то же время, утром, учитывая физиологические и биохимические процессы в организме. На протяжении эксперимента исследовали поведение, внешний вид, состояние шерстяного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек исследуемых животных, состояние тканей пародонта.

В зависимости от проводимых лечебных мероприятий животные разделены на 2 группы, во всех группах была создана модель деструкция костной ткани (Рисунок 37), кроме контрольной. Контрольную группу составили 10 лабораторных животных со здоровым пародонтом.

Предлагаемым способом была пролечена группа экспериментальных животных, крыс в количестве 50 особей с моделированным экспериментальным пародонтитом (Рисунок 38).

Под эфирным наркозом животным проводили удаление имитированных зубных отложений, закрытый кюретаж и антисептическую обработку пародонтальных карманов. Суспензию выделенных СК из пульпы удаленного ретинированного зуба человека смешивали с матриксом децеллюляризованной кости (Аллоплант, децеллюляризованные костные балки), предварительно замоченном в растворе натрия хлорида 0,9% в соотношении 1:1. Для одного

введения использовали 500 тысяч клеток в 50 мкл суспензии клеток и 50 мкл матрикса децеллюляризованной кости.

Полученную смесь с помощью гладилки вносили в костные (пародонтальные) карманы крыс в области резцов нижней челюсти и фиксировали защитной повязкой Септопак.

Курс лечения составлял 3 процедуры с интервалом 5 дней. (Патент РФ «Способ лечения пародонтита с помощью мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток пульпы зуба человека и препарата стимулятора остеогенеза» № 2785009 от 01.12.2022 г., бюл. № 34). Между процедурами наносили фитоэкстракт в виде аппликаций на десну. Курсом 5 процедур с интервалом 2 дня. (Патент РФ «Способ лечения пародонтита с использованием смеси мягких и твердых частиц элитных семян крамбе сота САНМО и фитоконцентрата САНМО» № 2785008 от 01.12.2022 г., бюл. № 34).

При лечении экспериментального хронического пародонтита наблюдение за крысами после курса лечения проводили в сроки до 6 месяцев.

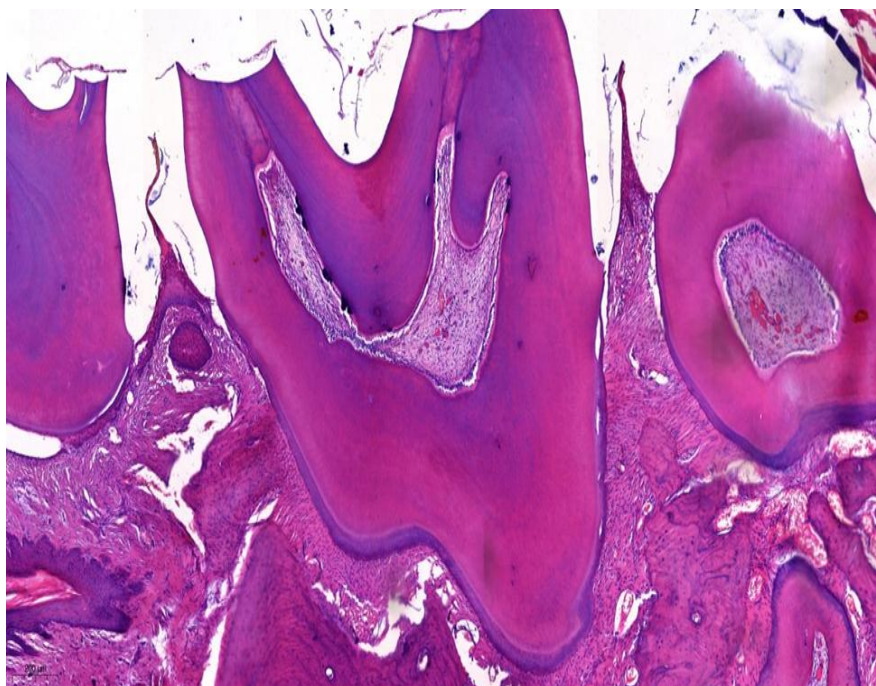


Рисунок 37 - Деструкция костной ткани с острым серозным воспалением. Окраска гематоксилином-эозином (Увеличение $\times 200$).

В ходе проведенного исследования отмечалось состояние животных, а также состояние тканей десны, подвижность резцов нижней челюсти, кровоточивость, объём характер и экссудата, глубина ПК. В зоне деструкции костной ткани проводили следующие лечебные мероприятия:

1-я группа (n=40) – основная группа (ОГ) животным в зоне смоделированного пародонтита проводили удаление имитированных зубных отложений, закрытый кюретаж и антисептическую обработку ПК 0,05% раствором хлоргексидина, далее по разработанной схеме вносили в пародонтальные карманы лечебную смесь из состава полученных СК пульпы зуба человека на матриксе децеллюляризованной кости, под защитной повязкой Септопак. Курс 3 процедуры с интервалом в 5 дней. Между процедурами наносили фитоэкстракт в виде аппликаций на десну. Курсом 5 процедур с интервалом 2 дня.

2-я группа (n=10) – группа сравнения (ГС) животным в зоне смоделированного пародонтита проводили удаление имитированных зубных отложений, закрытый кюретаж и антисептическую обработку ПК 0,05% раствором хлоргексидина и аппликации гелем Метрогил Дента. Курс лечения составил 10 дней, ежедневно.

Во время экспозиции лечебных мероприятий животные находились под эфирным наркозом.

После выхода животных из состояния наркоза мы наблюдали постепенное восстановление их нормальной реакции на звуковые, световые и другие раздражители.



Рисунок 38 - Лечебная смесь стволовых клеток и децеллюляризованного матрикса кости.

Биоматериал Аллоплант (стимулятор остеогенеза) представляет собой децеллюлярный тканевой матрикс с определенной фиброархитектоникой, механическими свойствами и гистохимическим составом, подвергнутый лучевой стерилизации и лазерному моделированию (Рисунок 39) (Рег. удостоверение ФСР 2011/12012 от 03.02.2015 г).



Рисунок 39 – Матрикс децеллюляризованной кости (Аллоплант стимулятор остеогенеза).

4.2 Результаты клинической оценки животных

Эффективность предложенного способа изучали сравнительным анализом результатов лечения группы животных.

Результаты проведённых экспериментальных исследований на животных (ГС) продемонстрировали, что к 7-м суткам после лечебных вмешательств: состояние удовлетворительное, двигательная активность и состояние шерстного покрова в норме. В полости рта у животных сохранялись признаки воспалительного процесса, выраженная гиперемия, отёк слизистой оболочки десны. В частности, наблюдалась кровоточивость из ПК. Характер отделяемого из карманов был серозно-гнойным. Степень ПЗ достигала II-III степени, что свидетельствовало о выраженном поражении пародонта. Средняя глубина ПК в этой группе составила $2,45 \pm 0,14$ мм,

В эти же сроки исследования животных ОГ, которым вносили СК пульпы зуба на матриксе децеллюляризованной кости и аппликации фитоэкстракта, на 7-е сутки, показали удовлетворительное состояние, двигательная активность и состояние шерстного покрова была в норме. У животных были зафиксированы следующие изменения в полости рта: незначительная кровоточивость десен сохранялась, присутствовал отёк и гиперемия дёсен. Из зубодесневых карманов выделялся экссудат серозного характера. ПЗ достигала II степени. Средняя глубина ПК составила ($2,30 \pm 0,11$ мм).

На 14-е сутки у животных ГС общее состояние удовлетворительное, активность и состояние шерстяного покрова в пределах нормы. В полости рта: выраженная гиперемия, отёк слизистой оболочки десны, сохранялось серозно-гнойное отделяемое из ПК, при пальпации дёсен отмечалась кровоточивость. ПЗ II-III степени. Средняя глубина ПК в этой группе ($2,46 \pm 0,05$ мм).

На 14-е сутки у животных ОГ общее состояние удовлетворительное, активность и состояние шерстяного покрова в пределах нормы. При визуальном осмотре в полости рта: обнаруживалось уменьшение отёчности и гиперемии

мягких тканей десны отёк, при пальпации десны кровоточивость практически отсутствовала, отделяемое из ПК имело незначительный характер. Средняя глубина ПК ($2,00 \pm 0,10$ мм); ПЗ составила I-II степени.

На 30-е сутки у экспериментальных животных ГС состояние удовлетворительное, активность и состояние шерстяного покрова в пределах нормы. В полости рта продолжает сохраняться выраженная гиперемия, отёк слизистой оболочки десны, при пальпации сосочков кровоточивость, отделяемое из ПК, имели серозный характер. Средняя глубина ПК ($2,35 \pm 0,09$ мм); II степени подвижности зубов.

На 30-е сутки у животных у экспериментальных животных ОГ состояние удовлетворительное, активность и состояние шерстяного покрова в пределах нормы. В полости рта: слизистая оболочка без видимых патологических изменений, не кровоточит, влажная, бледно-розового цвета. При пальпации десны кровоточивость и отделяемое из ПК отсутствовали. Средняя глубина ПК ($1,60 \pm 0,06$ мм); патологическая подвижность отсутствовала.

При осмотре экспериментальных животных ГС через 2 месяца состояние удовлетворительное, двигательная активность и состояние шерстяного покрова в норме. В полости рта: гиперемия, отёк десны сохранялись. Кровоточивость дёсен сохранялась. Отделяемое при пальпации десны имело незначительный характер. Усреднённая глубина ПК ($2,30 \pm 0,05$ мм); подвижность зубов составила II степень.

У животных ОГ через 2 месяца общее состояние удовлетворительное, двигательная активность и состояние шерстяного покрова в пределах нормы. В полости рта слизистая оболочка десны бледно-розового цвета умеренно увлажнена, блестящая. При пальпации кровоточивости и отделяемое из ПК отсутствовали. Средняя глубина ПК ($1,23 \pm 0,04$ мм); подвижность зубов отсутствовала.

При осмотре животных ГС через 6 месяцев общее состояние животных удовлетворительное, активность и состояние шерстяного покрова в пределах нормы. В полости рта: незначительная гиперемия и отёк слизистой оболочки десны, сохранена кровоточивость при пальпации десны, отделяемое из ПК

незначительного характера. Средняя глубина ПК составила ($2,29 \pm 0,08$ мм); ПЗ I-II степени.

Через 6 месяцев при осмотре экспериментальных животных ОГ, получавших разработанное лечение общее состояние удовлетворительное, активность, состояние шерстяного покрова в норме. В полости рта: слизистая оболочка без видимых патологических изменений, умеренно увлажнена, бледно-розового цвета. Кровоточивость нет, отделяемого при пальпации десны нет. Усреднённая глубина ПК составила ($1,0 \pm 0,02$ мм); подвижность зубов отсутствовала.

4.3 Результаты рентгенологического исследования животных

Анализ результатов рентгенологических исследований экспериментальных животных ОГ и ГС позволил дать оценку эффективности предложенного метода. Анализировали изменения параметров высоты альвеолярного гребня и кортикальной пластинки у экспериментальных животных ОГ и ГС до лечения, после курса комплексного лечения, через 18 дней, 2 и 6 месяцев (Рисунок 40).

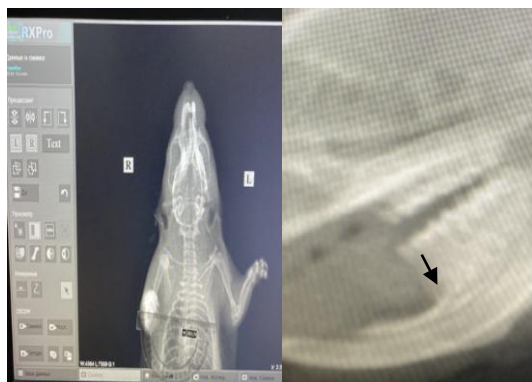


Рисунок 40 - Рентгенологические снимки зубочелюстной системы крыс в различные сроки.

Таблица 7 - Показатели высоты на рентгеновском снимке ОГ И ГС в различные сроки

Параметры альвеолярного гребня (мм.)	Основная группа(n=40)				Группа сравнения (n=10)			
Сроки проведения снимков	До лечения	18 сутки	2 мес.	6 мес.	До лечения	18 сутки	2 мес.	6мес.
Высота, мм	0,39± 0,35	0,41± 0,31	0,51± 0,29	0,62± 0,21	0,39± 0,35	0,39± 0,35	0,40± 0,32	0,41± 0,36

Примечание: степень достоверности $P < 0,001$

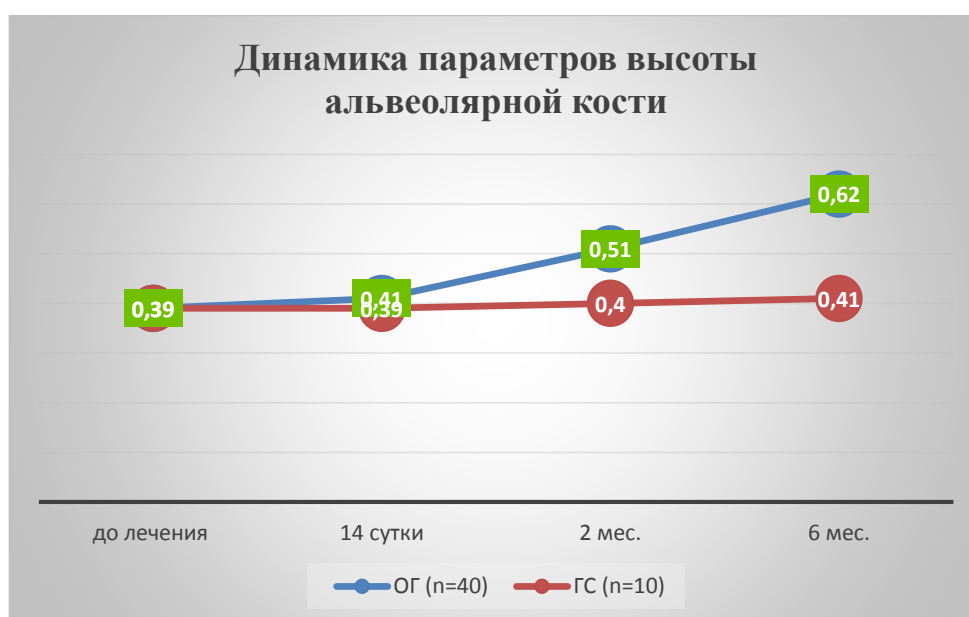


Рисунок 41 - Параметры высоты альвеолярной кости по данным рентгеновских снимков.

Показатели нормы высоты альвеолярного гребня у КГ составили $0,62 \pm 0,42$. (Таблица 7, Рисунок 41). Результаты проведенной рентген - диагностики животных показали, что значения высоты альвеолярного гребня у животных ОГ были выше,

и показали статистически значимый прирост костной ткани по высоте альвеолярного гребня, составляя при этом $0,41 \pm 0,31$ мм на 18 сутки после терапии.

Результаты рентгенологического исследования альвеолярного гребня животных ГС на 18 сутки не показали улучшения параметров ни по одному показателю. Статистически значимых изменений выявлено не было.

По результатам рентгенологического исследования альвеолярного гребня ОГ спустя 2 месяца после проведения лечебных манипуляций выявлено, что в структуре кости преобладает среднеплетистый рисунок, локально сохраняются очаги пятнистого остеопороза, но количество их значительно меньше с исходными данными. Прослеживается кортикальная пластинка челюстей, определяется сглаженность вершин межальвеолярных перегородок. Перегородки имели дугообразную форму и чёткость контуров, что говорит о полном их восстановлении.

Через 2 месяца исследования у животных ГС по результатам рентгенологического исследования альвеолярная кость имела очаги остеосклероза с очагами остеопороза. Определялась сглаженность вершин межальвеолярных перегородок. Кортикальная пластинка прослеживалась не на всех участках альвеолярной кости, контуры ее были нечёткие, прерывистые.

После проведённого курса лечения через 6 месяцев у животных ОГ альвеолярная кость визуализировалась чётким среднеплетистым рисунком, кортикальная пластинка определялась по всей челюсти. Определялось отсутствием костных карманов и увеличением высоты межальвеолярных перегородок. Определялось ощутимое увеличение высоты альвеолярного гребня. Стойкая ремиссия деструктивных изменений у ОГ животных определялась 94,2%.

При рентгенологическом исследовании животных ГС через 6 месяцев определялись очаги пятнистого остеопороза, кортикальная пластинка в некоторых участках альвеолярной кости отсутствовала, наблюдалась убыль высоты вершин межальвеолярных перегородок. Все это указывало на продолжающийся процесс резорбции и деструкции костной ткани.

Таким образом, рентгенологическое исследование показало, что у животных ОГ проведённая терапия с применением СК на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта привела к существенному улучшению состояния костной ткани альвеолярной кости, полному восстановлению целостности кортикальной пластинки и альвеолярных перегородок, а также к отсутствию костных карманов. В то время как у животных ГС сохранялись признаки продолжающейся резорбции костной ткани и неполного восстановления тканей пародонта.

4.4 Результаты гистоморфологического исследования животных

Гистоморфологическое исследование проводилось на 18 сутки и через 2 и 6 месяцев.

Гистоморфологическое исследование на 18 сутки у ОГ экспериментальных животных. У животных ОГ отмечали процесс восстановления альвеолярной кости наблюдались изменения активации неоангиогенеза в периодонтальной связке. Наблюдались остеогенные клетки: остеобласты и хондробласты, что свидетельствовало об активном формировании новой костной ткани (Рисунок 42).

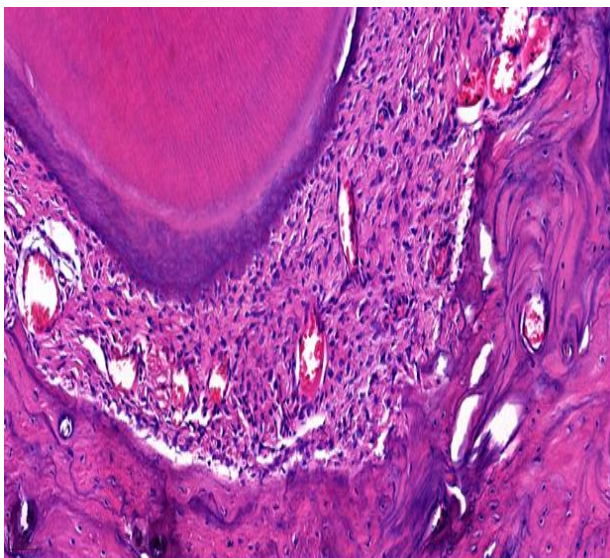


Рисунок 42 - Фрагмент костной ткани на 18-е сутки после лечебных мероприятий ОГ. Ув. x200. окр. Гематоксилин-эозин.

На 18-е сутки у животных ГС в исследованном материале отмечался выраженный воспалительный процесс. Наблюдалось увеличение размеров, отсутствие волокнистого компонента и диффузная инфильтрация нейтрофилами, лейкоцитами, эозинофильными гранулоцитами, а также макрофагами и лимфоцитами (Рисунок 43).

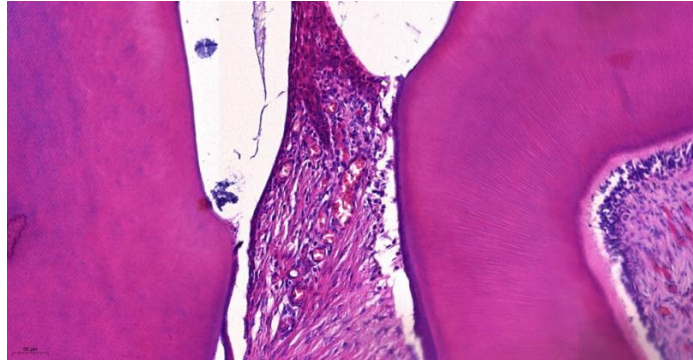


Рисунок 43- Фрагмент костной ткани на 18-е сутки после лечебных мероприятий ГС. Ув. x200. окр. Гематоксилин-эозин.

Гистоморфологическое исследование на 60-е сутки у животных ОГ в пластинчатой кости визуализируются остеоны с кровеносными сосудами в гаверсовом канале. Обращает на себя внимание интенсивный процесс ремоделирования структуры, характеризующийся наличием костных единиц и реверсивных линий (Рисунок 44).

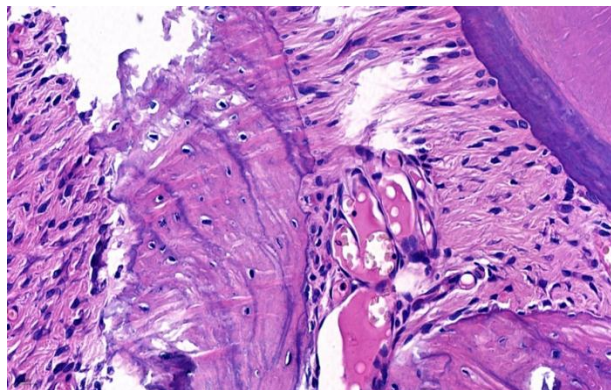


Рисунок 44 - Фрагмент костной ткани на 60 сутки после лечебных мероприятий ОГ. Ув. x200. окр. Гематоксилин-эозин.

Гистоморфологическое исследование на 60-е сутки у животных ГС показало рост рыхлой волокнистой соединительной ткани с не большим количеством коллагеновых волокон (Рисунок 45).

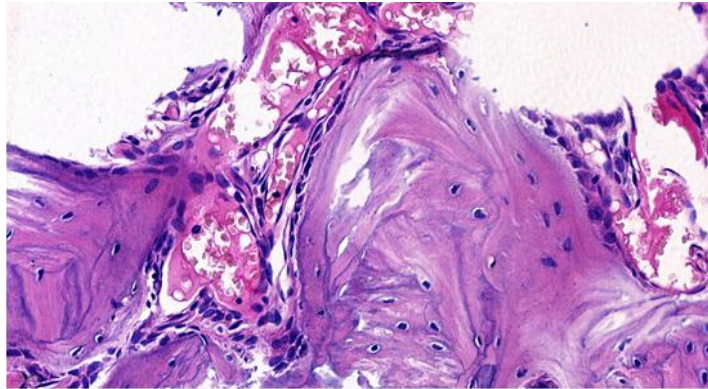


Рисунок 45 - Фрагмент костной ткани на 60 сутки после лечебных мероприятий ГС. Ув. x200. окр. Гематоксилин-эозин.

Гистоморфологическое исследование на 180 сутки у животных ОГ показало, что в альвеолярной кости происходит активное ремоделирование с формированием новой кости. По поверхности кость представлена слоем из остеобластов с новообразованными сосудами, составляющими многоклеточный блок с четкими границами. В меньшей степени костная ткань резорбируется остеокластами, расположенными в локунарной полости Хаушипа (Рисунок 46).

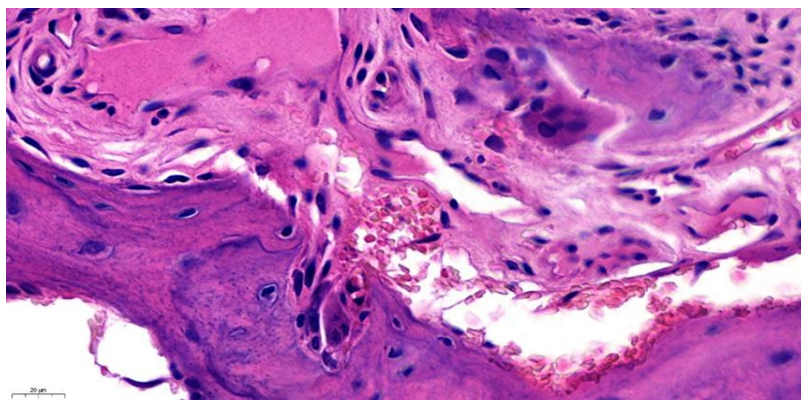


Рисунок 46 - Фрагмент костной ткани на 180 сутки после лечебных мероприятий ОГ. Ув. x200. окр. Гематоксилин-эозин.

Гистоморфологическое исследование на 180 сутки у животных ГС было обнаружено, что при выраженных резорбтивных изменениях в костной стенке альвеолы, включая край межзубных перегородок, наблюдаются обширные лимфоплазмочитарные инфильтраты с примесью лейкоцитов. Кроме того, было отмечено расширение костномозговых пространств в альвеолярном отростке, изъеденность краёв костных балок и наличие групп гигантских остеокластов свидетельствуют о продолжающемся процессе резорбции костной ткани. Присутствие лейкоцитов в инфильтратах также указывает на наличие воспаления. (Рисунок 47).

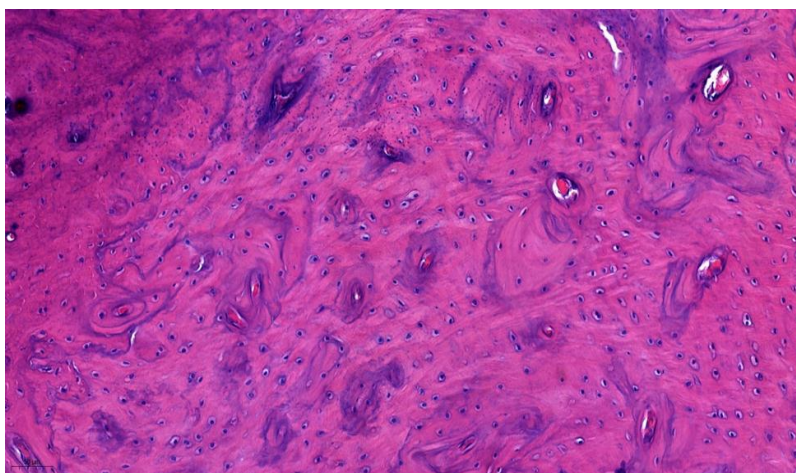


Рисунок 47 - Фрагмент костной ткани на 180 сутки после лечебных мероприятий ГС. Ув. x200. окр. Гематоксилин-эозин.

В результате проведённого гистоморфологического анализа альвеолярной кости у экспериментальных животных было обнаружено, что наиболее эффективное лечение воспалительно-деструктивных процессов пародонта достигается при комплексном применении СК пульпы зуба на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта, уже на 18 сутки. А также сохраняется пролонгированный эффект от проведенных лечебных мероприятий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время одной из актуальных проблем в стоматологии являются воспалительные заболевания пародонта. Они являются очень распространенными среди населения, и в то же время оказывают неблагоприятное воздействие на все системы и органы человека. В частности, из-за воспалительных заболеваний пародонта в организме человека возникают патологические изменения, которые приводят к повышению рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, неблагоприятного протекания беременности, сахарного диабета и других заболеваний (Успенская О.А., Качесова Е.С., 2017; Успенская О.А. и др., 2019; Успенская О.А. и др., 2020).

Среди воспалительно-дистрофических процессов полости рта, которые обусловлены влиянием различных патологических факторов, одним из наиболее распространенных является хронический генерализованный пародонтит (Мандра Ю.В. и др., 2021).

Значительную роль в этиологии и патогенезе пародонтита играют местные факторы: условно-патогенная и специфическая пародонтопатогенная микрофлора зубной бляшки, которая активизируется на фоне изменения состояния местного иммунитета полости рта (Булгакова А.И. и др., 2023).

В Республике Башкортостан среди наиболее значимых стоматологических проблем заболевания пародонта занимают второе место по распространённости, сразу вслед за кариесом (Герасимова Л.П. и др., 2020).

Воспалительно-деструктивные изменения (пародонтит) является главной причиной потери зубов. Это и вызывает значительное внимание исследователей к вопросам патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания (Чуйкин С.В. и др., 2023).

Согласно современным стандартам, лечение заболеваний пародонта должно быть комплексным и максимально индивидуализированным (Аверьянов С.В. и др., 2021).

Дифференцированный подход обусловлен вариабельностью этиологии и патогенеза заболевания у каждого конкретного пациента, разной степенью выраженности воспалительных, деструктивных и дистрофических изменений в тканях. Таким образом, для каждого больного составляется персональный план комплексной терапии, включающий местные лечебные мероприятия и общее воздействие на организм (Акмалова Г.М. и др., 2023).

Долгосрочный эффект классических методов лечения, включая механическое удаление бактериального налета, недостаточно эффективен. Поэтому возникает необходимость искать другие альтернативы лекарственных препаратов и подходов лечения (Мирсаева Ф.З. и др., 2020).

Отсюда следует, что поиск новых путей повышения эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, которые способствовали бы не только скорейшему наступлению клинического улучшения, но и сокращению количества рецидивов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, - одна из важных задач современной стоматологии.

В основу работы положены клинические и экспериментальные исследования, в период с 2020 по 2024 г., которые были проведены в три этапа:

I этап: ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП), получавших лечение в период с 2017–2022 гг.

II этап: клинический этап (обследование и лечение 120 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести (ХГП ЛС) и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГП СС)).

III этап: экспериментальный этап (лабораторные животные, 60 крыс породы Вистар);

Экспериментальная часть работы заключалась в:

- моделировании пародонтита у животных (подтверждение с помощью клинических и гистоморфологических исследований);

- выделении и культивировании СК клеток из пульпы постоянных ретинированных зубов у человека;
- внесении в пародонтальные карманы экспериментальным животным лечебного состава: СК на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта;
- исследовании регенераторных процессов костной ткани альвеолярной кости у экспериментальных животных с помощью клинической оценки, рентгенологического и гистоморфологического исследования.

Целью исследования явилось повышение эффективности комплексного лечения воспалительно-деструктивных изменений в пародонте с применением стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости.

Для достижения поставленной цели были сформулированы задачи исследования: провести сравнительное ретроспективное исследование исходов лечения хронического пародонтита. Определить процент рецидивов и осложнений; оценить эффективность комплексного лечения пациентов с хроническим пародонтитом легкой и средней степени тяжести с использованием фитоэкстракта; разработать экспериментальную модель хронического пародонтита с деструкцией альвеолярной кости; разработать способ лечения воспалительно-деструктивных изменений в пародонте с дефектом альвеолярной кости с применением стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости; изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения деструктивных изменений в пародонте при использовании матрикса децеллюляризованной кости и стволовых клеток на экспериментальной модели.

В нашей работе впервые проведено сравнительное изучение удельного веса хронического пародонтита, способов лечения и процента рецидивов и осложнений. г. Уфа за период 2017-2022 гг. и получены новые данные.

Впервые разработана карта-опросник при обследовании пациентов с ХГП и внедрена в практику врача-стоматолога.

Впервые получены данные о применении фитоэкстракта при лечении ХГП легкой и средней степени тяжести.

Впервые предложена экспериментальная модель хронического пародонтита. Дана развернутая гистоморфологическая оценка состояния тканей пародонта.

Впервые изучено действие комплекса СК пульпы зуба человека на матриксе децеллюляризованной кости при деструкции альвеолярной кости в условиях экспериментального пародонтита у крыс. Доказана их эффективность при лечении деструкции костной ткани. Полученные данные дают широкие возможности для практического их применения.

Впервые получены данные о применении фитоэкстракта при лечении хронического пародонтита у крыс в эксперименте.

Впервые на основании сравнительного анализа предложена и научно обоснована методика комплексного лечения деструктивных изменений пародонта в эксперименте и доказана ее эффективность в отношении клинических, рентгенологических и гистоморфологических параметров.

В качестве основных, к обсуждению выносятся следующие положения:

1. Существующие в настоящее время методы консервативного и хирургического лечения деструкции альвеолярной кости при пародонтите не удовлетворяют пациентов и врачей, в связи с большим количеством рецидивов и осложнений.

2. На основании клинического исследования установлено, что метод лечения пародонтита с применением фитоэкстракта оказывает выраженное лечебное действие на мягкие ткани десны, уменьшая воспалительный процесс, но не воздействует на костную ткань альвеолярной кости.

3. Разработанный метод лечения на основе применения стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости, показал свою эффективность при лечении воспалительно-деструктивных изменений в альвеолярной кости, позволил получить стойкий лечебный результат и длительную ремиссию.

Результаты работы внедрены и используются в учебно-методической работе со студентами, ординаторами и аспирантами на кафедрах терапевтической и ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Включены в

планнаучной работы лаборатории клеточных культур БГМУ. Карта опросник используется в работе врачей стоматологов-терапевтов, пародонтологов, ортопедов, хирургов и ортодонтотв в ГБУЗ РБ стоматологической поликлинике №5 г. Уфы, Клинической стоматологической поликлинике БГМУ, стоматологической клинике ООО «Жемчужина», ООО «Дентиум», ООО «Тэшдент».

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседаниях кафедры терапевтической стоматологии БГМУ, на международных, всероссийских и республиканских научных конференциях, и форумах.

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости хроническим пародонтитом, с изучением его удельного веса, исходов лечения, определением процента рецидивов и осложнений.

Разработана карта-опросник при обследовании пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, которая способствует совершенствованию ранней диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Разработана экспериментальная модель пародонтита, сходная по патоморфологическим характеристикам с пародонтитом человека, имеющая легкую воспроизводимость и может применяться при разработке новых методов лечения.

На основании проведенных гистоморфологических исследований установлены остеоиндуктивные возможности СК на матриксе децеллюляризованной кости в отношении тканей альвеолярной кости у экспериментальных животных.

Полученные результаты при применении разработанного метода лечения воспалительно-деструктивных процессов в пародонте у экспериментальных животных с использованием стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта, позволили теоретически обосновать предлагаемый способлечения и показать необходимость применения терапии стволовыми клетками в комплексном лечении данного заболевания.

Результаты проведенного экспериментального исследования являются теоретической и практической основой для разработки в клинике новых методов лечения хронического генерализованного пародонтита.

Исследования проводились на кафедре терапевтической стоматологии, в центральной научно-исследовательской лаборатории, лаборатории клеточных культур, иммуно-гистохимической лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ, стоматологической клинике ООО «Дентиум», в ветеринарной клинике доктора Кутлимова с 2021 по 2023 гг. Обследование и динамическое наблюдение во всех группах проводилось в одинаковые сроки.

Проведен ретроспективный анализ 1500 медицинских карточек пациентов с заболеваниями пародонта в ГБУЗ РБ стоматологической поликлинике № 4 г. Уфы, в период с 2017 по 2022 год. Результаты показали, что пациенты с хроническим гингивитом преобладали в возрастной группе 20-29 лет - 90 человек (6,01%), ХГП ЛС был выявлен преимущественно в группе 30-39 лет - 267 человек (17,8%), ХГП СС в группе с 40-49 лет – 528 человек (35,2%), а ХГП ТС с 50 лет и старше – 615 человек (40,99%).

Ретроспективный анализ заболеваний пародонта проводился среди четырех возрастных групп: 20 - 29 лет; 30 - 39 лет; 40 - 49 лет; 50 лет и старше.

При анализе медицинской документации за 5 лет, удельный вес локализованной формы пародонтита составил $15,1 \pm 0,15\%$, генерализованной формы – $84,9 \pm 0,05\%$. По результатам распределения пациентов с заболеваниями пародонта по полу было выявлено, что из 1500 обратившихся ($65\% \pm 0,12$) женщины и ($35\% \pm 0,12$) - мужчины.

При анализе амбулаторных медицинских карт за период с 2017 по 2022 гг. в стоматологической поликлинике №4 г. Уфы с заболеваниями пародонта лечение пациентов с диагнозом «пародонтит» было терапевтическим, терапевтическое с хирургическим, ортопедическим и ортодонтическим. Целью лечения у пациентов в основном было направлено на уменьшение воспалительных явлений в пародонте, восстановление кости ткани и уменьшение глубины ПК. Сравнительный

ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с заболеваниями пародонта показал низкую эффективность применяемых способов лечения пациентов с пародонтитом, сопровождающаяся большим процентом рецидивов и осложнений, именно: переход легкой степени в среднюю - в $37,2 \pm 0,3\%$; средней степени в тяжелую в $28,7 \pm 0,1\%$ случаев; обострение пародонтита – в $21,9 \pm 0,1\%$; удаление зубов у пациентов с ХП ЛС тяжести - $1,2 \pm 0, \%$, при ХП СС тяжести - $13,3 \pm 0,1\%$, при ХП ТС тяжести - $22,1 \pm 0,1 \%$.

В настоящее время наблюдается высокая распространенность заболеваний пародонта среди населения. Положительная динамика в лечении заболеваний пародонта имеется, но не пролонгированная и не влияющая на деструктивные изменения в альвеолярной кости.

Комплексное стоматологическое обследование и лечение проводили на 120 пациентах с диагнозом ХГП ЛС и ХГП СС тяжести, из них 47 мужчин (35,7%) и 73 женщины (64,3%), получавших лечение в клинике ООО «Дентиум» в г. Уфа.

Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, которые были обследованы для уточнения параметров нормы.

Степень тяжести пародонтита была установлена на основании клинических показателей: таких как глубина пародонтальных карманов (ПК), степень патологической подвижности зубов (ПЗ), а также с помощью данных КЛКТ.

Все участники исследования были проинформированы о методах обследования и лечения, была предоставлена полная информация о процедурах, рисках и пользе участия в исследовании. Подписаны добровольные информированные согласия на участие в данном исследовании.

Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит (Утверждены Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 18 Совета Ассоциации

общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 02 августа 2018 года).

Критерии включения:

- возраст - от 35 до 45 лет;
- диагноз ХГП ЛС и ХГП СС тяжести;
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие новообразований;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на репаративные процессы в костной ткани;
- ХГП тяжелой степени тяжести;
- ХГП в стадии обострения;
- наличие съемных ортопедических конструкций;
- сахарный диабет 1 го или 2 го типа;
- выявленный остеопороз;
- профессиональная вредность;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- беременность;
- отказ от участия в исследовании.

Результаты оценки стоматологического статуса и клинических исследований до лечения 120 пациентов с диагнозом ХГП ЛС и ХГП СС тяжести наблюдалось преобладание таких жалоб, как ощущения распирания (90,5%), боль в полости рта (94,2%), кровоточивость десен (96,8%), отек десны (95,9 %), запаха изо рта (94,7%), гиперемия десны (95,7%). В ПР у 90,4% пациентов наблюдались гиперемия и цианоз, минерализованные зубные отложения 99,9 %), рецессия десны у (98,5±3,1%), подвижность зубов I степени (30,9±2,1 %), подвижность зубов II степени (34,4±3,1%), повышенная чувствительность зубов (91,6%).

Для оценки стоматологического статуса применяли комплекс индексов: гигиенический индекс (ГИ), пародонтальный индекс (ПИ) и индекс кровоточивости (ИК), а также определение глубины ПК.

В результате проведённой индексной оценки пациентов с ХГП до лечения определялись признаки воспалительных явлений в пародонте у всех пациентов. Глубина ПК у пациентов с ХГП ЛС составила в среднем $3,8 \pm 0,21$ ($p < 0,05$), у пациентов с ХГП СС – $4,7 \pm 0,15$ ($p < 0,05$).

Значение подвижности зубов у пациентов с ХГП ЛС в среднем $0,25 \pm 0,2$, у пациентов с ХГП СС – $1,26 \pm 0,03$.

Полученные результаты стоматологического статуса пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе и изменениях в тканях пародонта.

При анализе данных КЛКТ пациентов с ХГП различной степени тяжести в 100% случаях определялись рентгенологические изменения в альвеолярной кости челюстей, а именно у пациентов с ХГП ЛС определялось расширение периодонтальной щели в пришеечной области, резорбция верхушек межзубных перегородок до одной трети длины корня и разрушение кортикальной пластинки.

По данным проведенного рентгенографического исследования пациентов с ХГП СС отмечалось у пациентов отмечалось снижение высоты межальвеолярной перегородки от одной трети до одной второй длины корня, признаки остеопороза и определялись костные карманы. Отмечались явления остеопороза – повышенная прозрачность кости, смазанный трабекулярный рисунок, усиленная крупнопетлистость, поражённый участок без резких границ переходил в нормальную кость. Формировались костные карманы.

В зависимости от проводимой терапии пациенты рандомизированно разделены на две группы: основная группа (ОГ), которые применяли базовую терапию, аппликации фитоэкстракта на десна и группа сравнения (ГС), которые применяли базовую терапию и наносили гель Метрогил Дента.

Группа с ХГП ЛС - 52 пациента: ОГ (n=28) пациентов, ГС (n=24).

Группа с ХГП СС - 68 пациентов: ОГ (n=37) пациентов, ГС (n=31).

Базовая терапия включала профессиональную гигиену, с последующей обработкой пародонтальных карманов раствором хлоргексидина.

Комплексное лечение пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями и включала:

- обучение и контроль индивидуальной гигиены полости рта; профессиональную гигиену полости рта;
- удаление над- и поддесневых зубных отложений,
- полирование зубов;
- закрытый кюретаж ПК по необходимости;
- устранение факторов, способствующих развитию воспалительных явлений в пародонте;
- избирательное пришлифовывание при необходимости.

В ОГ использовалось местная противовоспалительная терапия – обработка ПК антисептиками – 0,05 % раствором хлоргексидина; аппликации на десны фитоэкстракта 2 раза в день. Время экспозиции 15 минут. Курс аппликаций у пациентов с ХГП ЛС составлял 7 дней, у пациентов с ХГП СС - 10 дней.

В ГС использовалось местная противовоспалительная терапия – обработка ПК антисептиками – 0,05 % раствором хлоргексидина; аппликации на маргинальную десну Метрогил Дента 2 раза в день. Время экспозиции 15 минут. Курс лечения у пациентов с ХГП ЛС составлял 7 дней, у пациентов с ХГП СС составлял - 10 дней.

Фитоэкстракт, состав: масляный экстракт брокколи, масляный экстракт листьев и семян катрана приморского, масляный экстракт листьев вайды красильной первого года, масляный экстракт листьев и семян катрана испанского, масляный экстракт семян крамбе, хлорофилл, тимохинон. Оказывает: антиоксидантное, противовоспалительное действие.

Оценка эффективности проведённого лечебного вмешательства во всех группах осуществлялась в одинаковые сроки и проводилась после завершения курса лечения, а также через 6 и 12 месяцев.

Полученные результаты показали, что применение фитоэкстракта у пациентов с ХГП ЛС тяжести, по индексной оценке, способствовало улучшению показателей стоматологического статуса пациентов.

Курсовое применение комплексного лечения с дополнительным включением фитоэкстракта в ОГ снизили показатели ГИ на 47,3% ($p < 0,05$). У пациентов с применением Метрогил Дента (ГС) показатели ГИ снизились на 27,7% ($p < 0,05$). Показатели ИК у ОГ снизились на 65,3% ($p < 0,05$), при этом у пациентов ГС снизились на 35,14% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями до лечения, снижение ПИ у ОГ - на 41,8% ($p < 0,05$), у пациентов ГС - на 38,9% ($p < 0,05$) в сравнении с первоначальными значениями.

Через 6 месяцев после лечения у пациентов с ХГП ЛС с применением фитоэкстракта в ОГ отмечается тенденция к дальнейшему снижению ГИ и ПИ, с возрастанием величины ИК.

Комплексное лечение с применением фитоэкстракта у пациентов с ХГП СС (ОГ) способствовало улучшению стоматологического статуса после курса лечебных мероприятий со снижением ГИ на 52,6% ($p < 0,05$), при аналогичной динамике ГИ у пациентов ГС на - 24,01% ($p < 0,05$).

ИК у ОГ при этом снижался на 69,1% ($p < 0,05$), при уменьшении у ГС на 35,14% ($p < 0,05$) от исходных данных.

Смещения ПИ со снижением на 51,5% ($p < 0,05$) у ОГ, и на 41,7% ($p < 0,05$) по сравнению с первоначальными показателями у пациентов с применением Метрогил Дента (ГС) (Таблица 4).

У пациентов с ХГП СС (ОГ) после проведенного курса лечения через 6 месяцев сохранились полученные результаты:

ГИ ниже первоначальных на 51,4% ($p < 0,05$)

ИК ниже на 68,5% ($p < 0,05$)

ПИ - на 53,5% ($p < 0,05$).

У пациентов ОГ после комплексного курса лечения с использованием фитоконцентрата через 12 месяцев показатели ГИ, ИК, ПИ были ниже первоначальных. У пациентов ГС с использованием Метрогил Дента результаты изучаемых параметров менее показательны по сравнению с показателями ОГ, с приближением значений к первоначальным через 6 и 12 месяцев.

Полученная динамика изучаемых параметров показала сохранение отдаленных результатов проведенного комплексного лечения с применением фитоэкстракта у пациентов с ХГП СС тяжести заболевания, происходило уменьшение глубины ПК.

Применение фитоэкстракта у пациентов ОГ способствовало улучшению стоматологического статуса, с достоверным снижением гигиенических индексов и способствовало пролонгированному действию в отдаленном периоде, что позволило сделать вывод о хорошем противовоспалительном эффекте.

Полученные данные после терапии с гелем Метрогил Дента у пациентов ГС не показали существенных изменений в динамике гигиенических индексов, глубины ПК и ПЗ (показатели не имели статистически значимых отличий (U – критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$). Положительная динамика наблюдалась, но эффект был кратковременным, в отдаленном периоде показатели индексов возвращались к первоначальным значениям.

Применение фитоэкстракта способствовало улучшению параметров стоматологического статуса, со снижением ГИ индекса на 47,3-52,6%, ИК на 65,3-69,1%, ПИ на 41,8-51,5% в основных группах пациентов с ХГП ЛС и ХГП СС тяжести. Так же у них происходило уменьшение глубины ПК до 17,3-21,2%. Что говорило о хорошем противовоспалительном эффекте данного лечения.

При рентгенологическом обследовании пациентов методом конусно-лучевой компьютерной рентгенографии проводилась оценка состояния костной ткани альвеолярной кости, которая позволяла установить характер рентгенологических изменений в костной ткани на фоне проводимого лечения.

По результатам рентгенологического исследования пациентов ГС, получавших лечение гелем Метрогил Дента выявлено:

- очаги остеопороза в области кортикальных пластинок вершин межзубных перегородок ($75,3 \pm 0,12\%$);
- нарушения целостности вестибулярных кортикальных пластинок в области исследуемых зубов фронтальной группы и боковых групп ($54,7 \pm 0,9\%$);
- отмечалось расширение периодонтальной щели у основания межзубных перегородок ($32,9 \pm 0,15\%$);
- потеря высоты межзубных костных перегородок ($78,5 \pm 0,15\%$);

Данные КЛКТ пациентов ОГ, получавших лечение с дополнительным включением фитоэкстракта, показало:

- очаги остеопороза в области кортикальных пластинок вершин межзубных перегородок ($61,1 \pm 0,17\%$);
- нарушения целостности вестибулярных кортикальных пластинок в области исследуемых зубов фронтальной группы и боковых групп ($39,2 \pm 0,19\%$);
- расширение периодонтальной щели у основания межзубных перегородок ($22,8 \pm 0,05\%$);
- потеря высоты межзубных костных перегородок ($62,3 \pm 0,11\%$);

Таким образом, проведенное рентгенологическое исследование пациентов ОГ дало возможность понять, что лечение с применением фитоэкстракта оказало хороший положительный эффект на состояние пародонта пациентов, с улучшением стоматологического статуса, снижением индексов гигиены, уменьшением воспалительного процесса в тканях, но не воздействовало на деструктивные процессы в альвеолярной кости. То есть воспалительный процесс снижался, но деструкция альвеолярной кости не уменьшалась, не наблюдалось восстановление альвеолярного гребня.

В ГС также не было выявлено значимых изменений в костной ткани.

В связи с этим, мы пришли к необходимости разработки нового способа лечения пародонтита, с применением СК на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта.

Разработка нового метода лечения проходила в эксперименте. На данном этапе принимали участие 60 самок крыс линии Вистар, возрастом 12 месяцев и весом до 150-200 г. Для эксперимента выбраны активные животные без видимых признаков заболевания. Лечение проводилось всегда в одно и то же время, утром, учитывая физиологические и биохимические процессы в организме. На протяжении эксперимента исследовали поведение, внешний вид, состояние шерстяного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек исследуемых животных, состояние тканей пародонта.

Всем крысам проводили экспериментальное моделирование пародонтита (Патент РФ «Способ моделирования пародонтита» № 2780544 от 27.09.2022 г., бюл. № 27), клиническое, рентгенологическое и гистоморфологическое исследование пародонта до и после лечения.

В качестве источника для получения СК использовали пульпу постоянных ретенированных зубов - третьи моляры пациентов в возрастной категории 18–35 лет, удаленных по ортодонтическим показаниям (всего 15 зубов). Затем в лабораторных условиях культивировали СК.

В процессе выращивания ММСК пульпы зуба человека, проводили микроскопию при помощи микроскопа Carl Zeiss Axio Observer D1 и камеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении окуляра x10 и объектива x10.

Концентрацию клеток вычисляли на автоматическом счётчике клеток TC 20 ВЮ RAD. Для этого 10 мкл суспензии клеток смешивали с 10 мкл красителя трипанового синего 0,04%, 10 мкл вносили в лунку слайда и помещали в автоматический счетчик.

Гистоморфологическое исследование альвеолярной кости проводили на аппарате для изготовления тонких парафиновых срезов «Микротом ротационный Epredia» и аппарате для заливки биологических тканей в

парафиновые блоки Eupredia HistoStar (Великобритания). С помощью микроскопа «Primostar 3» под увеличением от 40 до 400 раз проводилось светооптическое исследование окрашенных срезов. С каждого препарата были сделаны цифровые фотографии с помощью сканирующего микроскопа «Panporamic 250».

В зависимости от проводимых лечебных мероприятий животные разделены на 2 группы, в обеих группах была создана модель деструкции костной ткани, кроме контрольной.

1-я группа (n=40) – основная группа (ОГ) животным в зоне смоделированного пародонтита проводили удаление имитированных зубных отложений, закрытый кюретаж и антисептическую обработку пародонтальных карманов 0,05% раствором хлоргексидина, далее по разработанной схеме вносили в пародонтальные карманы лечебную смесь из состава полученных СК пульпы зуба человека на матриксе децеллюляризованной кости (Аллопланта стимулятора остеогенеза), под защитной повязкой Септопак. Курс 3 процедуры с интервалом в 5 дней. Между процедурами наносили фитоэкстракт в виде аппликаций на десну. Курсом 5 процедур с интервалом 2 дня.

2-я группа (n=10) – группа сравнения (ГС) животным в зоне смоделированного пародонтита проводили удаление имитированных зубных отложений, закрытый кюретаж и антисептическую обработку пародонтальных карманов 0,05% раствором хлоргексидина и аппликации гелем Метрогил Дента. Курс лечения составил 10 дней, ежедневно.

Во время экспозиции лечебных мероприятий животные находились под эфирным наркозом.

Контрольную группу составили 10 лабораторных животных со здоровым пародонтом.

Под эфирным наркозом животным проводили удаление имитированных зубных отложений, закрытый кюретаж и антисептическую обработку пародонтальных карманов. Суспензию выделенных СК из пульпы удаленного ретинированного зуба человека смешивали с матриксом децеллюляризованной

кости (Аллоплант, децеллюляризованные костные балки), предварительно замоченном в растворе натрия хлорида 0,9% в соотношении 1:1. Для одного введения использовали 500 тысяч клеток в 50 мкл суспензии клеток и 50 мкл суспензии матрикса децеллюляризованной кости.

При лечении экспериментального хронического пародонтита наблюдение за крысами после курса лечения проводили в сроки до 6 месяцев.

Предлагаемым способом была пролечена группа экспериментальных животных, крыс в количестве 50 особей с моделированным экспериментальным пародонтитом.

В период наблюдений отмечалось состояние животных, а также состояние тканей десны, подвижность резцов нижней челюсти, наличие кровоточивости, характер и объём экссудата и глубина ПК.

По результатам клинического осмотра в период после лечения, у животных ОГ, которые получали разработанную нами терапию с применением СК на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта, наблюдалась более выраженная динамика в стихании воспалительного процесса в пародонте, что выражалось в отсутствии признаков воспаления, кровоточивости, отсутствии отделяемого из ПК. Что нельзя сказать о ГС, получавшие базовую терапию, где в период после лечения не наблюдалось достоверных признаков улучшения состояния тканей пародонта.

Проведённый анализ результатов рентгенологических исследований экспериментальных животных ОГ и ГС позволил дать оценку эффективности предложенного метода. Анализировали изменения параметров высоты альвеолярного гребня и кортикальной пластинки у экспериментальных животных ОГ И ГС до лечения, после курса комплексного лечения, через 18 дней, 2 и 6 месяцев.

Результаты проведённой рентген - диагностики животных показали, что значения высоты альвеолярного гребня у животных ОГ были выше, и показали

статистически значимый прирост костной ткани по высоте, составляя при этом $0,41 \pm 0,31$ мм на 18 сутки после терапии.

Результаты рентгенологического исследования альвеолярного гребня животных ГС на 18 сутки не показали улучшения параметров ни по одному показателю. Статистически значимых изменений выявлено не было.

По результатам рентгенологического исследования альвеолярного гребня ОГ спустя 2 месяца после проведения лечебных манипуляций выявлено, что в структуре кости преобладает среднеплетистый рисунок, локально сохраняются очаги пятнистого остеопороза, но количество их значительно меньше с исходными данными. Прослеживается кортикальная пластинка челюстей, определяется сглаженность вершин межальвеолярных перегородок. Перегородки имели дугообразную форму и чёткость контуров, что говорит о полном их восстановлении.

Через 2 месяца исследования у животных ГС по результатам рентгенологического исследования альвеолярная кость имела очаги остеосклероза с очагами остеопороза. Определялась сглаженность вершин межальвеолярных перегородок. Кортикальная пластинка прослеживалась не на всех участках альвеолярной кости, контуры ее нечёткие, прерывистые.

Через 6 месяцев после проведенного лечения у животных ОГ альвеолярная кость визуализировалась чётким среднеплетистым рисунком, кортикальная пластинка определялась по всей челюсти. Определялось отсутствием костных карманов и увеличением высоты межальвеолярных перегородок. Определялось ощутимое увеличение высоты альвеолярного гребня. Стойкая ремиссия деструктивных изменений у ОГ животных определялась 94,2%.

При рентгенологическом исследовании животных ГС через 6 месяцев определялись очаги пятнистого остеопороза, кортикальная пластинка в некоторых участках альвеолярной кости отсутствовала, глубина костных карманов в области резцов нижней челюсти увеличилась, визуализировалось убылью высоты вершин

межалвеолярных перегородок. Все это указывало на продолжающийся процесс резорбции и деструкции костной ткани.

Таким образом, рентгенологическое исследование показало, что у животных ОГ проведенная терапия с применением СК на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта привела к существенному улучшению состояния костной ткани альвеолярной кости, полному восстановлению целостности кортикальной пластинки и альвеолярных перегородок, а также к отсутствию костных карманов. В то время как у животных ГС сохранялись признаки продолжающейся резорбции костной ткани и неполного восстановления тканей пародонта.

Гистоморфологическое исследование проводилось на 18 сутки и через 2 и 6 месяцев.

Гистоморфологическое исследование на 18 сутки у ОГ экспериментальных животных. У животных ОГ отмечали процесс восстановления альвеолярной кости наблюдались изменения активации неоангиогенеза в периодонтальной связке. Наблюдались остеогенные клетки: остеобласты и хондробласты, что свидетельствовало об активном формировании новой костной ткани.

На 18-е сутки у животных ГС в исследованном материале отмечался выраженный воспалительный процесс. Увеличение размеров и отсутствие волокнистого компонента, а также диффузная инфильтрация клетками (нейтрофилами, лейкоцитами, эозинофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами)

Гистоморфологическое исследование на 60-е сутки у животных ОГ в пластинчатой кости визуализируются остеоны с кровеносными сосудами в гаверсовом канале. Обращает на себя внимание интенсивный процесс ремоделирования структуры, характеризующийся наличием костных единиц и реверсивных линий.

Гистоморфологическое исследование на 60-е сутки у животных ГС показало рост рыхлой волокнистой соединительной ткани с не большим количеством коллагеновых волокон.

Гистоморфологическое исследование на 180 сутки у животных ОГ показало, что в альвеолярной кости происходит активное ремоделирование с формированием новой кости. По поверхности кость представлена слоем из остеобластов с новообразованными сосудами, составляющими многоклеточный блок с четкими границами. В меньшей степени костная ткань резорбируется остеокластами, расположенными в локунарной полости Хаушипа.

Гистоморфологическое исследование на 180 сутки у животных ГС было обнаружено, что при выраженных резорбтивных изменениях в костной стенке альвеолы, включая край межзубных перегородок, наблюдаются обширные лимфоплазмоцитарные инфильтраты с примесью лейкоцитов. Кроме того, было отмечено расширение костномозговых пространств в альвеолярном отростке, изъеденность краёв костных балок и наличие групп гигантских остеокластов свидетельствуют о продолжающемся процессе резорбции костной ткани. Присутствие лейкоцитов в инфильтратах также указывает на наличие воспаления.

В результате проведённого гистоморфологического анализа альвеолярной кости у экспериментальных животных было обнаружено, что наиболее эффективное лечение воспалительно-деструктивных процессов пародонта достигается при комплексном применении СК пульпы зуба на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта, уже на 18 сутки. А также сохраняется пролонгированный лечебный эффект от проведенных лечебных мероприятий.

Таким образом, курсовое применение разработанного нами лечения у животных основной группы способствовало улучшению состояния тканей пародонта и восстановлению костной ткани альвеолярной кости. На фоне применения разработанного нами лечения, с применением СК пульпы зуба человека на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта, а также полученных результатов рентгенологических и гистоморфологических исследований, можно достоверно судить о том, что в области деструктивных изменений в пародонте репаративный остеогенез протекает интенсивнее.

Экспериментальные исследования показали возможность полного восстановления деструктивных изменений альвеолярной кости, а также полную регенерацию мягких тканей пародонта в течение первых 2 месяцев после лечения у животных ОГ. При этом наблюдалось улучшение клинической картины - десневой край розовый, без признаков воспаления, снизилась кровоточивость при зондировании, отсутствовал экссудат из ПК, что подтверждает выраженное лечебное действие ММСК пульпы зуба человека на матриксе децеллюляризованной кости и фитоэкстракта. По всем клиническим показателям отмечалась нарастающая положительная тенденция все это можно объяснить выраженным и устойчивым эффектом.

Проведенные исследования, основанные на принципах доказательной медицины, подтверждают эффективность предложенных нами методов комплексного лечения экспериментальных животных с воспалительно-деструктивными изменениями в пародонте.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с заболеваниями пародонта показал низкую эффективность применяемых способов лечения пациентов с пародонтитом, сопровождающаяся большим процентом рецидивов и осложнений, именно: переход легкой степени в среднюю - в $37,2 \pm 0,3\%$; средней степени в тяжелую в $28,7 \pm 0,1\%$ случаев; обострение пародонтита – в $21,9 \pm 0,1\%$.

2. Включение фитоэкстракта в лечение пациентов с хроническим пародонтитом улучшало стоматологический статус со снижением гигиенического индекса на 47,3-52,6%, пародонтального на 41,8-51,5% и индекса кровоточивости на 65,3-69,1%, происходило уменьшение глубины пародонтальных карманов на 17,3-21,2%. Состояние тканей пародонта при лечении фитоэкстрактом нормализовалось за счёт снятия воспалительного процесса в мягких тканях пародонта, но рентгенологически установлено, что деструктивные изменения альвеолярной кости не уменьшались.

3. Разработанная экспериментальная модель позволяет в 98,2% случаев смоделировать пародонтит.

4. Разработанный способ лечения с применением стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости, позволил уменьшить воспаление и добиться стойкой ремиссии заболевания.

5. Разработанный комплексный метод лечения с применением стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости, доказал свою эффективность и способствовал восстановлению тканей пародонта и альвеолярной кости, что выражалось в отсутствии признаков воспаления у животных к 18-м суткам. Рентгенологически установлено уменьшение деструктивных процессов и восстановление альвеолярного гребня до 50,52-56,95% на 60 сутки. Гистоморфологически происходило ремоделирование с формированием новой кости из слоя остеобластов с новообразованными сосудами, составляющими многоклеточный блок с четкими границами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для практического здравоохранения разработана карта - опросник, которая способствует совершенствованию ранней диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

2. Разработанный метод лечения воспалительно-деструктивных изменений в альвеолярной кости при пародонтите на экспериментальной модели позволяет распространить опыт для организации дальнейших клинических исследований в области лечения заболеваний пародонта.

3. Разработанная экспериментальная модель пародонтита, до 14 суток имеет легкую воспроизводимость и позволяет проводить научные исследования для оценки эффективности препаратов, применяемых для регенерации деструктивных изменений костной ткани в пародонтологической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотик

БГМУ – Башкирский государственный медицинский университет

ВЗП - воспалительные заболевания пародонта

ГС - группа сравнения

ДцВКМ - децеллюляризованный внеклеточный матрикс

ЗН - зубной налет

ИК - индекс кровоточивости

КГ - контрольная группа

КК - костные карманы

ММСК - мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки

МСК - мультипотентные стволовые клетки

ОГ - основная группа

ПЗ - подвижность зубов

ПК – пародонтальный карман

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РП - рентгенологическая плотность

СК - стволовые клетки

ФСБ - фосфатно солевой буфер

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

ХГП ЛС - хронический генерализованный пародонтит легкой степени

ХГП СС - хронический генерализованный пародонтит средней степени

ХГП ТС - хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени

ХП – хронический пародонтит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, С. В. Некоторые показатели цитокинового статуса у пациентов с хроническим простым маргинальным гингивитом / С. В. Аверьянов, А. И. Исаева, Ш. Н. Галимов // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань, 2021. – С. 215–218.
2. Акулина, Е. А. Получение и исследование свойств бактериального альгината для использования в тканевой инженерии : дис. ... канд. биол. наук : 03.01.06 / Акулина Елизавета Александровна. – М., 2022. – 126 с.
3. Ананьева, Л. А. Клиническое обоснование применения техники пересадки соединительнотканного трансплантата как хирургического этапа для углубления преддверия полости рта при лечении пародонтита тяжелой степени / Л. А. Ананьева, С. Н. Разумова, Н. Л. Лежава // Стоматология для всех. – 2022. – № 4 (101). – С. 18–21.
4. Архангельская, Е. П. Изучение состояния капиллярного кровообращения в тканях пародонта до и после ортопедического лечения / Е. П. Архангельская, Е. Н. Жулев // Медико–фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 77–81.
5. Биоматериалы для клеточной и тканевой инженерии на основе рекомбинантных аналогов белков паутины / Л. И. Давыдова, К. В. Сидорук, О. С. Белоновская [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2015. – № 5. – С. 48–51.
6. Бугорков, И. В. Оценка эффективности применения препарата «Мексидол» в комплексном лечении больных генерализованными заболеваниями тканей пародонта / И. В. Бугорков, Е. В. Бухтиярова, И. А. Бугоркова // Университетская клиника. – 2020. – № 1 (34). – С. 38–42.

7. Бугоркова, И. А. Клинический случай лечения локального пародонтита у пациента с системной гипоплазией эмали / И. А. Бугоркова, И. В. Бугорков, Е. О. Кальней // Медико–социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 135–137.
8. Булгакова, А. И. Оптимизация комплексного лечения хронического пародонтита / А. И. Булгакова, Е. С. Солдатов, Ю. О. Кувардина // Пародонтология. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 431–436.
9. Взаимовлияние ММСК и моноклеарных клеток крови при сокультивировании *in vitro* в присутствии трехмерного искусственного матрикса, имитирующего регенерирующую костную ткань / К. А. Юрова, И. К. Норкин, О. Г. Хазиахматова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 443–448.
10. Влияние адаптационных возможностей организма на клиническое течение локализованного пародонтита травматической этиологии / А. И. Какабадзе, Ю. Ф. Семиглазова, А. В. Смирнова, Д. А. Кузьмина // Медицинский альянс. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 59–66.
11. Влияние гидроорошений йодобромной минеральной водой на результат комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита / Х. О. Омарова, М. М. Мащилиева, О. Г. Омаров, Г. М. А. Будайчиев // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 4. – С. 44–48.
12. Влияние деструкции коллагенового матрикса на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите / А. Н. Захватов, И. А. Захаркин, Е. В. Елисейкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 82.
13. Влияние концентрации наночастиц серебра в альгинатных микрокапсулах на реализацию их эффектов на морфологические изменения при пародонтите / А. А. Савкина, Е. В. Ленгерт, А. В. Ермаков [и др.] // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 404–408.
14. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на отторжение ксеногенного костного трансплантата / П. В. Кругляков, И. Б. Соколова, Н. Н.

Зинькова [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2006. – № 4. – С. 226–230.

15. Влияние нового поликомпонентного соединения ЛХТ–2–20 на интенсивность деструктивных процессов пародонта при экспериментальном пародонтите / Д. А. Хайдар, А. Н. Захватов, В. В. Яснецов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – С. 111.

16. Влияние сингенных мезенхимных стволовых клеток на восстановление костной ткани у крыс при имплантации деминерализованного костного матрикса / П. В. Кругляков, И. Б. Соколова, Н. Н. Зинькова [и др.] // Цитология. – 2005. – Т. 47, № 6. – С. 466–477.

17. Выявление нарушений функциональной активности тромбоцитов в патогенезе микроциркуляторных расстройств у больных хроническим генерализованным пародонтитом с целью коррекции методов лечения / В. Н. Китаева, Е. Н. Полосухина, А. С. Выродов [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 11. – С. 159–162.

18. Гасанова, З. Т. Исследование взаимосвязи регенерации альвеолярной костной ткани и состояния пульпы зуба по показателям маркеров ремоделирования в слюне пациентов с пародонтитом / З. Т. Гасанова, О. О. Янушевич, Т. П. Вавилова // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 43–44.

19. Гипоксия–зависимый транскрипционный контроль активности деструктивных изменений пародонта воспалительного и злокачественного генеза / О. А. Зорина, М. А. Амхадова, З. М. Абасов [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 32–36.

20. Грудянов, А. И. Роль NOD–подобных рецепторов клеток врожденного иммунитета в патогенезе хронического пародонтита. Обзор литературы / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко, О. В. Калюжин // Стоматология для всех. – 2021. – № 1 (94). – С. 34–39.

21. Гурбаналиева, Г. И. Клинические аспекты применения различных лекарственных средств в пародонтологии / Г. И. Гурбаналиева // Здоровье. – 2020. – № 1. – С. 96–101.
22. Децеллюляризированный матрикс тонкой кишки. Технология получения, оценки и направления использования / А. А. Кокорина, С. В. Кромский, А. В. Кривенцов [и др.] // Вестник Российской Военно–медицинской академии. – 2020. – № 4 (72). – С. 87–90.
23. Диагностическая информативность исследования десневой жидкости для оценки местных и системных воспалительных изменений в организме / И. В. Сандлер, Е. В. Бова, З. Р. Нажева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 66–71.
24. Диагностическая ценность определения продуктов расщепления поли–(адф–рибоза)–полимеразы в ротовой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом / В. В. Базарный, М. А. Копенкин, Л. Г. Полушина [и др.] // Наукоемкие лабораторные технологии для клинической медицины: материалы XXVIII Всероссийской научно–практической конференции с международным участием. – М., 2023. – С. 14–15.
25. Жаркова, И. И. Остеогенные свойства матриксов из поли–3–оксибутирата и полимеров на его основе / И. И. Жаркова, Д. В. Чеснокова // Colloquium–Journal. – 2020. – № 7–2 (59). – С. 5–8.
26. Забродняя, В. К. Состояние показателей гуморальной защиты в крови у пациентов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита на фоне инсулинозависимого сахарного диабета / В. К. Забродняя, О. А. Трунова, И. В. Чайковская // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 8. – С. 165–169.
27. Значимость цитокинов в деструкции коллагеновых структур при экспериментальном пародонтите / А. Н. Захватов, Д. А. Хайдар, И. А. Захаркин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 1 (65). – С. 130–139.

28. Иванов, П. А. Функционирование мезенхимных стромальных/стволовых клеток в условиях *in vitro* моделирования системы «регенерирующая кость/кровотворное микроокружение» : дис. ... канд. мед. наук : 1.5.5 / Иванов Павел Александрович. – Томск, 2021. – 119 с.

29. Изменение биохимических показателей ротовой жидкости у здоровых лиц разных возрастных групп и при сопутствующих заболеваниях / О. С. Чуйкин, О. З. Топольницкий, К. Н. Кучук [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 103–107.

30. Изменение гормонального фона у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом / О. А. Успенская, С. А. Спиридонова, Е. А. Шевченко, Г. А. Давтян // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 16–20.

31. Изменение уровня С-реактивного белка в зависимости от тяжести течения локализованного пародонтита травматической этиологии / А. В. Смирнова, Д. А. Кузьмина, Ю. Ф. Семиглазова, А. К. Иорданишвили // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 1. – С. 26–32.

32. Изучение влияния сочетанной аллогенной трансплантации плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию печени после ее резекции / В. В. Базарный, И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 80–88.

33. Индексная оценка результатов лечения хронического пародонтита в условиях потери минеральной плотности костной ткани // Ю. В. Веревкина, З. К. Шаманова, Н. М. Царинская [и др.] // Главный врач Юга России. – 2023. – № 3 (89). – С. 2–10.

34. Индуцирование регенераторно–остеогенной активности клеток PDLSC *in vitro* / Ю. Г. Суховей, Е. Г. Костоломова, И. Г. Унгер, Т. В. Акунеева // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 229–236.

35. Информативность количественной оценки иммунорегуляторных медиаторов кревикулярной жидкости в прогнозировании характера течения

воспалительных заболеваний пародонта / О. В. Еремин, Л. Ю. Островская, Н. Б. Захарова [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 209–216.

36. Истранов, Л. П. Коллаген и его применение в медицине / Л. П. Истранов. – М.: Медицина, 1976. – 228 с.

37. Казеко, Л. А. Роль стромальной экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе хронического пародонтита / Л. А. Казеко, В. А. Захарова, Ю. Д. Бенеш // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 1. – С. 11–14.

38. Карлсон, Б. М. Регенерация / Б. М. Карлсон. – М.: Наука, 1986. – 296 с.

39. Клинико–лабораторная оценка применения бальзама для десен «Лесной бальзам» при лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. Н. Козьменко, С. С. Григорьев, Н. Д. Чернышева [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 53–59.

40. Клиническая информативность хемокинов ротовой жидкости при хроническом пародонтите / В. В. Базарный, Ю. В. Мандра, Л. Г. Полушина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 345–352.

41. Комплексное лечение пародонтита у больных с переломами нижней челюсти / А. В. Лепилин, Н. Л. Ерокина, С. Б. Фищев [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 59–62.

42. Концепция получения и использования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток при лечении стоматологических заболеваний: обзор литературы / Р. Р. Хайбуллина, К. В. Данилко, О. Р. Шангина [и др.] // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 107–111.

43. Копытов, А. А. Об этиологии хронического пародонтита / А. А. Копытов, В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2020. – № 4 (89). – С. 66–69.

44. Котова, М. А. Генерализованный пародонтит: этиология и патогенез (обзор литературы) / М. А. Котова // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2020. – № 2 (53). – С. 31–35.

45. Ларионов, П. М. Методы создания матриц–носителей для тканевых эквивалентов костной ткани / П. М. Ларионов, В. П. Терещенко, И. А. Кирилова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9. – С. 117–121.

46. Лечение хронического пародонтита с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте / Г. А. Валеева, Р. Р. Хайбуллина, К. В. Данилко [и др.] // Cathedra–Кафедра. Стоматологическое образование. – 2022. – № 81. – С. 38–40.

47. Мазур, И. П. Возраст–обусловленные изменения тканей пародонта и нижней челюсти (клинические исследования). Часть 2 / И. П. Мазур // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2020. – Т. 4, № 4. – С. 372–384.

48. Маклакова, И. Ю. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию печени после ее резекции у старых лабораторных животных / И. Ю. Маклакова, В. В. Базарный, Д. Ю. Гребнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 139–148.

49. Матвеева, Д. К. Регуляторная активность децеллюляризированного матрикса мультипотентных мезенхимных стромальных клеток / Д. К. Матвеева, Е. Р. Андреева // Цитология. – 2020. – Т. 62, № 10. – С. 699–715.

50. Механик, Т. Л. Современные технологии тканевой инженерии для регенерации костной ткани в челюстно–лицевой хирургии / Т. Л. Механик, М. С. Воробей // Стоматолог. Минск. – 2013. – № 3 (10). – С. 92–93.

51. Мещерякова, Н. В. Экзосомы мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток: перспективы клинического применения / Н. В. Мещерякова, В. В. Кузьменко, Я. М. Станишевский // Главврач. – 2020. – № 2. – С. 34–51.

52. Миловзорова, А. И. Распространенность воспалительных заболеваний ротовой полости у контингента с гипогонадизмом / А. И. Миловзорова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 515–517.

53. Морфологическая оценка результатов имплантации децеллюляризированных и рецеллюляризированных дермальных матриксов кожи

свиньи / К. И. Мелконян, А. С. Сотниченко, И. В. Гилевич [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № S. – С. 147.

54. Морфофункциональное состояние культуры стволовых клеток на 2D-матриксе, имитирующем «молчащие» остеогенные и кроветворные микротерритории / И. А. Хлусов, М. Ю. Хлусова, Н. М. Шевцова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 96–105.

55. Обзор современных остеопластических материалов / К. Ф. Галиев, Т. С. Габдуллин, М. Г. Мамметгулыева, А. Г. Корнилов // Приднепровский научный вестник. – 2022. – Т. 4, № 3. – С. 23–25.

56. Обоснование применения пробиотиков из спорообразующих бактерий рода *bacillus* при хроническом генерализованном пародонтите / Ф. З. Мирсаева, О. С. Гилева, Т. В. Ханов [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 59–63.

57. Овчарова, Л. В. Повышение эффективности процессов репаративной регенерации при замещении дефектов нижней челюсти (экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 03.03.04 / Овчарова Луиза Владимировна. – М., 2015. – 122 с.

58. Опыт применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте / Ю. Б. Дешевой, Т. А. Насонова, О. А. Добрынина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 26–33.

59. Опыт применения удаления зубных отложений с помощью низкочастотного ультразвука и озонированной контактной среды при лечении катарального гингивита у лиц молодого возраста / Г. Р. Мхоян, С. Н. Разумова, А. Г. Волков [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 145–150.

60. Особенности иммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и

альвеолярной части челюстей / О. А. Зорина, М. А. Амхадова, А. А. Хамукова [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 27–32.

61. Остеогенный потенциал децеллюляризованного матрикса зуба / А. А. Иванов, А. В. Латышев, Н. Н. Буторина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 4. – С. 499–503.

62. Оценка регенерации костной ткани при применении комбинации аутологичного фибринового матрикса с предифференцированными мезенхимальными стволовыми клетками на экспериментальной модели / И. С. Копецкий, В. В. Логинов, С. Д. Рыжова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 172–175.

63. Оценка состояния микроциркуляторно–тканевой системы пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом при комбинированном применении низкоинтенсивного инфракрасного лазерного воздействия и нормобарической гипоксии / И. В. Дзгоева, А. А. Ремизова, С. Н. Нагорнев [и др.] // Курортная медицина. – 2022. – № 2. – С. 39–47.

64. Оценка эффективности лечения болезней пародонта на основе изучения цитогамм / А. К. Казмагамбетова, А. Т. Кумарбаева, Б. Б. Мангытаева, А. А. Нурлыбаев // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 228–232.

65. Патоморфологические особенности тканей пародонта при экспериментальном остеопорозе / Н. И. Быкова, Т. Л. Кобылкина, В. А. Григорян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 76–78.

66. Повышение эффективности диагностики заболеваний тканей пародонта с применением современного метода исследования / А. В. Винник, М. А. Постников, А. В. Лямин [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 1–2. – С. 49–53.

67. Показатели цитокинового профиля в сыворотке крови крыс при подкожной имплантации децеллюляризованного матрикса пищевода / К. И.

Мелконян, Р. З. Накохов, Т. В. Русинова [и др.] // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 46–56.

68. Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А. Н. Иванов, А. А. Савкина, Е. В. Ленгерт [и др.] // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 309–317.

69. Применение секретома мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в лечении адьювантного артрита и контактно–аллергического дерматита на животных моделях / П. А. Голубинская, М. В. Сарычева, А. А. Должиков [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 416–425.

70. Рахмонова, Ш. Э. Пародонтит тяжелой степени: патогенез, диагностика, физиологические аспекты, устранение инфекции, лечение / Ш. Э. Рахмонова, А. А. Абдурахимов, М. С. Шодиева // Вестник науки. – 2023. – Т. 4, № 10 (67). – С. 706–717.

71. Редкий случай гиподисфибриногенемии у пациента без гематомезенхимальной дисплазии / В. Г. Стуров, Ф. К. Муратова, Ж. А. Мусабекова, М. С. Казымов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 3. – С. 105–114.

72. Роль соматической патологии в отягощении течения локализованного пародонтита травматической этиологии / А. И. Какабадзе, Ю. Ф. Семиглазова, А. В. Смирнова, Д. А. Кузьмина // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 84–90.

73. Роль цитокинопосредованных реакций в патогенезе экспериментального пародонтита / А. Н. Захватов, Д. А. Хайдар, И. А. Захаркин [и др.] // Ульяновский медико–биологический журнал. – 2022. – № 4. – С. 139–148.

74. Рустамов, В. Э. Патогенетическая характеристика системного остеопороза верхней и нижней челюстей / В. Э. Рустамов, С. Б. Джафарова, З. К. Голодных // Инновационная наука. – 2022. – № 4–2. – С. 129–132.

75. Сигнальные пути и молекулярные маркеры эпидермальных стволовых клеток в процессе регенерации кожи / Т. И. Власова, Е. В. Арсентьева, М. А.

Спирина, Л. А. Белова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 91–101.

76. Смирнова, А. В. Оценка гемомикроциркуляции тканей пародонта при локализованном пародонтите травматической этиологии / А. В. Смирнова, Ю. Ф. Семиглазова, Д. А. Кузьмина // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 73–79.

77. Смирнова, А. В. Оценка гемомикроциркуляции тканей пародонта при локализованном пародонтите травматической этиологии / А. В. Смирнова, Н. И. Какабадзе, Д. А. Кузьмина // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 157–162.

78. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы) / Г. М. Акмалова, И. А. Гимранова, Л. Р. Хакимова, Г. Р. Газизуллина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68, № 9. – С. 570–577.

79. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта, морфологических и клинических изменениях в тканях пародонта / Н. В. Оноприенко, В. А. Гаврилов, Ю. А. Пироженко, В. Ю. Ильин // Современная наука: актуальные вопросы и новые исследования. – Пенза, 2023. – С. 65–100.

80. Сравнительная морфологическая характеристика результатов имплантации децеллюляризированных и рецеллюляризированных матриксов кожи свиньи / А. С. Сотниченко, И. В. Гилевич, К. И. Мелконян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 9. – С. 377–382.

81. Стогов, М. В. Костные ксеноматериалы в травматологии и ортопедии (аналитический обзор литературы) / М. В. Стогов, Д. В. Смоленцев, Е. А. Киреева // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 181–189.

82. Ткаченко, Э. Д. Разработка и клиническое обоснование применения навигационного хирургического шаблона для десневой трансплантации в лечении болезней пародонта : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.7 / Ткаченко Элина Даниловна. – М., 2023. – 161 с.

83. Тожибоева, Е. Р. Использование витаминно–минерального комплекса в комплексном лечении заболеваний пародонта у подростков / Е. Р. Тожибоева // Экономика и социум. – 2022. – № 11–2 (102). – С. 729–731.
84. Успенская, О. А. Роль общих и местных факторов в возникновении и развитии хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени / О. А. Успенская, Е. С. Качесова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 188.
85. Успенская, О. А. Цитокиновый профиль при лечении хронического генерализованного пародонтита / О. А. Успенская, Е. В. Кондюрова, И. И. Фадеева // Проблемы стоматологии. – 2020. – № 4 (16). – С. 64–70.
86. Фефелов, А. А. Микровезикулы и факторы агрессии нейтрофилов в патогенезе хронического пародонтита / А. А. Фефелов, Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 4. – С. 516–522.
87. Фриденштейн, А. Я. Индукция костной ткани и остеогенные клетки–предшественники / А. Я. Фриденштейн, К. С. Лалыкина. – М.: Медицина, 1973. – 216 с.
88. Фриденштейн, А. Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения / А. Я. Фриденштейн, Е. А. Лурия. – М.: Медицина, 1980. – 223 с.
89. Фриденштейн, А. Я. Клонирование стромальных клеток–предшественников / А. Я. Фриденштейн // Методы культивирования клеток. – Л.: Наука, 1987. – С. 257–265.
90. Цитокиновый профиль сыворотки крови крыс при подкожной имплантации децеллюляризированного матрикса пищевода / К. И. Мелконян, Т. В. Русинова, Я. А. Юцкевич, А. С. Сотниченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 150.
91. Цитохимический метод диагностики пародонтита у больных бруксизмом / О. Ю. Хорев, Ю. Н. Майборода, С. М. Безроднова, О. О. Кравченко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 1. – С. 37–41.

92. Четина, Е. В. Молекулярные основы новых подходов к терапии остеоартрита (часть I) / Е. В. Четина, Г. А. Маркова, А. М. Лиля // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 7–12.

93. Эндогенная регенерация альвеолярной кости децеллюляризированным матриксом зуба / А. В. Латышев, Т. И. Данилова, А. В. Кузнецова [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2023. – № 2. – С. 144–152.

94. Эпидемиология и микробиология воспалительно–деструктивных заболеваний пародонта в детском возрасте / К. В. Лосев, М. А. Верендеева, Т. В. Костякова [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45, № 2. – С. 166–177.

95. Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про–и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом / Д. Ю. Крючков, И. Г. Романенко, А. А. Джерелей, С. М. Горобец // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 4. – С. 62–67.

96. 25–Hydroxyvitamin D3 positively regulates periodontal inflammaging via SOCS3/STAT signaling in diabetic mice / Q. Wang, X. Zhou, P. Zhang [et al.] // Steroids. – 2020. – Vol. 156. – P. 108570.

97. A clinical evaluation of periodontal treatment effect using periodontal endoscope for patients with periodontitis: a split–mouth controlled study / Y. T. Liao, Y. Liu, Y. Jiang [et al.] // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2016. – Vol. 51, № 12. – P. 722–727.

98. A multicenter trial on the long–term performance of direct composite buildups in the anterior dentition – periodontal health / B. Hahn, T. Wohlrab, C. Frese [et al.] // J. Adhes. Dent. – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 465–474.

99. A review of novel strategies for human periodontal ligament stem cell ex vivo expansion: are they an evidence–based promise for regenerative periodontal therapy? / A. Di Vito, J. Bria, A. Antonelli [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 9. – P. 7798.

100. Abnormal amyloid precursor protein processing in periodontal tissue in a murine model of periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* / H. Shen, Y. Jiang, C. Qiu [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2024. – Vol. 59, № 2. – P. 395–407.

101. Adipose-derived stromal cells and mineralized extracellular matrix delivery by a human decellularized amniotic membrane in periodontal tissue engineering / D. S. M. Dziedzic, B. F. Mogharbel, A. C. Irioda, [et al.] // *Membranes (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 606.

102. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts / D. X. Li, T. Z. Deng, J. Lv, J. Ke // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2014. – Vol. 47, № 12. – P. 1036–1043.

103. Ageing, dental caries and periodontal diseases / R. López, P. C. Smith, G. Göstemeyer, F. Schwendicke // *J. Clin. Periodontol.* – 2017. – Vol. 44, № 18. – P. S145–S152.

104. Al-Akhali, M. S. Khat chewing habit produces a significant adverse effect on periodontal, oral health: A systematic review and meta-analysis / M. S. Al-Akhali, E. A. Al-Morraissi // *J. Periodont. Res.* – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 937–945.

105. Alveolar ridge preservation in sockets with severe periodontal destruction using autogenous partially demineralized dentin matrix: A randomized controlled clinical trial / F. Yang, Y. Ruan, X. Bai [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* – 2023. – Vol. 25, № 6. – P. 1019–1032.

106. Assessment of periodontal status in patients with depression: a cross-sectional study / A. Kaushik, N. Tanwar, S. Tewari [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2023. – Vol. 32, № 1. – P. 16–25.

107. Batchelor, P. Is periodontal disease a public health problem? / P. Batchelor // *Br. Dent. J.* – 2014. – Vol. 217, № 8. – P. 405–409.

108. Bertolini, M. Periodontal disease as a model to study chronic inflammation in aging / M. Bertolini, D. Clark // *Geroscience*. – 2023. – DOI: 10.1007/s11357-023-00835-0.

109. Biological assessment of a calcium silicate incorporated hydroxyapatite–gelatin nanocomposite: a comparison to decellularized bone matrix / D. J. Lee, R. Padilla, H. Zhang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 837524.
110. Brodzikowska, A. Effects of Interleukin–1 genotype on the clinical efficacy of non–surgical periodontal treatment of polish patients with periodontitis / A. Brodzikowska, B. Górski, A. Bogusławska–Kapała // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 456.
111. Buduneli, N. Environmental factors and periodontal microbiome / N. Buduneli // *Periodontology 2000.* – 2021. – Vol. 85, № 1. – P. 112–125.
112. Changes in the components of salivary exosomes due to initial periodontal therapy / A. Yamaguchi, Y. Tsuruya, K. Igarashi [et al.] // *J. Periodontal. Implant. Sci.* – 2023. – Vol. 53, № 5. – P. 347–361.
113. Characterization and regulation of osteoclast precursors following chronic *Porphyromonas gingivalis* infection / Y. Zhao, Z. Li, L. Su [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 108, № 4. – P. 1037–1050.
114. Characterization of a diet–induced obesity rat model for periodontal research / A. Damanaki, M. Nokhbehssaim, K. Hiththetiya [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 937–946.
115. Clinical usability of aspartate aminotransferase to evaluate the prognosis of periodontal regeneration therapies: prospective, longitudinal study / Y. Nakayama, M. Takei–Obi, I. Toyoshima–Matsumura [et al.] // *Odontology.* – 2018. – Vol. 106, № 3. – P. 306–315.
116. Clumps of mesenchymal stem cell/extracellular matrix complexes generated with xeno–free conditions facilitate bone regeneration via direct and indirect osteogenesis / S. Motoike, M. Kajiya, N. Komatsu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 16. – P. 3970.
117. COL4A2 in the tissue–specific extracellular matrix plays important role on osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells / Y. Wen, H. Yang, J. Wu [et al.] // *Theranostics.* – 2019. – Vol. 9, № 15. – P. 4265–4286.

118. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls / W. C. Cheng, F. Saleh, B. Abuaisha Karim [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2018. – Vol. 194, № 3. – P. 380–390.

119. Comparative evaluation of salivary neopterin levels and its effects to periodontal therapy in pre- and post-menopausal women / J. S. Prasanna, C. Sumadhura, P. Karunakar, N. Rohini // *J. Menopausal Med.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 32–41.

120. Comparison of 3D-printed poly- ϵ -caprolactone scaffolds functionalized with tricalcium phosphate, hydroxyapatite, bio-oss, or decellularized bone matrix<sup>/> / E. Nyberg, A. Rindone, A. Dorafshar, W. L. Grayson // *Tissue Eng. Part. A.* – 2017. – Vol. 23, № 11–12. – P. 503–514.

121. Comparison of initial periodontal therapy and its correlation with white blood cell level in periodontitis patients with or without diabetes mellitus / X. R. Xu, P. C. Huo, L. He [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 48–53.

122. Constructing injectable bone-forming units by loading a subtype of osteoprogenitors on decellularized bone matrix powders for bone regeneration / Y. Xu, S. Yan, C. Chen [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 910819.

123. Cramer, M. C. Extracellular matrix-based biomaterials and their influence upon cell behavior / M. C. Cramer, S. F. Badylak // *Ann. Biomed. Eng.* – 2020. – Vol. 48, № 7. – P. 2132–2153. doi: 10.1007/s10439-019-02408-9.

124. Creating an atlas of the bone microenvironment during oral inflammatory-related bone disease using single-cell profiling / Y. Fan, P. Lyu, R. Bi [et al.] // *Elife.* – 2023. – Vol. 12. – P. e82537.

125. Current advances of three-dimensional bioprinting application in dentistry: a scoping review / N. Mohd, M. Razali, M. J. Ghazali, N. H. Abu Kasim // *Materials (Basel).* – 2022. – Vol. 15, № 18. – P. 6398.

126. Current nanotechnological strategies for an effective delivery of drugs in treatment of periodontal disease / G. Goyal, T. Garg, G. Rath, A. K. Goyal // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 89–119.

127. Curtis, M. A. The role of the microbiota in periodontal disease / M. A. Curtis, P. I. Diaz, T. E. Van Dyke // *Periodontol.* 2000. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 14–25.
128. Decellularized bone matrix grafts for calvaria regeneration / D. J. Lee, S. Diachina, Y. T. Lee [et al.] // *J. Tissue Eng.* – 2016. – Vol. 7. – P. 2041731416680306.
129. Decellularized bone matrix/oleoyl chitosan derived supramolecular injectable hydrogel promotes efficient bone integration / S. Datta, A. P. Rameshbabu, K. Bankoti [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2021. – Vol. 119. – P. 111604.
130. Decellularized pulp matrix as scaffold for mesenchymal stem cell mediated bone regeneration / D. J. Lee, P. Miguez, J. Kwon [et al.] // *J. Tissue Eng.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2041731420981672.
131. Deepa, D. Assessment of periodontal health status in postmenopausal women visiting dental hospital from in and around Meerut city: Cross-sectional observational study / D. Deepa, G. Jain // *J. Midlife Health.* – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 175–179.
132. Development and application of a 3D periodontal in vitro model for the evaluation of fibrillar biomaterials / F. Koch, N. Meyer, S. Valdec [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 148.
133. Development of Oral Care Chip, a novel device for quantitative detection of the oral microbiota associated with periodontal disease / A. Nozawa, H. Oshima, N. Togawa [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. e0229485.
134. Diabetes as a risk factor for periodontal disease—plausible mechanisms / D. Polak, T. Sanui, F. Nishimura, L. Shapira // *Periodontology* 2000. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 46–58.
135. Do periodontal defects affect periodontal inflammation and destruction? Histological/microbiological changes and gene expression profiles of a pilot study in beagle dogs / Y. Z. An, K. A. Ko, C. S. Kim [et al.] // *J. Periodontol.* – 2021. – Vol. 92, № 7. – P. 1007–1017.

136. Effects of biologic scaffolds on human stem cells and implications for CNS tissue engineering / P. M. Crapo, S. Tottey, P. F. Slivka, S. F. Badylak // *Tissue Eng. Part A*. – 2014. – Vol. 20, № 1–2. – P. 313–23.

137. Efficient bone regeneration of BMP9–stimulated human periodontal ligament stem cells (hPDLSCs) in decellularized bone matrix (DBM) constructs to model maxillofacial intrabony defect repair / Y. Zhang, W. Luo, L. Zheng [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 535.

138. Emerging roles of Interleukin–34 together with receptor activator of nuclear factor–kB ligand and osteoprotegerin levels in periodontal disease / Ş. Bozkurt Doğan, F. Öngöz Dede, U. Ballı, E. Sertoğlu // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 144. – P. 155584.

139. Evaluating the long–term outcomes of periodontal surgery vs. non–surgical treatment in aggressive periodontitis / V. Nair, N. S. Vasoya, D. H. Vakharia [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. S761–S763.

140. Extracellular matrix of ameloblastoma–derived negatively regulates osteogenic differentiation / H. Zhang, W. Wang, Y. Qian, L. Zhang // *Oral Dis.* – 2023. – doi: 10.1111/odi.14697.

141. Functionalized decellularized bone matrix promotes bone regeneration by releasing osteogenic peptides / Y. Cui, J. Wang, Y. Tian [et al.] // *ACS Biomater. Sci. Eng.* – 2023. – Vol. 9, № 8. – P. 4953–4968.

142. Future drug targets in periodontal personalised medicine – a narrative review / P. K. Yadalam, V. Kalaivani, H. I. Fageeh [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 371.

143. Gene expression analysis of neuropeptides in oral mucosa during periodontal disease in non–human primates / J. Ferrin, S. Kirakodu, D. Jensen [et al.] // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89, № 7. – P. 858–866.

144. Gilpin, A. Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications / A. Gilpin, Y. Yang // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – 2017. – P. 9831534. doi: 10.1155/2017/9831534.

145. Gingival Mesenchymal Stem Cell (GMSC) delivery system based on RGD–coupled alginate hydrogel with antimicrobial properties: a novel treatment modality for peri–implantitis / I. M. Diniz, C. Chen, S. Ansari [et al.] // *J. Prosthodont.* – 2016. – Vol. 25, № 2. – P. 105–115.
146. Gu, Y. Toll–like receptor signaling and immune regulatory lymphocytes in periodontal disease / Y. Gu, X. Han // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 3329.
147. Hierarchically patterned triple–layered gelatin–based electrospun membrane functionalized by cell–specific extracellular matrix for periodontal regeneration / C. Liang, G. Wang, C. Liang [et al.] // *Dent. Mater.* – 2024. – Vol. 40, № 1. – P. 90–101.
148. Histopathologic and histomorphometric studies and determination of IL–8 in patients with periodontal disease / M. A. Koss, C. E. Castro, S. Carino, M. E. López // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 145–149.
149. Horizontal and vertical transfer of oral microbial dysbiosis and periodontal disease / M. A. Payne, A. Hashim, A. Alsam [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2019. – Vol. 98, № 13. – P. 1503–1510.
150. Human dental pulp stem cells differentiate into cementoid–like–secreting cells on decellularized teeth scaffolds / M. Mata, S. Peydró, J. J. M. de Llano [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 24. – P. 15588.
151. Hyperhomocysteinemia: an instigating factor for periodontal disease / D. Stanisic, A. K. George, I. Smolenkova [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 99, № 1. – P. 115–123.
152. Hypoxia augments lipopolysaccharide–induced cytokine expression in periodontal ligament cells / C. Jian, C. Li, Y. Ren [et al.] // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 1413–1423.
153. Induction of periodontal disease via retentive ligature, lipopolysaccharide injection, and their combination in a rat model / H. Mustafa, C. H. Cheng, R. Radzi [et al.] // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 365–373.

154. Induction of S100A4 in periodontal ligament cells enhances osteoclast formation / S. J. Mah, J. Lee, H. Kim [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2015. – Vol. 60, № 9. – P. 1215–1221.

155. Influence of extracellular matrix components on the differentiation of periodontal ligament stem cells in collagen I hydrogel / A. A. Ivanov, A. V. Kuznetsova, O. P. Popova [et al.] // *Cells.* – 2023. – Vol. 12, № 19. – P. 2335.

156. Influence of phase I periodontal therapy on levels of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 / P. S. Ghodpage, R. A. Kolte, A. P. Kolte, M. Gupta // *Saudi Dent. J.* – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 171–175.

157. Interleukin-1 β induced matrix metalloproteinase expression in human periodontal ligament-derived mesenchymal stromal cells under in vitro simulated static orthodontic forces / C. Behm, M. Nemec, A. Blufstein [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 1027.

158. Iron accumulation is associated with periodontal destruction in a mouse model of HFE-related haemochromatosis / P. Han, T. Liu, C. Vaquette [et al.] // *J. Periodontol. Res.* – 2022. – Vol. 57, № 2. – P. 294–304.

159. Knowledge, attitude, and practice of teledentistry in periodontal diagnosis among dental interns at a college in Sebha, Libya: a cross-sectional questionnaire study / A. M. Mohamed, F. Ahmed, K. M. Gondi [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16, № 4. – P. e58330.

160. Light protein: A novel gingival crevicular fluid biomarker associated with increased probing depth after periodontal surgery / A. Esberg, E. Kindstedt, C. Ished [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2024. – DOI: 10.1111/jcpe.13964.

161. Lipopolysaccharide-preconditioned periodontal ligament stem cells induce M1 polarization of macrophages through extracellular vesicles / H. Kang, M. J. Lee, S. J. Park, M. S. Lee // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 12. – P. 3843.

162. Loos, B. G. The role of inflammation and genetics in periodontal disease / B. G. Loos, T. E. Van Dyke // *Periodontol.* 2000. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 26–39.

163. Metal ions from S-PRG filler have the potential to prevent periodontal disease / Y. Iwamatsu-Kobayashi, S. Abe, Y. Fujieda [et al.] // Clin. Exp. Dent. Res. – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. 126–133.

164. Modulating macrophage responses to promote tissue regeneration by changing the formulation of bone extracellular matrix from filler particles to gel bioscaffolds / R. X. Wu, X. T. He, J. H. Zhu [et al.] // Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. – 2019. – Vol. 101. – P. 330–340.

165. Mohsen, R. O. M. A comparative study of the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells versus insulin on mandibular dento-alveolar complex collagen formation and beta-catenin expression in experimentally induced type I diabetes / R. O. M. Mohsen, R. Hassan // Saudi Dent. J. – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 668–677.

166. Morphological changes in periodontal tissue during periodontitis / S. Kvaratskhelia, T. Nemsadze, S. Puturidze [et al.] // Georgian Med. News. – 2021. – № 311. – P. 50–54.

167. Morphological changes of periodontal components under experimental lipopolysaccharide periodontitis combined with hyperthyroidism / V. Shcherba, A. Demkovych, P. Hasiuk [et al.] // Wiad. Lek. – 2022. – Vol. 75, № 8. – P. 1960–1964.

168. Morphometric analysis of collagen and inflammatory cells in periodontal disease / R. Golijanin, B. Kujundžić, Z. Milosavljević [et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2015. – Vol. 72, № 3. – P. 219–224.

169. Multifaceted impacts of periodontal pathogens in disorders of the intestinal barrier / Y. Liu, W. Huang, J. Wang [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 693479.

170. MyD88-mediated innate sensing by oral epithelial cells controls periodontal inflammation / A. E. Delitto, F. Rocha, A. M. Decker [et al.] // Arch. Oral Biol. – 2018. – Vol. 87. – P. 125–130.

171. Nędzi-Góra, M. The effect of Lactobacillus salivarius SGL03 on clinical and microbiological parameters in periodontal patients / M. Nędzi-Góra, M. Wróblewska, R. Górska // Pol. J. Microbiol. – 2020. – Vol. 69, № 4. – P. 441–451.

172. Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study / V. E. Atabay, M. Lutfioğlu, B. Avci [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 51–60.

173. Odontogenesis-related developmental microenvironment facilitates deciduous dental pulp stem cell aggregates to revitalize an avulsed tooth / H. Guo, B. Li, M. Wu [et al.] // *Biomaterials.* – 2021. – Vol. 279. – P. 121223.

174. Organ-specific extracellular matrix directs trans-differentiation of mesenchymal stem cells and formation of salivary gland-like organoids in vivo / O. N. Tran, H. Wang, S. Li [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 306.

175. Pandey, A. Periodontal diseases and its association with disease activity in ankylosing spondylitis/SpA: A systematic review / A. Pandey, R. Rajak, M. Pandey // *Eur. J. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 8, № 3. – P. 168–179.

176. Paquette, D. W. Adjunctive treatment of periodontal disease with self-adhesive hydrogel wound dressing: case series / D. W. Paquette, W. Z. Levine // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. e12–14.

177. Periodontal conditions and tumor necrosis factor- α level in gingival crevicular fluid of scleroderma patients / R. Elimelech, Y. Mayer, Y. Braun-Moscovici [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 549–553.

178. Periodontal injection of lipopolysaccharide promotes arthritis development in mice / A. Scanu, C. Giraudo, F. Galuppini [et al.] // *Inflammation.* – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 1117–1128.

179. Periodontal treatment outcomes during pregnancy and postpartum / C. H. Moreira, P. Weidlich, T. Fiorini [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 1635–1641.

180. Phase IIa clinical trial of complement C3 inhibitor AMY-101 in adults with periodontal inflammation / H. Hasturk, G. Hajishengallis, J. D. Lambris [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2021. – Vol. 131, № 23. – P. e152973.

181. Polymeric scaffolds for dental, oral, and craniofacial regenerative medicine / D. T. Wu, J. G. Munguia-Lopez, Y. W. Cho [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 22. – P. 7043.
182. Polymicrobial periodontal disease triggers a wide radius of effect and unique virome / L. Gao, M. Kang, M. J. Zhang [et al.] // *NPJ Biofilms Microbiomes*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 10.
183. Popelo, Y. V. Periodontal response to cytostatic drugs in children / Y. V. Popelo, P. I. Tkachenko, N. M. Lokhmatova // *Wiad. Lek.* – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 1322–1325.
184. Potential relationship between periodontal diseases and eye diseases / Z. A. Pockpa, X. Struillou, N. T. Coulibaly [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2017. – Vol. 99. – P. 63–66.
185. Pregnancy, parity and periodontal disease / E. L. Morelli, J. M. Broadbent, J. W. Leichter, W. M. Thomson // *Aust. Dent. J.* – 2018. – DOI: 10.1111/adj.12623.
186. Probiotics for periodontal health—current molecular findings / T. Nguyen, H. Brody, A. Radaic, Y. Kapila // *Periodontology 2000*. – 2021. – Vol. 87, № 1. – P. 254–267.
187. Protective effect of iron oxide nanoparticles on periodontal injury in rats by inhibiting collagenase-1 and alkaline phosphatase expression / Y. Wang, Z. Liang, L. Chen [et al.] // *J. Biomed. Nanotechnol.* – 2022. – Vol. 18, № 4. – P. 1131–1137.
188. Rao, A. Role of periodontal pathogens in atherosclerotic plaque development and progression: An overview / A. Rao, B. K. Kumar // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 272–277.
189. Regeneration potential of decellularized periodontal ligament cell sheets combined with 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2 nanoparticles in a rat periodontal defect / Y. Jiang, J. M. Liu, J. P. Huang [et al.] // *Biomed. Mater.* – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. 045008.
190. Renjith, A. Protein and mRNA expression of interleukin-33 in periodontally diseased and healthy individuals and impact of nonsurgical periodontal therapy in

salivary IL-33 levels / A. Renjith, N. S. Rajan, S. N. Shaila // J. Indian Soc. Periodontol. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 45–50.

191. Restoring periodontal tissue homoeostasis prevents cognitive decline by reducing the number of high astrocytes in the hippocampus / Z. Shen, S. Kuang, Y. Zhang [et al.] // Innovation (Camb). – 2023. – Vol. 5, № 1. – P. 100547.

192. Rindone, A. N. 3D-printing composite polycaprolactone-decellularized bone matrix scaffolds for bone tissue engineering applications / A. N. Rindone, E. Nyberg, W. L. Grayson // Methods Mol. Biol. – 2018. – Vol. 1577. – P. 209–226.

193. Roberts, F. A. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis / F. A. Roberts, R. P. Darveau // Periodontology 2000. – 2015. – Vol. 69, № 1. – P. 18–27.

194. Roldán, A. L. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid / A. L. Roldán, J. L. G. Giménez, F. A. Illueca // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0227757.

195. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases / K. R. Warren, T. T. Postolache, M. E. Groer [et al.] // Periodontol. 2000. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 127–138.

196. Role of hyperplasia of gingival lymphatics in periodontal inflammation / P. Papadakou, A. Bletsas, M. A. Yassin [et al.] // J. Dent. Res. – 2017. – Vol. 96, № 4. – P. 467–476.

197. Saving single-rooted teeth with combined endodontic-periodontal lesions / A. Pico-Blanco, P. Castelo-Baz, L. Caneiro-Queija [et al.] // J. Endod. – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 1859–1864.

198. *Scutellaria baicalensis* ameliorates the destruction of periodontal ligament via inhibition of inflammatory cytokine expression / M. H. Kim, H. Lee, Y. Y. Choi [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. – 2018. – Vol. 81, № 2. – P. 141–146.

199. Smoking and periodontal microorganisms / T. Hanioka, M. Morita, T. Yamamoto [et al.] // Jpn Dent. Sci. Rev. – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 88–94.

200. Spatiotemporal monitoring of a periodontal multispecies biofilm model: demonstration of prebiotic treatment responses / J. Ghesquière, K. Simoens, E. Koos [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2023. – Vol. 89, № 10. – P. e0108123.

201. Spontaneous differentiation of periodontal ligament stem cells into myofibroblast during ex vivo expansion / K. Iwasaki, M. Komaki, K. Akazawa [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234, № 11. – P. 20377–20391.

202. Supercritical carbon dioxide decellularized bone matrix seeded with adipose-derived mesenchymal stem cells accelerated bone regeneration / K. F. Liu, R. F. Chen, Y. T. Li [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 1825.

203. Temporal changes of periodontal tissue pathology in a periodontitis animal model / H. Yoon, B. H. Jung, K. Y. Yoo [et al.] // *J. Periodontal. Implant Sci.* – 2023. – Vol. 53, № 4. – P. 248–258.

204. The effect of decellularized tissue engineered constructs on periodontal regeneration / A. Farag, S. M. Hashimi, C. Vaquette [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2018. – Vol. 45, № 5. – P. 586–596.

205. The effect of vanillic acid on ligature-induced periodontal disease in Wistar rats / O. Karatas, H. B. Yuce, M. M. Taskan [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2019. – Vol. 103. – P. 1–7.

206. The efficiency of using enamel matrix derivative in therapeutic approach of periodontal furcation defects of maxillary and mandibular molars / A. S. Dumitriu, A. C. Didilescu, M. C. Giurgiu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2021. – Vol. 62, № 2. – P. 401–409.

207. The modulation of mature dendritic cells from patients with type 1 diabetes using human periodontal ligament stem cells. An in-vitro study / L. Ashour, R. A. Al Habashneh, M. M. Al-Mrahelh [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 1037–1044.

208. The murine oral metatranscriptome reveals microbial and host signatures of periodontal disease / S. Joseph, M. Carda-Diéguez, J. Aduse-Opoku [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2023. – Vol. 102, № 5. – P. 565–573.

209. The oral histopathological and immunological characteristics of a xenogeneic mouse chronic graft-versus-host disease model / Q. Jiang, X. Yong, Z. Liu [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 2022. – Vol. 51, № 4. – P. 369–378.

210. The risk reduction of recurrent periodontal pathogens of local application minocycline HCl 2% gel, used as an adjunct to scaling and root planing for chronic periodontitis treatment / Y. Soeroso, T. Akase, H. Sunarto [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. – 2017. – Vol. 13. – P. 307–314.

211. Titanium nanosurface with a biomimetic physical microenvironment to induce endogenous regeneration of the periodontium / M. Yamada, T. Kimura, N. Nakamura [et al.] // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2022. – Vol. 14, № 24. – P. 27703–27719.

212. To estimate salivary aspartate aminotransferase levels in chronic gingivitis and chronic periodontitis patients prior to and following non-surgical periodontal therapy: A clinico-biochemical study / P. Kudva, N. Saini, H. Kudva, V. Saini // J. Indian Soc. Periodontol. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 53–58.

213. To explore and analyze the safety and clinical efficacy of periocline-assisted periodontal basic therapy on chronic periodontitis / S. Zhang, H. Ye, J. Sun [et al.] // Dis. Markers. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4601259.

214. WITHDRAWN: Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects / I. Needleman, H. V. Worthington, E. Giedrys-Leeper, R. Tucker // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. CD001724.

215. Zengin, A. Z. Evaluation of simulated periodontal defects via various radiographic methods / A. Z. Zengin, P. Sumer, P. Celenk // Clin. Oral Investig. – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 2053–2058.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Карта–опросник		
1.	Кровоточат ли Ваши десны во время чистки зубов или ночью?	Нет-0 Да-1
2.	Замечали ли Вы у себя не приятный запах изо рта ?	Нет-0 Да-1
3.	Можете ли Вы прожевать любую пищу?	Да-0 Нет-1
4.	Отмечали ли Вы болезненные ощущения в области десен (зуд, жжение) ?	Нет-0 Да-1
5.	Замечали ли Вы припухлость в области десен?	Нет-0 Да-1
6.	Вы курите ?	Нет-0 Да-1
7.	У Вас шатаются зубы ?	Нет-0 Да-1
8.	У ваших родственников(родителей) имеются ли заболевания пародонта(десен)?	Нет-0 Да-1
9.	Имеется ли у Вас скученность зубов?	Нет-0 Да-1
10.	Чистите ли Вы зубы 2 раза в день?	Нет-1 Да-0
11.	Используете ли Вы дополнительные средства чистки зубов (нити, ирригатор)?	Нет-1 Да-0
12.	Имеются ли у Вас на зубах отложения (налет, камни) ?	Нет-0 Да-1
13.	Имеются ли у Вас эндокринные заболевания (сахарный диабет)?	Нет-0 Да-1

14.	Проходите ли Вы осмотр врача стоматолога 1 раз в полгода?	Да-0 Нет-1
15.	Имеются ли у Вас заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) ?	Нет-0 Да-1
16.	Преобладает ли в вашем регионе мягкая углеводистая пища (мучное, сладкое)?	Нет-0 Да-1

Информация для пациента

Уважаемый пациент!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Клинико-экспериментальное обоснование применения стволовых клеток на матриксе децеллюляризованной кости для лечения деструктивных изменений в пародонте»

Исследование проводят: аспирант кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета Валеева Гульнара Ахметовна, под руководством д.м.н., профессора Хайбуллиной Расимы Рашитовны.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нем содержится информация о проводимом исследовании. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с организаторами исследования. После того, как Вы ознакомитесь с данной информацией и примите решение участвовать в исследовании, Вам необходимо будет поставить подпись и дату в предоставленной «Форме информированного согласия» на 2-х экземплярах, один экземпляр документов останется у Вас.

Ваше решение относительно участия в этом исследовании является полностью добровольным.

Зачем проводится данное исследование?

Проводимая работа позволит разработать новый метод лечения заболевания пародонта. Основная цель экспериментального исследования заключается в выделении стволовых клеток из пульпы удаленного по показаниям ретенированного зуба пациентов и применение их для лечения заболеваний пародонта.

Что произойдет, если я приму участие в этом исследовании?

До проведения исследования, Вас попросят прочесть и подписать этот Информационный листок, если Вы решите участвовать в исследовании. Чтобы определить, подходите ли Вы для участия, Вам нужно будет пройти анализы. Эти анализы входят в стандартный перечень медицинской помощи. Если какие-либо из этих процедур были выполнены недавно, то, возможно, что повторять их не придется. Решение об этом примет аспирант-исследователь.

Чтобы защитить Вашу персональную информацию, Ваши данные будут обезличены, все исследуемые образцы тканей будут утилизированы.

Ф. И. О. Аспиранта-исследователя Валеева Гульнара Ахметовна. Номер телефона для связи: +7(937)500 60 90

Подписав согласие на участие в исследовании и Информационный листок пациента, Вы даете согласие на использование биоматериала удаленного ретинированного зуба, по показаниям в рамках диссертационной работы.

Форма индивидуальной регистрационной карты лабораторного животного

1. Идентификационный номер лабораторного животного
2. Пол животного
3. Возраст лабораторного животного

Кровоточивость десны	0- Кровоточивость отсутствует 1- Наличие кровоточивости
Наличие экссудата	0-отстствует 1-серозное отделяемое 2-гнойное отделяемое
Патологическая подвижность резцов верхней челюсти	1 – первая степень подвижности; 2 – вторая степень подвижности; 3 – третья степень подвижности;
Отек маргинальной десны	0-отсутствие 1-наличие
Измерение глубины зубодесневых карманов (мм)	До начала лечения ____ мм После лечебных мероприятий__ мм