

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГИМАЛЕТДИНОВА Альбина Махмутовна

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ ПРИ
ПОВЫШЕННОМ СТИРАНИИ**

Специальность 14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Салеева Гульшат Тауфиковна.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Исламов Рустем Робертович.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Повышенное стирание зубов и возможные методики его коррекции.....	15
1.2. Нанотехнология и природа наночастиц, входящих в состав нанокомпозитных пломбировочных материалов.....	20
1.3. Биосовместимость нанокомпозитных пломбировочных материалов.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Этапы исследования.....	30
2.2. Изучение распространённости различных методов лечения повышенного стирания зубов.....	31
2.2.1. Анкетирование врачей-стоматологов.....	31
2.2.2. Анализ данных медицинских карт стоматологического больного	32
2.3. Исследование абразивного износа материалов для прямых и непрямых реставраций при повышенном стирании зубов.....	33
2.3.1. Изучение цифровых окклюзиограмм.....	33
2.3.2. Изучение восковых окклюзиограмм.....	39
2.4. Изучение структуры и элементного состав порошка, образующегося при истирании нанокомпозитного стоматологического материала.....	45
2.4.1. Тёмнопольная микроскопия.....	45
2.4.2. Электронно-микроскопический и микронзондовый рентгеноспектральный анализ.....	46
2.5. Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала в экспериментах <i>in vitro</i>	47
2.5.1. Изучение пролиферативной активности.....	47

2.5.2. МТТ-тест.....	48
2.5.3. Тест с нейтральным красным.....	49
2.6. Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала в экспериментах <i>in vivo</i>	51
2.6.1. Морфологическое исследование.....	53
2.6.2. Иммуногистохимический метод.....	54
2.6.3. Морфометрический анализ.....	56
2.7. Статистический анализ.....	56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ И НЕПРЯМЫХ РЕСТАВРАЦИЙ И РАЗЛИЧНЫХ РЕСТАВРАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ПОВЫШЕННОМ СТИРАНИИ ЗУБОВ.....	60
3.1. Анкетирование врачей-стоматологов	60
3.2. Анализ медицинских карт стоматологического больного пациентов, получивших лечение по поводу повышенного стирания и кариозных поражений жевательных поверхностей зубов.....	63
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ АБРАЗИВНОГО ИЗНОСА МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПРЯМЫХ И НЕПРЯМЫХ РЕСТАВРАЦИЙ ПРИ ПОВЫШЕННОМ СТИРАНИИ ЗУБОВ И ИССЛЕДОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО И РАЗМЕРНОГО СОСТАВА ПОРОШКА, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ ПРИ ИСТИРАНИИ НАНОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА.....	67
4.1. Изучение изменения площади окклюзионных контактов реставраций на цифровых окклюзиограммах, выполненных с помощью аппарата T-Scan III.....	67
4.2. Изучение изменения площади окклюзионных контактов реставраций на восковых окклюзиограммах, изготовленных при	

иммитации жевания на «Стенде жевательных движений».....	68
4.3. Изучение физических характеристик частиц, образующихся при экспериментальном истирании нанокompозитного материала при помощи тёмнопольной микроскопии.....	69
4.4. Изучение химического состава порошка, образующихся при экспериментальном истирании нанокompозитного материала, и размера входящих в его состав частиц.....	70
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИСТИРАНИИ НАНОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА.....	79
5.1. Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала на культуре клеток карциномы лёгкого человека A549.....	79
5.2. Изучение влияния частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала на слизистую оболочку десны крысы.....	82
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	93
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	131
Приложение 1 – Анкета для врачей-стоматологов по вопросам лечения повышенного стирания зубов.....	136
Приложение 2 – Патент на изобретение «Стенд жевательных движений».....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Повышенное стирание зубов – полиэтиологическое заболевание, распространённость которого варьирует в очень широких пределах от 1 до 50 %. [11, 37, 49, 52, 55, 114, 116, 163, 190].

Повышенное стирание зубов сопровождается рядом морфологических, эстетических и функциональных нарушений, вызванных прогрессирующей убылью твёрдых тканей зуба [83]. Нарушение окклюзии является основным симптомом повышенного стирания зубов, его клиническая картина весьма многообразна [22, 36, 38, 45, 52, 210].

В современной литературе описано множество подходов к коррекции повышенного стирания твёрдых тканей зубов, которые усложняются по мере прогрессирования патологического процесса [17, 52, 96]. Основными методами восстановления утраченных твёрдых тканей зубов являются прямые и непрямые реставрации. Выбор между прямой и непрямой реставрациями является клинически сложным процессом принятия решений, при котором основным (определяющим) фактором является «количество оставшихся тканей» [119].

Безусловно, важнейшими критериями качества лечения любых патологий твёрдых тканей зубов являются долговечность и эстетичность выполненных работ. Учитывая, что основной причиной повышенного стирания зубов является увеличенная окклюзионная нагрузка, одним из свойств реставрационных материалов, обеспечивающих долговечность результатов лечения, является устойчивость к абразивному износу. Производители стоматологических материалов, как и врачи-стоматологи, всегда стремятся к повышению качества стоматологического лечения, совершенствуя методы и технологии в оказании стоматологической помощи пациентам.

Современным достижением стоматологических фирм стало создание нанокompозитных пломбировочных материалов. Их отличительной чертой является то, что наполнитель представлен частицами диоксида кремния и оксида

циркония в наноразмерном диапазоне, объединёнными в кластеры. Последнее позволяет добиться высокой прочности, как у макронаполненных композиционных пломбировочных материалов, и эстетики, как у микронаполненных композиционных пломбировочных материалов. Безусловно, эти пломбировочные материалы действительно обладают большей прочностью по сравнению с другими пломбировочными материалами [131,146]. Но тем не менее любой пломбировочный материал, в том числе и нанокомпозитный, подвергается абразивному износу, особенно когда он располагается на жевательной поверхности зубов. Об этом свидетельствуют результаты исследований, проведенных Ю.В. Мандра и соавт. [51]. При истирании нанокомпозитного материала выделяются свободные мелкие частицы (в том числе и наночастицы), не влияя при этом значительно на качество поверхности, что является причиной хорошей полируемости и длительного сохранения блеска этих материалов. Эти наночастицы могут находиться в организме человека в свободном виде и взаимодействовать с окружающими тканями.

Физико-химические свойства наночастиц являются уникальными по сравнению с частицами микроразмера [135, 150, 151], что вызывает возникновение биологических эффектов в клетках, тканях и организме в целом, отличающихся от действий микроразмерных частиц [149, 179, 200]. Однако не следует забывать, что уникальность наноразмерных частиц может способствовать возникновению не только положительных свойств материалов, но и создавать угрозу здоровью человека и экологии [156, 165, 167, 169].

Таким образом, высокая распространённость повышенного стирания твёрдых тканей зубов заставляет производителей постоянно совершенствовать технологии и материалы для реставраций разрушенных зубов, улучшая их качественные характеристики. Безусловно, реставрационные стоматологические материалы, применяемые в клинике, сертифицированы и рекомендованы производителями для пломбирования полостей всех классов, но остаётся открытым вопрос, касающийся возможного негативного действия наночастиц композитных материалов при тотальных реставрациях жевательных поверхностей

и повышенном стирании зубов, где их абразивный износ происходит быстрее и возможно накопление наночастиц в окружающих тканях.

В связи с вышесказанным, при выполнении объёмных (тотальных) реставраций, проводимых пациентам с повышенным стиранием твёрдых тканей зубов, с использованием нанокомпозитных пломбировочных материалов необходимы дополнительные фундаментальные исследования природы наночастиц, входящих в состав современных нанокомпозитных пломбировочных материалов, их биосовместимости и биобезопасности, по результатам которых может возникнуть необходимость коррекции показаний к применению нанокомпозитных пломбировочных материалов при проведении прямых реставраций у пациентов с повышенным стиранием твёрдых тканей зубов. До сих пор в доступных литературных источниках не было подобных исследований, что и стало причиной изучения этой проблемы в данной работе.

Степень разработанности темы. Большое количество публикаций в современной литературе посвящены изучению цитотоксичности наночастиц диоксида кремния [206]. Многочисленные исследования доказывают цитотоксическое действие наночастиц диоксида кремния при их вдыхании на производстве [111, 195, 212]. С. Guo et al. (2016) доказали способность наночастиц кремнезёма вызывать повреждения сосудистого эндотелия [115]. L. Chen et al. (2018) обобщили результаты исследований о влиянии наночастиц кремнезёма на иммунную систему [201]. Однако до сих пор нет работ, позволяющих оценить биологическую безопасность наночастиц диоксида кремния, образующихся при истирании нанокомпозитного материала.

Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени нет консенсуса в вопросе, какая реставрация зубов – прямая или непрямая – является наиболее предпочтительной и долговечной [3, 27, 50, 87, 98, 139]. В современной литературе приведено много результатов клинико-экспериментальных исследований в этой области. Например, прямые реставрации из композитных пломбировочных материалов имеют ряд очевидных преимуществ, они доказали свою прочность и эстетичность [30, 76, 77, 140, 141, 142, 168, 173, 186], но при

проведении исследований не всегда учитывается возможность повышенной нагрузки на материал, которая возникает у пациентов с повышенным стиранием зубов, и не определены чёткие критерии выбора материала при лечении пациентов с данной патологией.

Цель исследования: повышение эффективности лечения пациентов с повышенным стиранием зубов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ применения прямых и непрямых реставраций для восстановления дефектов твёрдых тканей жевательной поверхности зубов.
2. Изучить изменение площади окклюзионных контактов материалов, используемых для лечения повышенного стирания зубов.
3. Экспериментально определить химический состав и наличие наночастиц в порошке, образующемся при истирании композитного стоматологического материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate.
4. Изучить цитотоксичность частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала (на примере 3M™ESPE™Filtek™Ultimate), на культуре клеток карциномы лёгкого человека A549.
5. Установить влияние частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала (на примере 3M™ESPE™Filtek™Ultimate), на слизистую оболочку десны крысы.

Научная новизна. Впервые изучена степень абразивного износа различных реставрационных материалов у пациентов с повышенным стиранием зубов, определяя изменение площади окклюзионных контактов зубов в динамике с использованием цифровых окклюзиограмм.

Разработан и запатентован аппарат для имитации жевательных движений «Стенд жевательных движений» (патент на изобретение №158862, МПК G09B23/28; A61C11/00, 2015 апрель 07) [72] для определения степени истирания стоматологических реставрационных материалов в эксперименте посредством

определения изменения площади окклюзионных контактов зубов при жевательной нагрузке с использованием восковых окклюзиограмм.

Впервые был получен порошок, образующийся при экспериментальном истирании нанокompозитного стоматологического материала (на примере 3M™ESPE™Filtek™Ultimate), доказано наличие в его составе наноразмерных частиц при помощи электронно-микроскопического исследования.

Впервые была изучена цитотоксичность частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала в экспериментах *in vitro* при помощи стандартных методик: МТТ-теста и теста с нейтральным красным. В качестве клеток-мишеней использовались клетки карциномы лёгкого человека А549, так как они обладают высокой чувствительностью к качеству компонентов питательной среды и обычно используются для тестирования её биологических свойств, в частности цитотоксичности.

На основании проведённых морфологического, иммуногистохимического и морфометрического исследований доказано цитотоксическое действие наночастиц, образующихся при экспериментальном истирании нанокompозитного материала, на слизистую оболочку десны крыс.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенные методики определения изменения площади окклюзионных контактов при помощи цифровых и восковых окклюзиограмм позволяют определить прочность реставрационных стоматологических материалов, их устойчивость к абразивному истиранию. Использование «Стенда жевательных движений» (патент на изобретение №158862, МПК G09B23/28; А61С11/00, 2015 апрель 07) исключает влияние на результаты исследования таких факторов, как тонус жевательной мускулатуры, частота и характер употребляемой пищи, особенности окклюзионных взаимоотношений зубов.

Полученные данные относительно устойчивости различных материалов, используемых для прямых и непрямых реставраций зубов, к абразивному истиранию способствуют повышению эффективности лечения повышенного

стирания зубов за счёт выбора материалов, обеспечивающих более долговечный и стабильный результат.

Методы, предложенные для изучения возможного цитотоксического действия продуктов истирания реставрационных материалов на ткани в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, позволяют оценить степень влияния материалов на окружающие ткани и сделать вывод о биологической безопасности материалов.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы были использованы следующие методы: клинические, параклинические, лабораторные, морфологические, статистические. Запланированный дизайн исследования, его соблюдение и полученные результаты стали методологической основой данной работы. Работа базируется на принципах доказательной медицины. Объём исследуемого материала наиболее полно отражает полученные статистически значимые результаты. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №1 от 24.01.2017).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При лечении повышенного стирания зубов композитным материалом происходит истирание реставраций с увеличением площади окклюзионных контактов зубов, а при лечении керамическими конструкциями – площадь окклюзионных контактов зубов сохраняется.

2. Частицы, образующиеся при истирании композитного материала (на примере 3M™ESPE™Filtek™Ultimate), обладают цитотоксическим действием *in vitro* и *in vivo* в эксперименте.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается комплексным подходом к решению поставленных задач, использованием современных методов и современного исследовательского оборудования, достаточным объемом клинических исследований и статистическим анализом полученных данных.

Результаты исследования прошли широкое обсуждение и получили положительную оценку стоматологической общественности на Всероссийской межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы применения 3D-технологий в современной стоматологической практике» (г. Казань, 2015); на Республиканской конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Уфа, 2015); на Межвузовской научно-практической конференции «3D-технологии в стоматологии: актуальные вопросы и перспективы» (г. Казань, 2015); на VIII Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств» (г. Белгород, 2015); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эстетическая стоматология» (г. Казань, 2015); на I Научно-практической конференции молодых учёных «Современные технологии в стоматологии» (г. Грозный, 2015); на Международной научно-практической конференции «Тенденции инновационных процессов в науке» (г. Москва, 2015); на XIX Всероссийском форуме с международным участием «Стоматология XXI века» (г. Самара, 2016); на Международной научно-практической конференции «Современная эстетическая стоматология» (г. Казань, 2016); на II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 2016); на V Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы современной науки» (г. Санкт-Петербург, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (г. Казань, 2017); на Всероссийской научно-практической конференции «Современная эстетическая стоматология» (г. Казань, 2017); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы 3D-визуализации и цифровых технологий в стоматологической практике» (г. Казань, 2017); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии. Анестезия и неотложные состояния в стоматологии» (г. Казань, 2018); на V Международной научно-практической конференции «Наноматериалы и живые системы» (NLS-

2018) (г. Казань, 2018); на I Евразийском конгрессе «Челюстно-лицевая хирургия и стоматология XXI века» (г. Казань, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции «Цифровые технологии в стоматологии» (г. Казань, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Казань, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции «Эстетическая стоматология» (г. Казань, 2019).

Апробация диссертации проведена 14 ноября 2019 года на совместном заседании кафедр ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии и научно-проблемной комиссии «Стоматология» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 14.11.2019).

Личное участие автора. Автором сформулированы цель исследования, задачи, положения, выносимые на защиту, самостоятельно проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме. Проведено анкетирование 248 врачей и изучено 130 медицинских карт стоматологического больного. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Обследовано 23 пациента с диагнозом «повышенное стирание зубов» (МКБ-10, код K03.0), из которых 12 пациентам изготовлены не прямые реставрации из литий-дисиликатной керамики, а также обследовано 10 пациентов контрольной группы. Каждому пациенту было выполнено по 3 цифровые окклюзиографии на сроках 1 и 24 месяца после окончания лечения. Были изготовлены реставрации прямым и непрямым методом на модели верхней челюсти «Стенда жевательных движений» и сделаны восковые окклюзиограммы после имитации жевательной нагрузки. Выполнен подсчёт площади окклюзионных контактов по полученным цифровым и восковым окклюзиограммам.

Получен и собран порошок, образующийся при истирании нанокompозитного материала. Проведена экспериментальная часть исследований на лабораторных крысах. Автор принимала участие в статистической обработке полученных данных и в подготовке научных статей. На основании полученных результатов сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы сформулированы в виде рекомендаций и предложены для использования при проведении научных исследований, а также в учебном процессе на кафедрах ортопедической и терапевтической стоматологии, общей патологии, медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, в институте стоматологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами и врачами-стоматологами на курсах повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов в рамках ДМО и циклах системы непрерывного медицинского образования.

Результаты работы внедрены и используются в лечебной работе практикующими врачами-стоматологами:

- в Стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России;
- в ООО «Стоматологическая поликлиника №5» города Казани;
- в ООО «Стоматологическая поликлиника №9 Азино» города Казани;
- в ООО «Стоматологическая поликлиника «Рокада-Мед» города Казани;
- в ООО «Зубная лечебница» города Казани;
- в ООО "Дантист" города Нижнекамска;
- в ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» города Набережные Челны.

Список изданных научных работ по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 1 статья, входящая в международную базу Scopus, патент РФ на изобретение №158862 «Стенд жевательных движений».

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 212 источников, из них 109 отечественных и 103 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 4 таблицами и 45 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Повышенное стирание зубов и возможные методики его коррекции

Повышенное стирание зубов – это заболевание, носящее полиэтиологический характер. Оно относится к категории «Другие болезни твёрдых тканей зубов» (МКБ-10, K03). В Международной классификации болезней его определили как отдельную нозологическую форму (МКБ-10 K03.0). Симптомы повышенного стирания зубов широко распространены и варьируют в очень широких пределах от 1 до 50 % [11, 37, 49, 52, 55, 114, 116, 163, 190].

При этом в российской литературе в прошлом веке очень часто использовалось понятие «патологическая стираемость», которое трактовалось как сложный комплекс изменений, возникающий при функциональной неполноценности твёрдых тканей зубов [1,13]. В иностранных источниках такая нозология фигурирует как «excessive attrition» («повышенное» или «чрезмерное стирание»), которая трактуется как убыль твёрдых тканей зубов на жевательной поверхности, обусловленная окклюзионными контактами [37]. Стирание твёрдых тканей зубов чаще всего определяется тремя различными характеристиками: «Attrition» (потертость), «Abrasion» (сошлифовывание) и «Erosion» (эрозия) [46].

Понятие «повышенное стирание зубов» соединяет разные состояния зубочелюстной системы с неизвестной первопричиной, но с одинаковым патолого-анатомическим признаком, а именно: целая или частичная быстрая потеря твёрдых тканей зубов [67], зависящая от реактивности организма, вида прикуса [124], величины и топографии дефектов зубных рядов, степени выраженности патологического процесса [159] и возраста пациента [109].

По мнению многих авторов, повышенное стирание зубов – это полиэтиологический процесс, не характерный для биологического возраста

пациента [46] и имеющий различные факторы риска развития патологии как эндогенной, так и экзогенной природы.

Ряд признаков относится к эндогенным факторам. Ими являются дефекты эмали и дентина, появившиеся вследствие наследственных заболеваний; нарушенный обмен веществ; неправильное функционирование желёз внутренней секреции; некоторые болезни нервной системы, желудочно-кишечного тракта; система питания [89]. К причинам, имеющим экзогенную природу относятся: отклонения развития зубочелюстной системы (неправильный прикус или расположение зубов); недостаток количества зубов и появляющееся вследствие этого усиленное жевательное давление на оставшиеся антагонизирующие зубы; некачественное протезирование; вредные привычки (курение трубки, щёлканье семечек, откусывание нитки); профессиональные привычки и использование вредных веществ в работе [19, 24, 89].

Таким образом, при повышенном стирании зубов определяется прогрессирующая убыль твёрдых тканей зуба, сопровождающаяся комплексом морфологических, эстетических и функциональных нарушений [83]. Выявляются образование фасеток стирания, изменение анатомической формы зубов, что вызывает нарушение эстетики [61, 62] с изменением как на уровне макроструктур зуба, так и на уровне его микроструктур [13, 16, 159].

Нарушение окклюзии является основным симптомом повышенного стирания зубов, его клиническая картина весьма многообразна [22, 36, 38, 45, 52, 210], одним из наиболее серьёзных последствий заболевания является снижение высоты нижней трети лица.

В современной литературе описано множество методов коррекции повышенного стирания зубов, которые усложняются по мере прогрессирования патологического процесса [17, 52, 96]. В литературе ещё прошлого века были описаны комплексные, многоэтапные и дорогостоящие методики ортопедического лечения [28, 47, 73, 97, 152]. С развитием адгезионных технологий с этой же целью стали широко использоваться цельнокерамические реставрации [152]. Были разработаны новые керамические материалы с

улучшенными прочностными свойствами, высоким эстетическим эффектом. Таким образом, появилась возможность применять так называемое «зубосохраняющее препарирование» [21, 22, 66, 110, 174].

Производители стоматологических материалов, как и врачи-стоматологи, всегда стремятся к повышению качества стоматологического лечения, совершенствуя методы и технологии в оказании стоматологической помощи пациентам, в том числе и с обсуждаемой патологией. Безусловно, важнейшими критериями качества лечения любых патологий твёрдых тканей зубов являются долговечность и эстетичность выполненных работ, чего успешно добиваются стоматологи-терапевты при использовании современных композитных пломбировочных материалов, в том числе и для прямой реставрации зубов при повышенном стирании зубов.

Выбор между прямой и непрямой реставрациями является клинически сложным процессом принятия решений, при котором основным (определяющим) фактором является «количество оставшихся тканей» [119]. Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени нет консенсуса в вопросе, какая композиционная реставрация зубов – прямая или непрямая – является наиболее предпочтительной и долговечной [3, 27, 50, 87, 98, 139].

В современной литературе приведено много результатов клинико-экспериментальных исследований в этой области. Например, прямые реставрации из композитных пломбировочных материалов имеют ряд очевидных преимуществ, они доказали свою прочность и эстетичность [30, 41, 76, 77, 140, 141, 142, 168, 173, 186].

При этом главными структурными составляющими всех композитных материалов являются органическая полимерная матрица в виде метакрилатов (Bis-GMA, UDMA, TEGMA, HEMA и др.), неорганический внутренний наполнитель (плавленый и кристаллический кварц, алюмосиликатное и борсиликатное стекло, алмазная пыль и др.) и силаны, объединяющие эти два составляющих. Композиционные материалы также состоят из разных добавок – инициаторов, ингибиторов, стабилизаторов и т.д. [42].

Универсальной классификации композитных материалов не существует, но в зависимости от размеров наполнителя (дисперсность наполнителя или размер частиц наполнителя) различают макронаполненные композиты, микронаполненные композиты (размер частиц 0,04 – 0,4 мкм) и гибридные композиты. Макронаполненные композиты, в свою очередь, принято разделять на обычные композиты (размер частиц 8 – 12 мкм) и мелконаполненные (размер частиц 1 – 5 мкм). А гибридные композиты (размер частиц от 1 – 2 мкм до 0,04 мкм), имеют подкласс микрогибридные (размер частиц 0,4 – 1 мкм; 0,04 мкм) [175].

Формирование концепции адгезивной подготовки тканей зуба перед пломбированием и совершенствование свойств самих композиционных пломбировочных материалов позволили максимально сохранять здоровые ткани зубов, повысить эстетичность, долговечность и функциональность реставраций [15, 116].

Свойства композиционных пломбировочных материалов зависят от многих факторов, в том числе наполненности и размера частиц наполнителя [4, 77, 78, 90, 91, 93, 104]. При этом более крупные частицы способны придать материалу прочность и износостойкость, но снижают их эстетические характеристики в связи с трудностью при проведении этапов полировки. Мелкие частицы, наоборот, позволяют создавать и сохранять длительное время на поверхности материала естественный для зубов блеск, но при этом быстро истираются.

Композитные пломбировочные материалы следует выбирать, основываясь на их прочности, локализации дефекта, степени деформации поверхности, и при большой площади разрушения твёрдой поверхности зуба использовать универсальные микрогибриды и ормомеры, обладающие высокой степенью устойчивости к жевательной нагрузке [48]. Наиболее значимым недостатком композиционных пломбировочных составов, зависящим от органической матрицы, является полимеризационная усадка, приводящая к достаточно серьёзным осложнениям, а именно: изменению цвета и нарушению краевого прилегания реставрации [77].

Одним из последних достижений в современной стоматологии стало создание нанокompозитных пломбировочных материалов. Их особенностью является то, что в качестве наполняющего вещества используют состав из наноразмерных частиц диоксида кремния, объединённых в кластеры. Это даёт возможность добиться высокого уровня прочности, как у макронаполненных композиционных пломбировочных материалов, и эстетики, как у микронаполненных композиционных пломбировочных материалов. Безусловно, эти составы действительно обладают более высокой прочностью в сравнении с другими пломбировочными материалами [131, 148, 172].

Различают «истинные» нанокompозиты и наногибридные композиты. «Истинными» нанокompозитами называют композиты, полностью состоящие только из наномеров и нанокластеров в качестве наполнителя. Особенностью наногибридных композитов является то, что в их составе наномеры присутствуют вперемешку с обычным наполнителем. Представителями «истинных» нанокompозитов являются Filtek™Supreme и Filtek™Ultimate 3M ESPE [40].

При этом Filtek™Ultimate 3M ESPE является универсальным материалом, используемым для устранения дефектов коронковой части зуба, обладает физическими свойствами, характерными для естественных тканей зубов, и удовлетворяет всем эстетическим и функциональным требованиям как врача, так и пациента [39, 70].

Но тем не менее любой пломбировочный материал, в том числе и нанокompозитный, подвергается абразивному износу, особенно когда располагается на жевательной поверхности зубов. Об этом свидетельствуют результаты исследований, проведенных Ю.В. Мандра с соавт. [51]. При истирании нанокompозитного материала выделяются свободные мелкие частицы (в том числе и наночастицы), не влияя при этом значительно на качество поверхности, что является причиной хорошей полируемости и длительного сохранения блеска этих материалов.

Вышесказанное имеет большое значение при выполнении таких реставраций у пациентов с повышенным стиранием зубов, так как выполнение

самой реставрации не способно повлиять на факторы, способствующие возникновению и развитию самой патологии.

Таким образом, высокая распространённость повышенного стирания зубов заставляет производителей постоянно совершенствовать технологии и материалы для реставраций разрушенных зубов, улучшая их качественные характеристики. Безусловно, все материалы, используемые в практике, имеют соответствующие сертификаты и допущены для применения в клинике, однако возникают сомнения в целесообразности восстановления нанокомпозитными пломбировочными материалами жевательных поверхностей зубов, особенно в случаях их повышенного стирания, поскольку износ материалов происходит быстрее и возможно накопление наночастиц в окружающих тканях.

В итоге, при выполнении объёмных (тотальных) реставраций, проводимых пациентам, обладающих повышенным стиранием зубов при использовании нанокомпозитных пломбировочных материалов, необходимы дополнительное фундаментальное изучение природы наночастиц, входящих в состав многих нанокомпозитных пломбировочных материалов, их биосовместимости и биобезопасности.

1.2. Нанотехнология и природа наночастиц, входящих в состав нанокомпозитных пломбировочных материалов

Нанотехнология – одно из самых перспективных направлений в развитии современной науки, техники и технологии. Затруднительно выделить отрасль промышленности, в которой полученные данные о достижениях нанотехнологий не увеличило бы эффективность производства. Для каждого эксперта главное – это создание систем, материалов, устройств, продуктов на наноразмерном уровне [106].

Этимологически слово «нанотехнология» состоит из трех частей: «нано»-«техно»-«логия». «Нано» (в переводе с греч. *νᾶνο* – карлик) – приставка, образующая наименование дольных единиц, по размеру равных одной

миллиардной части исходной единицы [108]. «Техно» в переводе с греч. *isxvt* – искусство, ремесло. В современном понимании слово «техника» используется как технический объект, как технологический процесс или как способ деятельности [108]. «Логия» (в переводе с греч. *λογοζ* – учение) – часть сложных слов, означающая науку, знание, учение [108].

Соответственно, нанотехнология, с одной стороны, рассматривается как смежная область науки, изучающая закономерности физико-химических процессов в пространственных областях нанометровых размеров с целью управления отдельными атомами, молекулами, молекулярными системами при создании новых молекул, наноструктур, наноустройств и материалов со специальными физическими, химическими и биологическими свойствами [26]. С другой стороны, рассматривается как технология, направленная на создание и эффективное практическое использование нанообъектов и наносистем с заданными свойствами и характеристиками [26].

По мнению Ю. Новикова и соавт. (2007), нанотехнология подразумевает под собой истину и управление действиями в минимальном масштабе, но это не исключает наличие объектов размером менее 100 нанометров в едином или более измерениях, когда размерный эффект приводит к возможностям новых применений. Использование свойств объектов и материалов в нанометровом диапазоне, отличающихся от свойств свободных атомов или молекул, также как от объёмных свойств состоящего из них вещества, необходимо для создания более совершенных материалов, приборов, систем, реализующих эти новые свойства [64].

Быстрое развитие нанотехнологии в научном, техническом и прикладном мире решает ряд экономических и социальных задач, и подразумевает необходимость системного подхода как в организации научных исследований в этой области, так и в использовании результатов в различных сферах жизни общества [64]. Современное состояние нанотехнологии включает фундаментальные физико-химические и биологические исследования в области

синтеза и свойств нанообъектов, разработку на этой основе наноматериалов и наноустройств и их применения в различных областях науки и техники [95].

В соответствии с международной классификацией к наноструктурам относят объекты, имеющие размер не больше 100 нм. Нанометр (нм) – одна миллиардная (10^{-9}) метра [79]. Наноструктуры подчиняются квантовым закономерностям, поэтому их сложно использовать, но при этом они открывают совсем новые технические перспективы. Наноматериалы, т.е. материалы, содержащие наноструктуры, также отличаются нетривиальными свойствами [79].

Нанообъекты характеризуются физическими и химическими свойствами, отличающимися от свойств макроскопических тел. Количество поверхностных атомов становится тем больше, чем меньше размеры частиц. Для наночастиц почти все атомы «поверхностные», поэтому их химическая активность очень высока [79].

Несмотря на общее название наночастицы могут сильно отличаться по форме, размерам и структуре. Такие маленькие размеры частиц способствуют значительному изменению механических, оптических, термических и других физико-химических свойств материалов, и даже возникновению абсолютно новых уникальных качеств [135, 150, 151]. Благодаря таким новым свойствам наноматериалы находят широкое применение во многих отраслях, таких как строительство, электроника, сельское хозяйство, авиационное и космическое строение и т.д.

Всё вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что уже в ближайшее время благодаря использованию нанотехнологий стоит ожидать больших достижений в науке и технике. Прежде всего это будет существенное увеличение мощности компьютеров, воспроизведение органов человека, персональный график доставки необходимых лекарств, создание новых материалов, обладающих ранее неизвестными свойствами, новые способы транслирования информации, производство устройств минимальных масштабов и др. За недавнее время были достигнуты новые результаты деятельности науки в области исследований атомарного и молекулярного строения веществ, физики и химии

внешних явлений, взаимодействия частиц разной природы и др. Все это создаёт фундамент быстро развивающегося научного направления – нанонауки.

При этом достижения нанонауки в области теории и экспериментальные данные становятся фундаментом для разработки и совершенствования нанотехнологий, т.е. управляемых процессов формирования новых продуктов, материалов и изделий с нанометровыми размерами и с заранее запрограммированными свойствами [106].

Нанотехнологии нашли широкое применение в области строительного материаловедения, где, по мнению Е.В. Королёва (2017), ключевым моментом является достижение наибольшего положительного эффекта при наименьших затратах ресурсов (под эффектом подразумевается качество материала) [43, 44]. Расходом ресурса является структурообразование материала, т.е. концентрация модификатора и/или технологическое воздействие, которое приводит к достижению требуемого и/или максимального качества материала [44].

Одним из главных направлений в области строительства стало создание сверхпрочного и сверхдолговечного бетона, что, по данным А.Б. Тринкера (2018), позволило добиться снижения потребления цемента от 8 до 15%, повышения удобной укладываемости бетонной смеси – применения литевой технологии (снижения трудозатрат и электроэнергии), повышения срока службы, долговечности строительных сооружений и конструкций, сокращения срока ТВО и расходов на обогрев бетона, утилизации – использования многотоннажных отходов индустрии [99].

Нефтегазовая отрасль также не является исключением. За последнее десятилетие всё чаще появлялись материалы, в которых освещались вопросы использования нанотехнологии в нефтегазовой индустрии. В этой отрасли нанотехнология только начинает свой путь. Её достижения в сфере сверхпрочных и износостойчивых сплавов и композиционных материалов уже начали активно применяться во время изготовления более совершенного оборудования для бурения, проводятся эксперименты по улучшению промывочных и вязкоупругих жидкостей. Ведутся дискуссии насчёт специфических задач разведки и

разработки нефтегазовых месторождений, решение которых может быть возможным, основываясь на методах нанотехнологии. К таким задачам относятся увеличение эффективности бурения, отслеживание и управление разработкой месторождений нефти и газа, геофизические исследования [123, 153, 161, 177, 193].

Не стала исключением и медицина, где наночастицы широко применяются как носители лекарств, создавая возможность прицельной доставки лекарственного средства к необходимому органу или патологическому процессу и дозированного его высвобождения, а следовательно, уменьшается токсичность и вероятность возникновения побочных эффектов [122, 155, 171, 191, 208]. Такие возможности в корне меняют подходы к диагностике и лечению различных заболеваний, в том числе и онкологических [170, 180], создавая предпосылки для перспективнейшего направления развития – наномедицины.

Как указывалось выше, учитывая большой скачок в развитии и усовершенствовании нанотехнологий, сфера их распространения в медицине неизменно растёт. Не стало исключением и такое направление медицинской деятельности, как стоматология [102]. Одним из самых последних достижений производителей стоматологических материалов стало создание нанокомпозитных пломбировочных материалов для прямых реставраций зубов.

Особенностью нанокомпозитных пломбировочных материалов, речь о которых шла в подглаве 1.1., является то, что в качестве наполнителя присутствуют частицы наноразмеров. К примеру, в инструкции основной особенностью нанокомпозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate является представленность наполнителя в нескольких комбинациях:

- неагломерированный/неагрегированный кремниевый наполнитель (размером 20 нм);
- неагломерированный/неагрегированный циркониевый наполнитель (размером 4 – 11 нм);

– дисперсный циркониевый/кремниевый кластерный наполнитель (состав – частицы кремния размером 20 нм и частицы циркония размером 4 – 11 нм).

Размер частиц кластера составляет 0,6 – 10 мкм. Кластеры в составе такого материала работают как макрочастицы, делая его устойчивым к истиранию [25]. Это доказывают исследования, проведённые А.В. Paula et al. [125].

Наночастицы в составе нанокompозитных пломбировочных материалов обладают уникальными физико-химическими свойствами по сравнению с микроразмерными частицами, они биологически воздействуют на клетки, ткани и организм в целом, что отличается от действия микроразмерных частиц [149, 179, 200]. Однако не следует забывать, что уникальность наноразмерных частиц по сравнению с микроразмерными может способствовать возникновению не только положительных свойств материалов, но и создавать угрозу здоровью человека и экологии [120, 156, 165, 167, 169].

Особенные свойства наночастиц усиливают их биологическую активность и, как следствие, создают угрозу безопасности живым организмам и окружающей среде. Потому, внедряя нанотехнологии в медицинскую деятельность, необходимо разумно оценивать возможные риски, сопоставляя их с неоспоримыми достоинствами. А так как нанокompозитный пломбировочный материал, располагаясь на жевательной поверхности зубов, подвергается большей нагрузке, абразивному износу и при его деформации исчезают мелкие частицы материала (в том числе и наночастицы), при этом не изменяется качество поверхности материала для реставрации, то его свободные наночастицы могут находиться в организме человека в свободном виде и взаимодействовать с окружающими тканями.

1.3. Биосовместимость нанокompозитных пломбировочных материалов

Термин «биосовместимость» стали использовать в 1960-х годах, при этом речь чаще всего шла о биоинертном материале. Обсуждалась инертность по отношению к окружающим тканям, не оказывающая никакого вредного

воздействия на них и никак с ними не взаимодействующая [82]. В настоящее время считают, что биосовместимость – это способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального эффекта.

В современных учениях биосовместимость является характеристикой всей системы, адекватно прогнозирующей будущее функционирование, которое определяют в равной степени все входящие в её совокупность составляющие (организм реципиента, материал, клетки). При этом материал также влияет на биосовместимость, а условия, в которые он попадает в организме, также могут влиять на успешность и полноту выполнения изделием желаемой функции. В связи с этим большое значение имеет предварительное тестирование цитотоксичности используемых материалов, а также оценка их влияния на функциональную активность различных типов клеток [75].

Главные способы определения цитотоксичности описаны в конце двадцатого века [118, 128, 187]. Американское общество по испытанию материалов (American Society for Testing and Materials — ASTM) [162] и Международная организация по стандартизации (International Standards Organization — ISO) [137] опубликовали стандарты использования.

На сегодняшний день существует достаточное количество методов оценки влияния биоматериалов на жизнеспособность, адгезию и миграцию клеток, а также индукцию окислительного стресса и воспаления как *in vitro*, так и *in vivo* [164, 207]. Подбор разных методов тестирования биосовместимости, учитывая конкретные задачи, зависит от вида исследуемого биологического материала, его физических, химических и механических характеристик, а также приложения в биологии или медицине [75].

Однако в качестве одной из первоочередных задач современности рассматривается изучение потенциальных рисков использования современных материалов, с разработкой тестов, позволяющих определять биологические

эффекты веществ и материалов различной степени дисперсности, в том числе наноразмерного диапазона [29].

В стоматологии традиционно термин «биосовместимость» использовался в контексте имплантируемых устройств. Основным требованием к изучаемым материалам была безопасность, которая достигалась через их химическую и биологическую инертность [5, 6, 7, 8, 9, 10, 28, 33, 34, 59, 60, 65, 68, 69, 86, 101, 107].

Биосовместимость любого пломбировочного материала – это отсутствие раздражения пульпы, пародонта и слизистой оболочки рта в ближайшие и отдалённые сроки, на это влияет и качество изготовленного материала, и условия, сроки хранения, а также правильно ли проводят полимеризацию в клинике. Кроме того, биосовместимость пломбировочных материалов напрямую связана с качеством оказания стоматологической помощи [23,129].

На сегодняшний день разработаны различные подходы к выбору наиболее безопасных пломбировочных материалов и критерии их соответствия. Биологические свойства композиционных пломбировочных материалов определяются, прежде всего тем, в каком количестве присутствует остаточный мономер. Его предельный уровень регламентируется стандартом ISO [160]. Все используемые композиционные пломбировочные материалы, безусловно, должны быть нетоксичны, неканцерогенны, неаллергенны и обладать свойствами биосовместимости.

Результаты анализа литературы, освещающей вопросы биосовместимости композиционных пломбировочных материалов, оказались весьма противоречивы. По мнению С.Н. Храмченко, Л.А. Казеко (2007), все композиционные материалы после адекватной полимеризации нетоксичны [103]. F. Pettini et al. (2015) показали, что не все композиционные пломбировочные материалы обладают цито- и генотоксичностью [133, 176, 205]. Отсутствие токсичности композиционных пломбировочных материалов у многих авторов напрямую связывается с точным соблюдением всех этапов работы и точным соответствием всем прилагаемым инструкциям.

Э.М. Гильмияров и соавт. (2014) при оценке манипуляционных, эстетических свойств и биосовместимости некоторых современных адгезивных пломбировочных материалов определили, что использованные ими материалы не являются биоинертными композитами, имея при этом хорошие прочностные и эстетические характеристики [53]. Имеются работы, указывающие на тератогенное [211], канцерогенное, гено- и цитотоксическое действие некоторых компонентов композитов [117, 121, 127, 134, 138, 156, 157, 166, 198]. Доказано, что даже в субцитотоксической концентрации мономеры могут оказывать негативное влияние на функционирование клеток [192]. Известно о выделении неорганических веществ (фтор, стронций, алюминий, железо и медь) с последующим образованием свободных радикалов, способных оказывать повреждающее действие на клетку [197].

Выделение различных компонентов пломбировочного материала может спровоцировать различные физические, механические, химические и биологические процессы. Матрица композита при некачественной и неполноценной полимеризации может подвергаться разрушению ферментами, содержащимися в слюне, с особенной силой [147]. Кроме того, разрушение полимерной матрицы может вызывать чрезмерная жевательная нагрузка, возникновение высокого термического градиента [145] или банальное несоблюдение гигиенических мероприятий [199].

Всё вышесказанное имеет отношение и к нанокомпозитным пломбировочным материалам. Но на вышеобозначенные свойства материала накладывается ещё и тот факт, что в качестве наполнителя в его состав входят наноразмерные частицы диоксида кремния. В современной литературе можно найти огромное множество публикаций, посвящённых цитотоксичности этих наночастиц [130, 135, 154, 156, 158, 182, 185, 188, 189, 200, 203, 204, 205, 206].

Наиболее распространённый и подробно описанный путь попадания наночастиц диоксида кремния в организм человека или животного – безусловно ингаляционный. Множество исследований посвящено влиянию кремнезёма на работников промышленности [111, 112, 143, 146, 183, 209]. Данные, полученные

R.P. Schins et al. (2002), показывают, что вдыхаемые кварцевые частицы вызывают окислительное повреждение ДНК эпителиальных клеток человеческих лёгких и доказывают, что поверхностные свойства частиц оказывают влияние на цитотоксические и генотоксические эффекты кварца *in vitro* [196]. R.K. Merchant et al. (1990) в экспериментах на лабораторных животных доказали, что под воздействием кремнезёма непосредственно увеличивается проницаемость альвеолярного эпителия [169]. С. Guo et al. (2016) доказали способность наночастиц кремнезёма вызывать повреждения сосудистого эндотелия [115]. Всё вышесказанное означает, что наночастицы с лёгкостью могут попадать в кровь и распространяться во все органы и ткани организма.

Помимо дыхательных путей, наночастицы могут попадать в организм и через желудочно-кишечный тракт [204, 212]. К. Gerloff et al. (2009) исследовали цитотоксические свойства наночастиц оксида кремния на эпителиальные клетки ободочной кишки человека *in vitro* [136]. Гепатоциты человека также вступают в апоптоз после воздействия частиц аморфного кремнезёма в наноразмерном диапазоне [181].

Таким образом, нами продемонстрировано, что оксид кремния, имеющийся в составе нанокompозитного пломбировочного материала, возможно обладает цитотоксичностью. На это влияют размер, доза и время воздействия. Так, их использование требует фундаментальных исследований и доказательств их биобезопасности, по результатам которых появится необходимость коррекции показаний к применению нанокompозитных пломбировочных материалов при проведении прямых реставраций у пациентов с повышенным стиранием зубов. До сих пор в доступных литературных источниках не было подобных исследований, что и стало причиной изучения этой проблемы в данной работе.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Этапы исследования

Диссертационная работа была выполнена на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Нами было проведено экспериментально-клиническое исследование, в рамках которого была реализована цель – повышение эффективности лечения пациентов с повышенным стиранием зубов.

Исследование включало в себя экспериментальную и клиническую работу и состояло из следующих этапов:

I этап – изучение распространённости различных методов лечения повышенного стирания зубов при помощи анкетирования врачей-стоматологов и анализа данных медицинских карт стоматологического больного.

II этап – исследование абразивного износа материалов для прямых и непрямых реставраций при повышенном стирании зубов при помощи цифровых и восковых окклюзиограмм.

III этап – изучение структуры и элементного состава порошка, образующегося при истирании нанокомпозитного стоматологического материала, с использованием тёмнопольной микроскопии и электронно-микроскопического и микрозондового рентгеноспектрального анализа.

IV этап – изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала в экспериментах *in vitro* при оценке пролиферативной активности, при помощи МТТ-теста и теста с нейтральным красным.

V этап – изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала в экспериментах *in*

in vivo с использованием морфологического исследования, иммуногистохимического метода и морфометрического анализа.

Медицинские карты стоматологического больного и пациенты с диагнозом «повышенное стирание зубов» были взяты в ООО «Стоматологическая поликлиника «Рокада-Мед», Стоматологической поликлинике КГМУ, Инновационном центре ООО «Стоматологическая поликлиника №5», электронно-микроскопический и микронзондовый рентгеноспектральный анализ осуществлялись на базе Центра коллективного пользования «Прикладные нанотехнологии и наноматериалы Казанского национального исследовательского технического университета имени А.Н. Туполева», изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала в экспериментах *in vitro* проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории бионанотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, *in vivo* – на кафедре медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

2.2. Изучение распространённости различных методов лечения повышенного стирания зубов

2.2.1. Анкетирование врачей-стоматологов

Для определения распространённости различных методов лечения повышенного стирания зубов, материалов для восстановления утраченных тканей зубов, критериев выбора тех или иных методик и материалов было проведено анкетирование врачей-стоматологов-ортопедов и терапевтов Республики Татарстан, проходивших обучение на циклах повышения квалификации на базе кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Всего в анкетировании принимали участие 248 врачей-стоматологов, количество врачей обеих специальностей было выбрано примерно одинаковое:

126 терапевтов и 122 ортопеда. Анкеты содержали 11 вопросов открытого и закрытого типа (приложение 1). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

2.2.2. Анализ данных медицинских карт стоматологического больного

Для оценки частоты использования нанокомпозитных материалов при восстановлении жевательной поверхности зубов проанализировано 130 медицинских карт стоматологического больного. Критериями отбора карт были пациенты в возрасте от 20 до 55 лет, обратившиеся за лечением по поводу кариеса и некариозных поражений твёрдых тканей зубов в стоматологических поликлиниках города Казани. Распределение пациентов по полу было следующее: 75 человек составляли женщины, 55 – мужчины. В исследование не включались пациенты с сопутствующей соматической патологией, патологической подвижностью зубов, патологическими видами прикуса, заболеваниями пародонта. Диагнозы, локализация кариозных полостей, участки повышенного стирания определялись на основании данных осмотра и зондирования. Дополнительные методы исследования, такие как рентгенография и использование аппарата DIAGNOcam (KaVo, Германия), позволяли выявить скрытые кариозные полости.

Нами была определена распространённость кариозных полостей I класса по Блэку, полостей мезио-окклюзионного (МО) типа, окклюзионно-дистального (ОД), мезио-окклюзионно-дистального (МОД), а также патологического стирания зубов среди пациентов и частота применения прямых и непрямых реставраций в данных клинических случаях. Кроме того, изучалась частота применения различных материалов для прямых реставраций при лечении этих поражений твёрдых тканей зубов.

2.3. Исследование абразивного износа материалов для прямых и непрямых реставраций при повышенном стирании зубов

2.3.1. Изучение цифровых окклюзиограмм

Для исследования были отобраны 23 пациента в возрасте от 34 до 42 лет с диагнозом «повышенное стирание зубов» (МКБ-10, код K03.0), проходивших лечение в 3 стоматологических поликлиниках города Казани (Инновационный центр ООО «Стоматологическая поликлиника №5», ООО «Стоматологическая поликлиника «Рокада-Мед», Стоматологическая поликлиника КГМУ) в период с 2013 по 2016 г. Распределение пациентов по полу было следующее: 13 человек составляли женщины, 10 – мужчины.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Наличие признаков повышенного стирания зубов (Рисунок 1а, б).
2. Полностью сохранённые зубные ряды (не учитывая третьи моляры).
3. Витальные зубы.
4. Депульпированные зубы с качественно obturированными корневыми каналами без рентгенологических признаков воспаления в периапикальной области.

Диагноз «повышенное стирание зубов» ставился на основании осмотра, зондирования, перкуссии. Витальность зубов и отсутствие заболеваний периодонта и пародонта подтверждались данными электроодонтометрии и рентгенографии. В ходе обследования обнаружилось, что часть зубов также были подвержены кариозному разрушению.



а



б

Рисунок 1 – Пациентка А. с признаками повышенного стирания зубов: а – фасетки стирания на окклюзионной поверхности зубов; б – укорочение высоты клинической коронки зубов

Критериями невключения пациентов в исследование были:

1. Наличие сопутствующей соматической патологии.
2. Заболевания ВНЧС.
3. Патологическая подвижность зубов.
4. Патологические виды прикуса.
5. Заболевания пародонта.
6. Дефекты зубных рядов, замещенные при помощи любых ортопедических конструкций.

По способу лечения повышенного стирания зубов пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа – восстановление зубов прямым методом нанокompозитным материалом Filtek Ultimate (3M ESPE, США) – 11 человек;

2-я группа – восстановление зубов непрямым методом из литий-дисиликатной керамики E.max (Ivoclar Vivadent, Германия) – 12 человек.

В качестве контрольной группы были обследованы 10 человек с условной нормой (прикус ортогнатический, интактные твёрдые ткани зубов и отсутствие заболеваний пародонта).

Для оценки абразивного износа материалов пациентам проводили окклюзиографию с помощью сенсорных датчиков и аппарата T-Scan III (Tekscan, США) через 1 и 24 месяца после завершения лечения (Рисунок 2). Данные сроки обоснованы данными доступной литературы о сроках адаптации к несъёмным ортопедическим конструкциям [14] и сроках возникновения явных нарушений формы прямых реставраций [51]. Окклюзиографию проводили при смыкании зубов в привычной окклюзии в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Затем производили измерение площади окклюзионных контактов в положении IP (положение бугоркового контакта) по методике, предложенной С.Д. Арутюновым с соавт. [63]. Для этого информация из окон двухмерного фильма была сохранена в общем разрешении и дальше измерения проводились с их участием (Рисунок 3а). Затем картинка была упрощена путём исключения всего, кроме окклюзионных контактов. Результативные скриншоты были сохранены с дальнейшим их воспроизведением в программе Adobe Photoshop (Рисунок 3б).



Рисунок 2 – Окклюзиография с помощью аппарата T-Scan III (Tekscan, США)

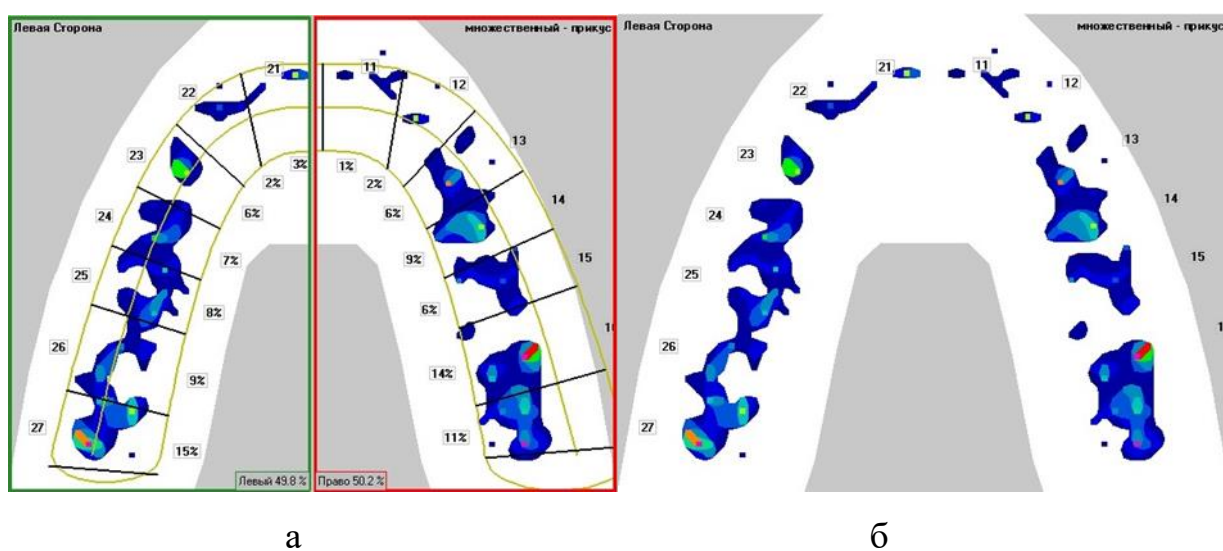


Рисунок 3 – Цифровые окклюзиограммы: а – первоначальная; б – подготовленная для дальнейшего анализа в программе Adobe Photoshop

Проведено масштабирование, для соответствия размера самого датчика от T-Scan новому графику следующим образом:

– произведено измерение ширины в районе основания и разветвления большого датчика T-Scan, являющиеся константой. Они составляют 25 и 10 мм соответственно;

– с помощью виртуального инструмента «линейка» выставлена ширина в области основания и разветвления 25 мм и 10 мм соответственно;

– виртуальным инструментом «линейка» подсчитано какое количество пикселей располагается на 10 мм длины. Полученная величина составила 106 пикселей: в 1 мм – 10,6 пикселя, а в $1\text{мм}^2 = 112,36$ пикселя ($10,6 \times 10,6$).

В программе T-Scan III в разделе двухмерного фильма можно увидеть плоскостные окклюзионные контакты разных цветов. Это соответствует их разной интенсивности (силы), которая определяется в соответствии с цветовой шкалой. Показатель силы сжатия можно верифицировать по цветам от красного (максимальная) до синего (минимальная). Цветовая палитра шкалы состоит из цветов: фиолетовый, красный, оранжевый, жёлтый, зелёный (все оттенки зелёного цвета объединили), бирюзовый, синий (все оттенки синего и голубого объединили). Далее, используя инструмент «Волшебная палочка» в компьютерной программе выделяли определённый цвет, например зелёный. «Волшебная палочка» фиксирует этот цвет и в далее выделяет только его во время нажатия на определённую область. Были выделены все соответствия данному цвету, а затем в гистограмме в подразделе «Пиксели» было показано, сколько пикселей занимают выделенные контакты (Рисунок 4). Например, если зелёный цвет состоит из 49 пикселей, то окклюзионные контакты зелёного цвета по площади занимают $0,44\text{ мм}^2$ ($49\text{ пикселей}/112,36 = 0,44\text{ мм}^2$). Для более точного выделения окклюзионных контактов картинку необходимо увеличить в размере, при этом не происходит сбоя масштабирования. В начале считали площадь, которую занимает каждый цвет. Затем с помощью сложения площадей отдельных контактов получали общую площадь окклюзионных контактов.

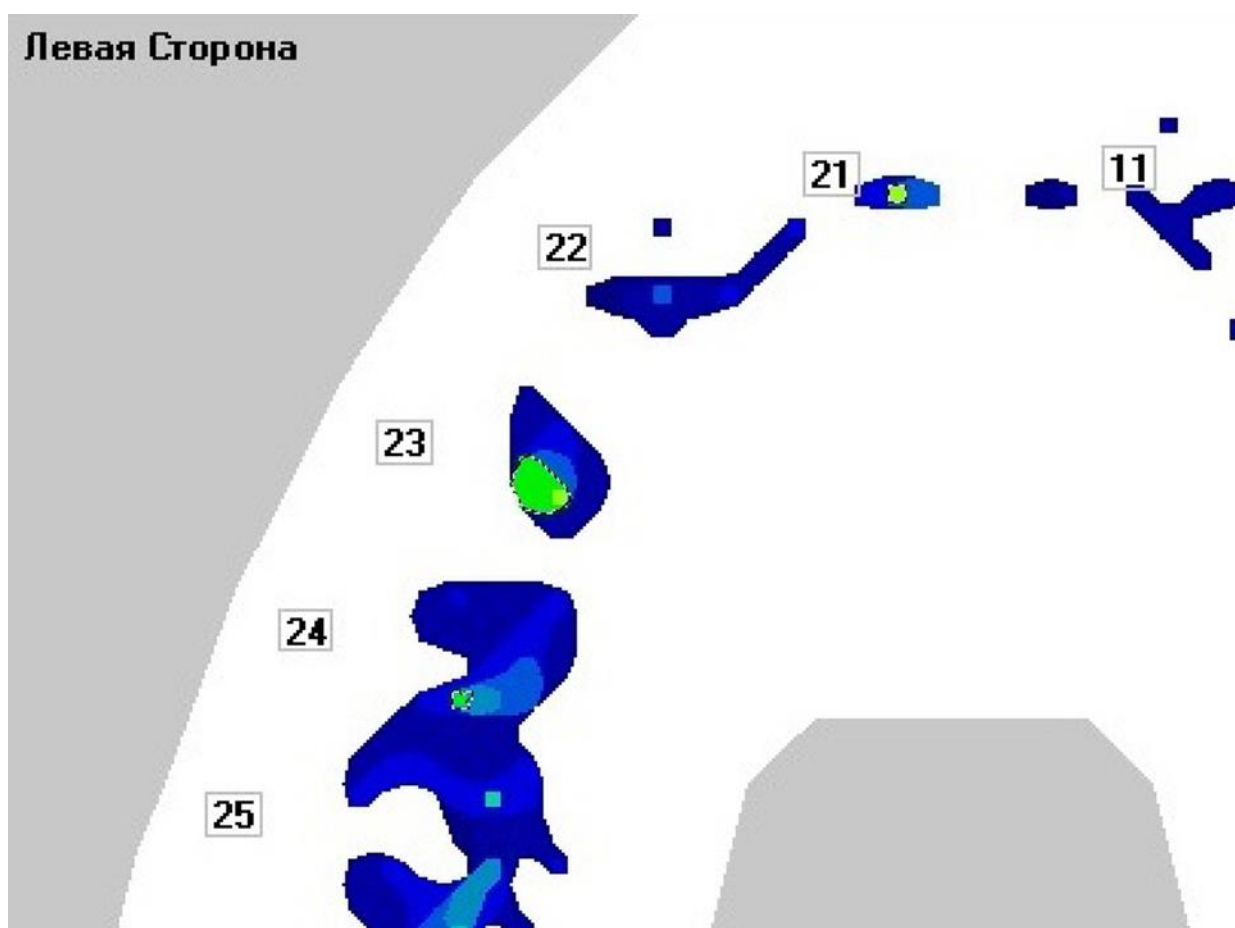


Рисунок 4 – Выделение на гистограмме областей окклюзионных контактов зелёного цвета

За площадь окклюзионных контактов одного пациента в данный момент времени принималось среднее значение площади 3 окклюдзиограмм в 3 исследованиях (всего 9 окклюдзиограмм) (Рисунок 5). По изменению площади окклюзионных контактов у одного пациента с течением времени и по сравнению с контрольной группой судили о степени абразивного износа реставрационных материалов.

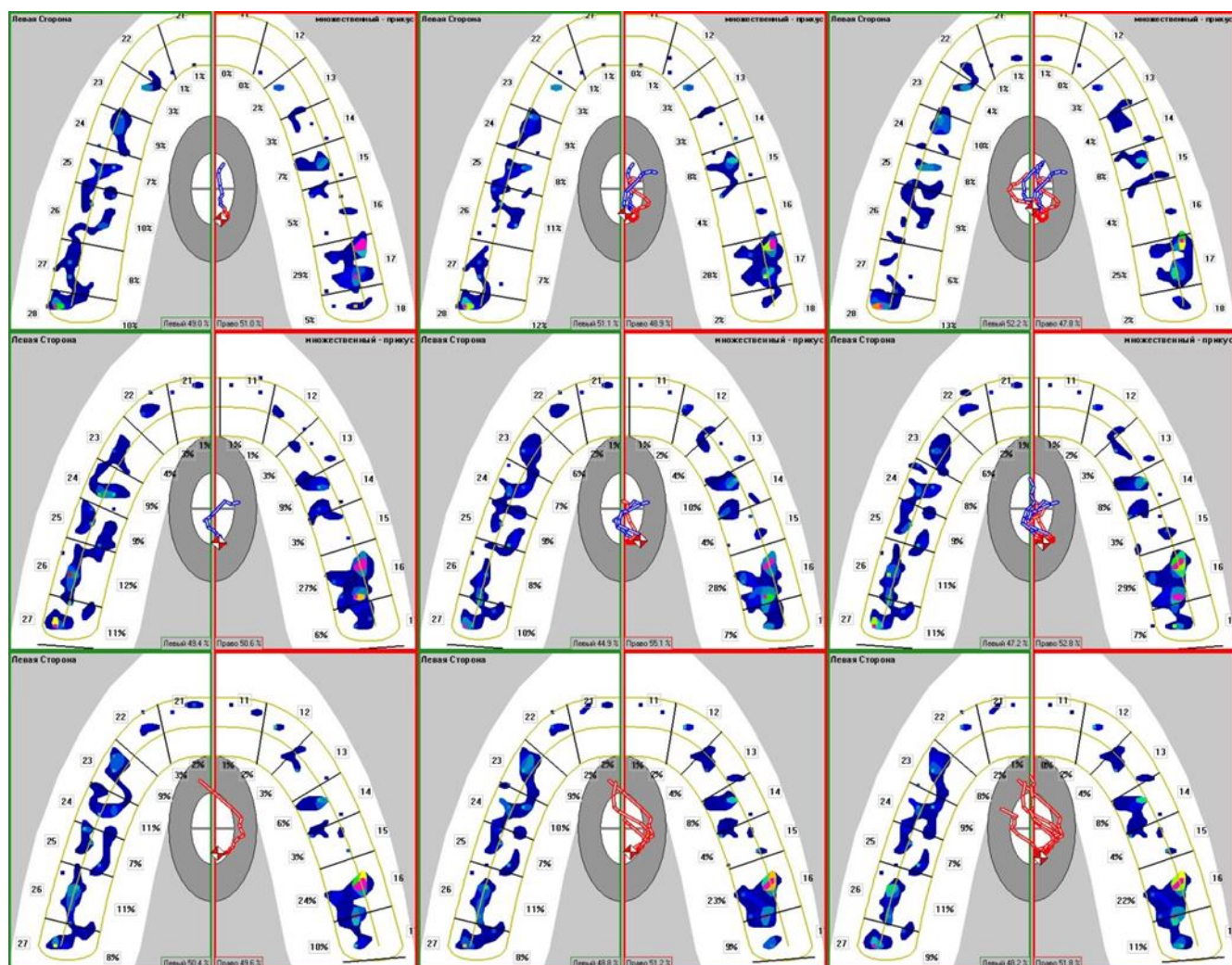


Рисунок 5 – Окклюзиограммы пациента с прямыми реставрациями зубов, выполненные через 1 месяц после завершения лечения

2.3.2. Изучение восковых окклюзиограмм

При оценке степени износа искусственных материалов у пациента на результат влияют множество факторов, таких как тонус жевательной мускулатуры, частота и характер употребляемой пищи, особенности окклюзионных взаимоотношений зубов, наличие реставраций на зубах-антагонистах и т.д. Для исключения влияния этих факторов и определения прочности реставрационных материалов в целом данное исследование проводилось в эксперименте на «Стенде жевательных движений» (патент на

изобретение №158862, МПК G09B23/28; A61C11/00, 2015 апрель 07) (приложение 2), позволяющем многократно производить жевательные движения с одинаковой фиксируемой силой сжатия челюстей (Рисунок 6).

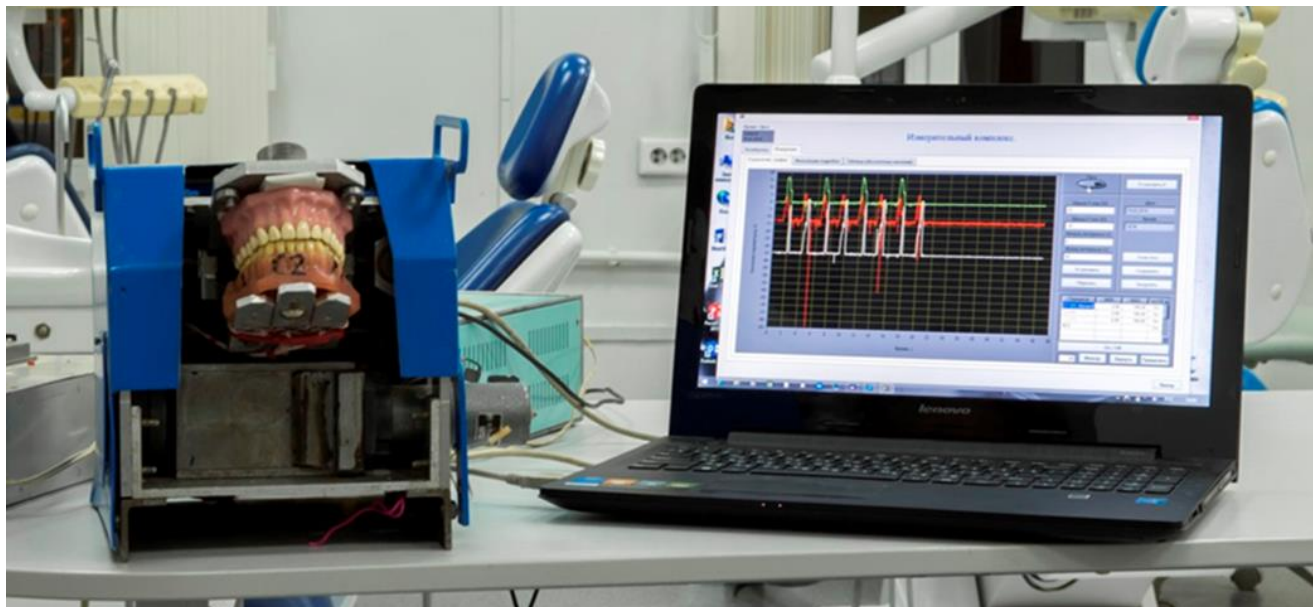


Рисунок 6 – «Стенд жевательных движений» с программным обеспечением

Для оценки абразивного износа реставрационных материалов все зубы на модели нижней челюсти «Стенда жевательных движений» были покрыты металлическими литыми коронками, а на верхней челюсти – реставрациями с полным перекрытием жевательной поверхности зубов: в первой серии эксперимента реставрации из литий-дисиликатной керамики E.max (Ivoclar Vivadent, Германия) изготавливали методом фрезерования и фиксировали, во второй серии эксперимента изготавливали прямые реставрации из нанокомпозита Filtek Ultimate (3M ESPE, США), в третьей серии эксперимента – прямые реставрации из микрогибридного композита Charisma Opal (Heraeus Kulzer, Германия). Для идентичности реставраций и контроля для непрямого метода предварительно проводилось сканирование модели верхней челюсти до препарирования зубов. По полученным сканам производили фрезерование безметалловых конструкций. Прямые реставрации выполнялись с использованием прозрачных силиконовых шаблонов, изготовленных по модели верхней челюсти

также до препарирования зубов. В каждом случае получали две восковые окклюзиограммы, сразу после установки реставраций и через 1 млн жевательных движений. Степень абразивного износа материалов определялась по увеличению площади окклюзионных контактов зубов до и после жевательной нагрузки. Для подсчёта площади окклюзионных контактов использовалась методика, предложенная И.Ю. Пчелиным и соавт. [58].

Восковые окклюзиограммы изготавливали из зуботехнического базисного воска «Беловакс» (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Россия), сканировали на сканере «CanoScan LiDe 90», изображение помещали в программу Adobe Photoshop CS6 (Рисунок 7).

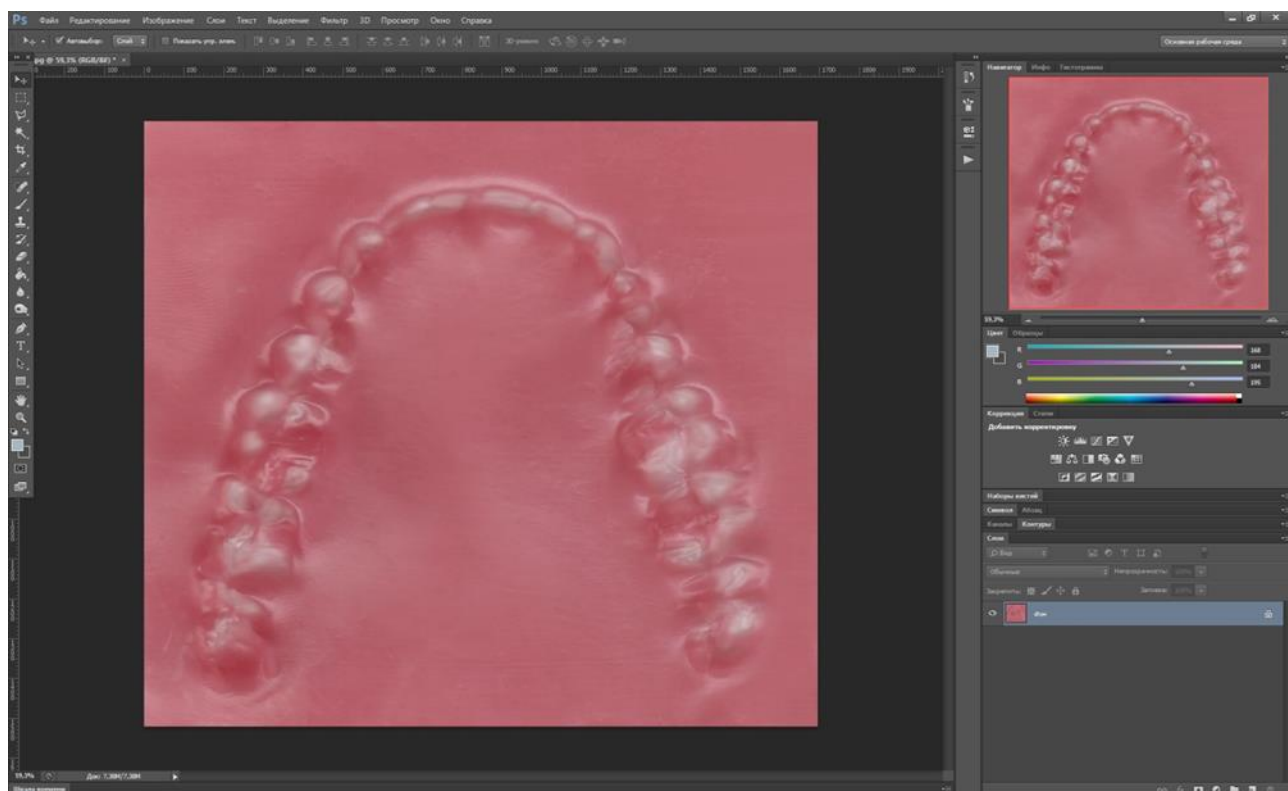


Рисунок 7 – Отсканированное изображение восковой окклюзиограммы в программе Adobe Photoshop CS6

Для определения площади окклюзионных контактов с каждой окклюзиограммой в программе проводили следующие манипуляции согласно предложенной выше методике:

- Инструментом «Волшебная палочка» выделяли области окклюзионных контактов (Рисунок 8) и «Сохраняли выделенное», переводя изображение в чёрно-белое (Рисунок 9).

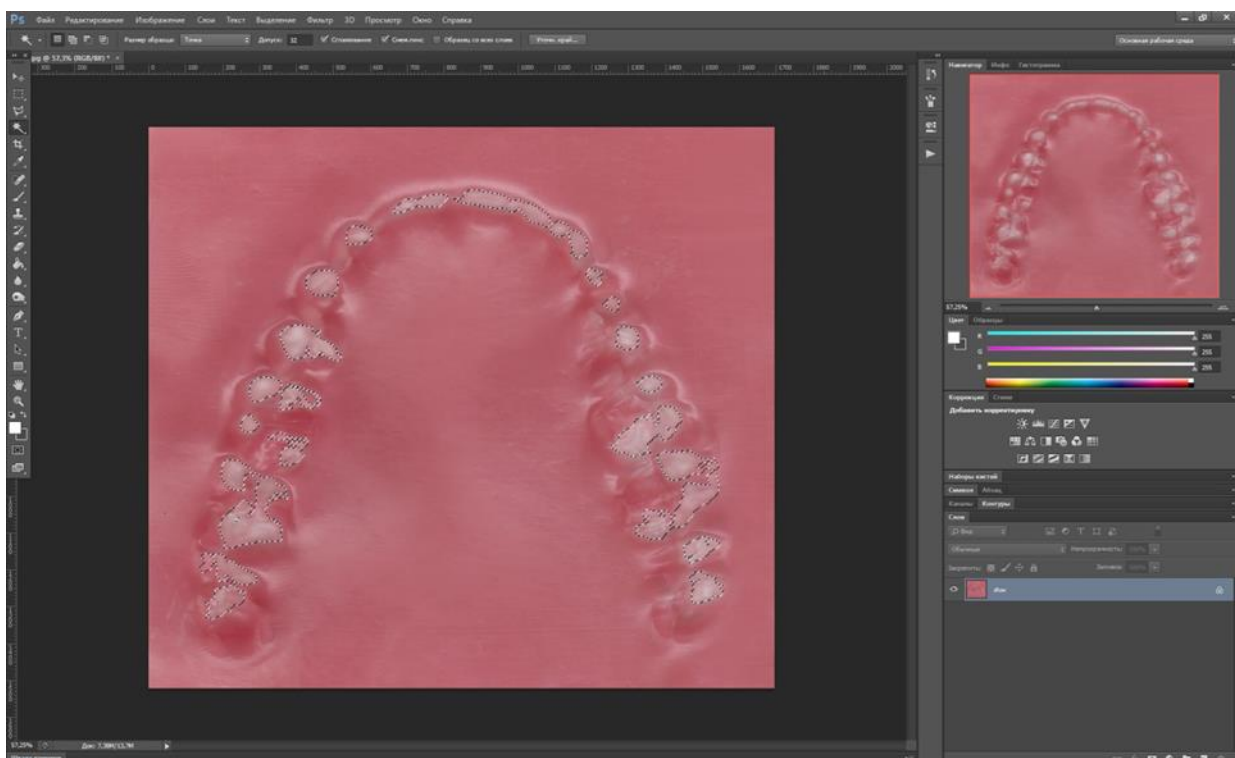


Рисунок 8 – Определение области окклюзионных контактов

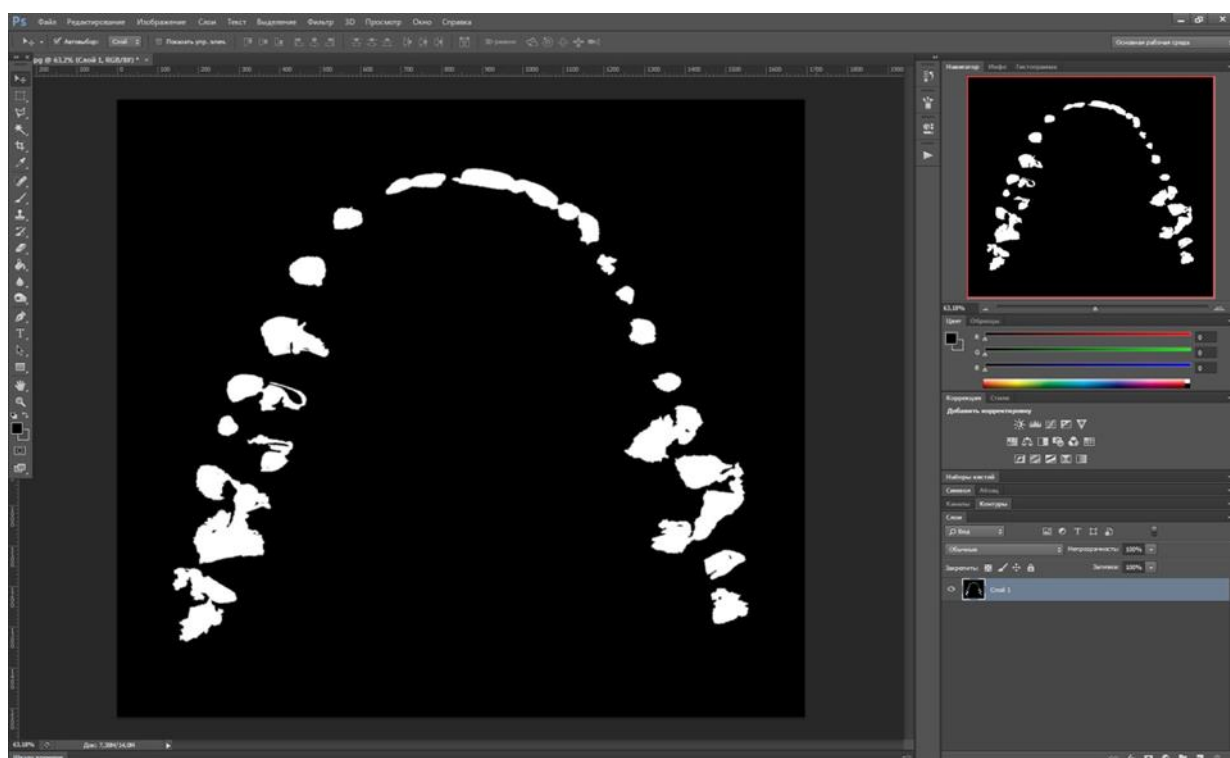


Рисунок 9 – Чёрно-белое изображение отсканированной окклюзиограммы

- Для последующего измерения площади окклюзионных контактов с помощью программы Universal Desktop Ruler изменяли позитивное изображение точек окклюзионных контактов на негативное. Для этого в меню программы Adobe Photoshop CS6 «Выделение» применяли «Инvertировать выделение», затем в меню «Редактировать» выбирали «Заполнить белым», для получения белого фона (Рисунок 10).

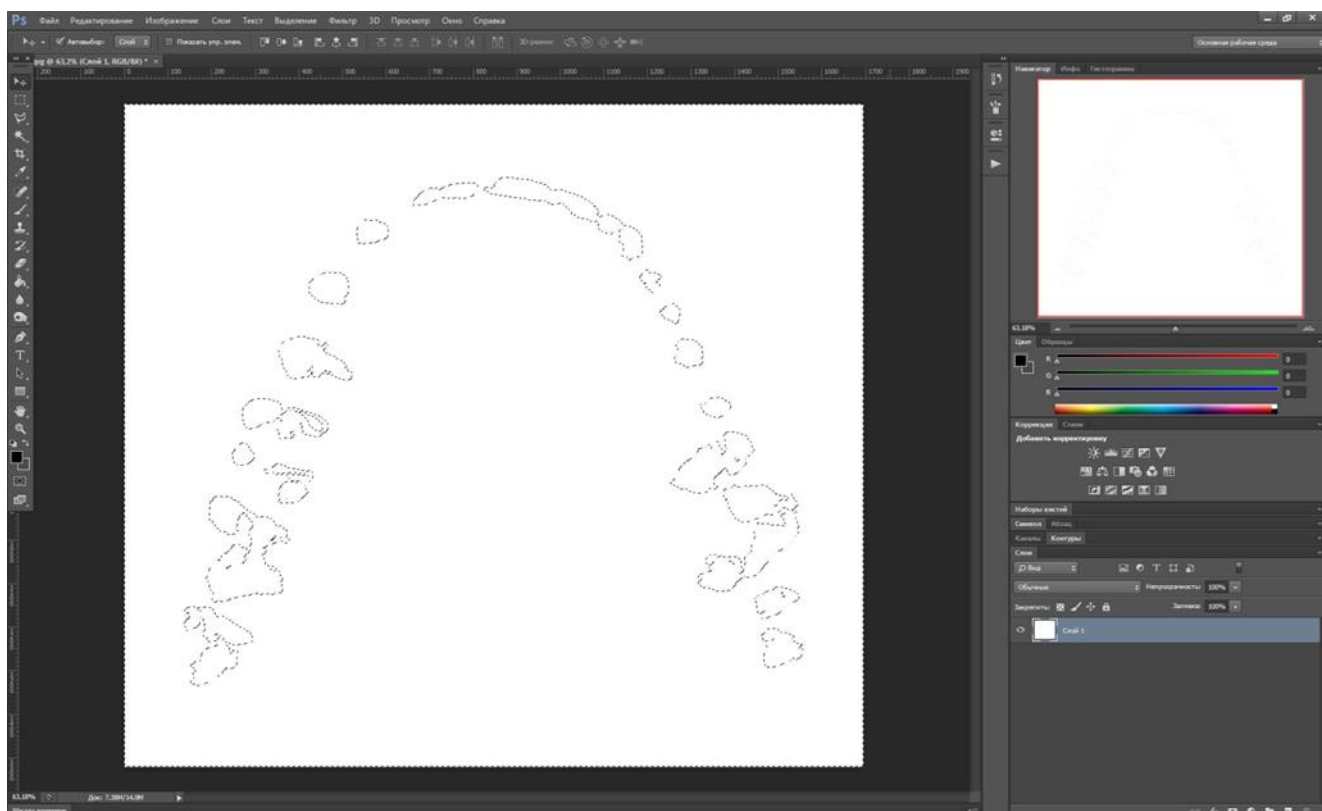


Рисунок 10 – Изменение цвета фона на белый

- Для выделения окклюзионных контактов чёрным цветом выбирали в меню «Выделение» — «Инvertировать выделение», затем в меню «Редактировать» выбирали «Заполнить чёрным». Для определения единицы измерения изображения в меню «Вид» программы Adobe Photoshop CS6 выбирали пункт «Показать», «Сетка». В качестве единицы измерения площади выбрали см^2 . Используя показанную сетку, отмечали отрезок и в окне определения масштаба

программы Universal Desktop Ruler указывали длину отмеченного отрезка в выбранных единицах (Рисунок 11).

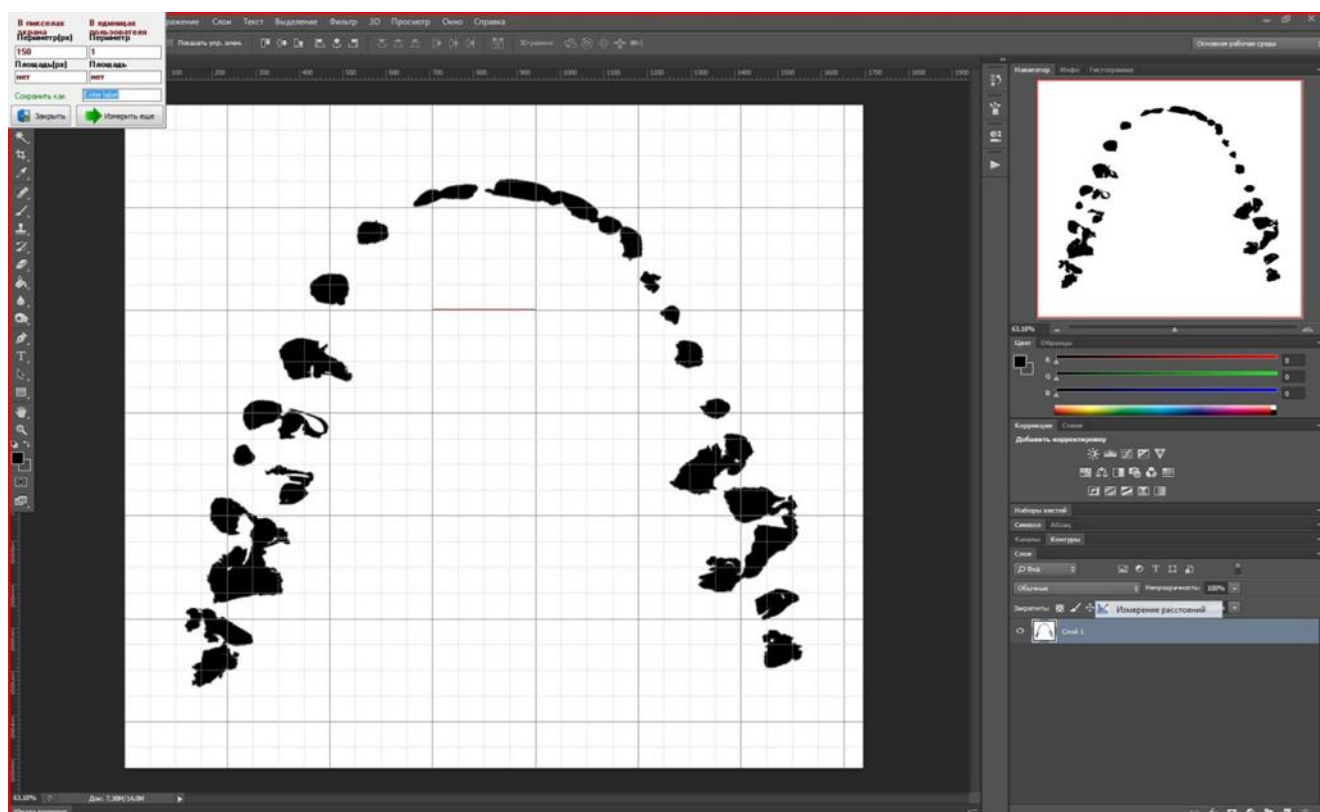


Рисунок 11 – Определение единицы измерения площади

- С помощью курсора указывали область изображения, не занятую окклюзограммой. Записывали результат измерения из поля «Площадь» программы Universal Desktop Ruler (Рисунок 12а). Затем в меню «Редактировать» программы Adobe Photoshop CS6 выбирали «Заполнить белым» для получения полностью белого холста (Рисунок 12б). В меню программы Universal Desktop Ruler выбирали пункт «Площадь (авто)», указывали курсором мыши закрашенную область и записывали результат измерения из поля «Площадь». Полученная величина являлась суммарной площадью холста и площадью окклюзионных контактов.

- Из результата, полученного при измерении площади всего поля, вычитали результат площади, полученный при удалении окклюзограммы,

вычисленная разность и будет искомой площадью окклюзионных контактов в выбранных единицах измерения.

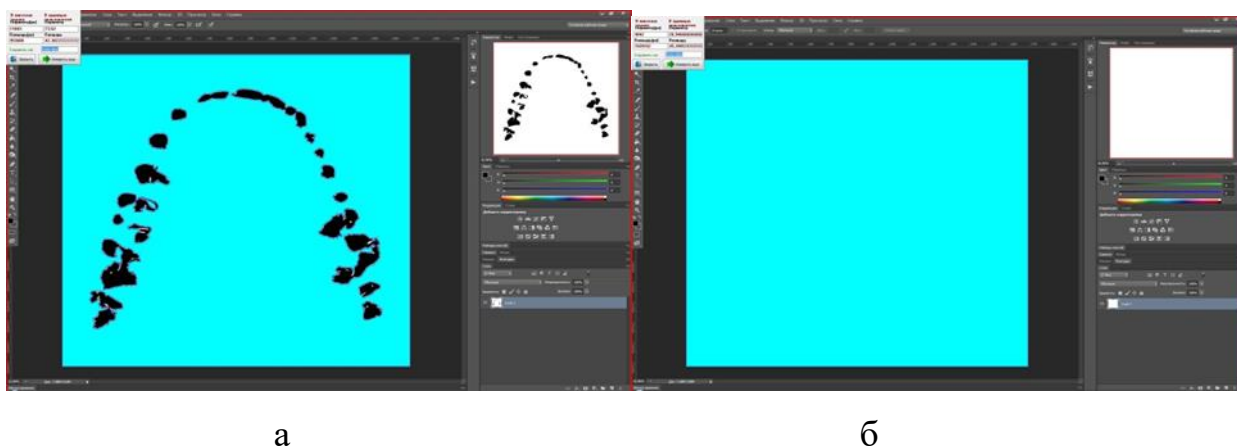


Рисунок 12 – Определение площади: а – холста, не занятого окклюзиограммой; б – всего холста

2.4. Изучение структуры и элементного состава порошка, образующегося при истирании нанокompозитного стоматологического материала

2.4.1. Тёмнополюсная микроскопия

Истирание нанокompозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate и сбор образующегося при истирании порошка осуществляли на «Стенде жевательных движений», устанавливая на окклюзионных поверхностях всех зубов верхнего зубного ряда реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, а нижнего зубного ряда – металлические вкладки. Для определения физических характеристик частиц порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate стерильную суспензию исследуемых частиц (1,25 мг/мл) в 0,15 М NaCl смешивали с культурой клеток карциномы лёгкого человека A549 (5×10^5 мл). После инкубации в течение 3 минут с исследуемым веществом клетки центрифугировали для удаления избытка частиц нанокompозита. Клетки микроскопировали с помощью

тёмнопольного микроскопа Olympus с конденсором CytoViva. Гидродинамический диаметр частиц исследуемого вещества и дзета-потенциал определяли с использованием анализатора Malvern Zetasizer Nano ZS на базе научно-исследовательской лаборатории бионанотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

2.4.2. Электронно-микроскопический и микронзондовый рентгеноспектральный анализ

Изучение химического состава и размера частиц порошка, образующегося при экспериментальном истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, а также поверхности реставрации, подвергшейся истиранию на «Стенде жевательных движений», где в качестве антагонистов были установлены металлические коронки, производилось при помощи электронно-микроскопического и микронзондового рентгеноспектрального анализа. Исследование образцов проводилось на электронном микроскопе AURIGA CrossBeam с энергодисперсионным спектрометром Inca X-Max на базе Центра коллективного пользования «Прикладные нанотехнологии и наноматериалы Казанского национального исследовательского технического университета имени А.Н. Туполева».

Образец в виде порошка фиксировался на токопроводящий углеродный скотч на алюминиевом держателе, затем напылялся углеродным слоем 25–30 нм на установке Quorum Q150T ES для стока заряда и получения высокоразрешающих микрофотографий. При напылении использовались следующие параметры: ток импульса – 50 А, длина импульса – 3 с, число импульсов – 3, вакуум – 4×10^{-4} mBar.

В ходе электронно-микроскопического анализа использовались режимы SE2 (вторичных электронов) для первичной визуализации общей морфологии поверхности образца в панорамной съёмке при увеличении $\times 2000$, $\times 6000$, а также

для проведения микрозондового количественного и качественного анализа (20 кВ, 700 пА) и InLens (высокоразрешающий режим вторичных электронов), который позволяет визуализировать включения, структуру поверхности с наибольшим разрешением (15 кВ, 180 пА) при увеличении от $\times 20000$ до $\times 100000$.

Элементный состав образца определялся микрозондовым рентгеноспектральным анализом на базе энергодисперсионного спектрометра INCA X-Max (разрешение 127 эВ). Анализ включал в себя определение состава образцов, построение спектров. Методика работы на энергодисперсионном спектрометре включает следующие этапы:

- установка оптимального режима набора имп/с, значения мёртвого времени (при режиме микроскопа SE1, 20kV, 800pA);
- набор спектров с интересующих участков;
- получение карт распределения элементов по выбранным областям образца для получения общей информации о составе образца и распределение элементов по поверхности;
- построение спектров, сводных таблиц (весового и атомарного % состава), изображение с участками проведенных спектров, а также общего спектра.

2.5. Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала в экспериментах *in vitro*

2.5.1. Изучение пролиферативной активности

Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала в экспериментах *in vitro* проводили на базе научно-исследовательской лаборатории бионанотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета. Для экспериментов *in vitro* в качестве клеток-мишеней были выбраны клетки карциномы лёгкого человека A549. До

исследования клетки культивировали в среде DMEM с добавлением 10% инактивированной телячьей эмбриональной сыворотки (FBS), 45 ЕД/мл пенициллина и 45 мг/мл стрептомицина в CO₂-инкубаторе при 5% CO₂ и t 37°C.

Для оценки пролиферативной активности клеток A549 их рассеивали в 96-луночные планшеты из расчёта 7000 клеток на лунку. Скорость роста и характер формирования монослоя наблюдали в процессе культивирования обработанных исследуемым веществом и интактных клеток при помощи инвертированного микроскопа Axio Observer A1. Для подсчёта клеток использовали цитометр (Tali Image-Based Cytometer). Исследуемый препарат вносили через 24 часа культивирования клеток в концентрации от 10,0 до 0,009 мг/мл в питательную среду. Эффект препарата на жизнеспособность и пролиферацию клеток A549 оценивали через 48 и 72 часа после добавления в культуру клеток.

2.5.2. МТТ-тест

Цитотоксичность исследуемого вещества определяли с использованием МТТ-теста, принцип которого основан на способности сукцинатдегидрогеназы (фермента мембраны митохондрий), восстанавливать жёлтую соль 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) до кристаллов формазана фиолетового цвета, накапливающихся в результате этой реакции в цитоплазме живых клеток. Таким образом, по интенсивности накопления кристаллов формазана в цитоплазме судили об уровне митохондриального дыхания клетки, что является показателем её жизнеспособности. Количество образуемого формазана в клеточном монослое пропорционально соотносится с количеством живых клеток в исследуемом образце [31].

Культуру A549 клеток с препаратом инкубировали при t 37°C в CO₂-инкубаторе в течение суток, после чего среду удаляли, в лунки вносили 200 мкл свежей ростовой среды, добавляли 20 мкл готового раствора МТТ (5 мг/мл). Опыты проводили в трех повторностях. После 4 часов инкубации ростовую среду с МТТ заменяли на ДМСО для растворения кристаллов формазана и

инкубировали 20 мин. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 540 нм на планшетном спектрофотометре «Multiscan» (Рисунок 13). Оценку результатов теста МТТ проводили путём сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках. По изменению оптической плотности судили о цитотоксической активности препарата.

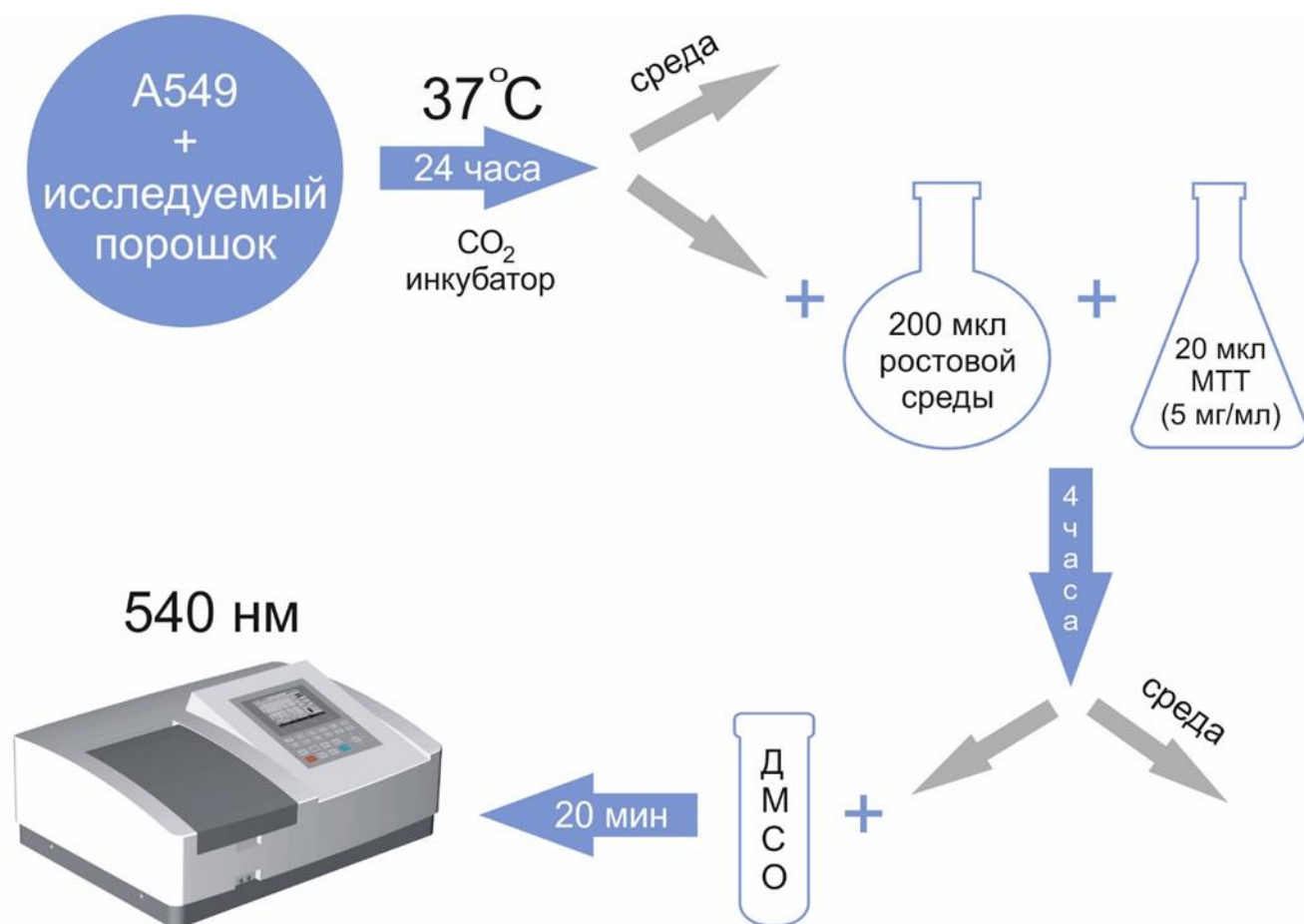


Рисунок 13 – Схема МТТ-теста

2.5.3. Тест с нейтральным красным

Цитотоксичность частиц порошка нанокompозита также изучали при помощи теста с нейтральным красным. Нейтральный красный – витальный краситель, избирательно накапливающийся в лизосомах живых клеток. Катионный краситель проникает через клеточную мембрану и связывается с анионными центрами в лизосомах. Данный тест позволяет оценить

функциональную активность лизосом, а степень окраски клеток характеризует их жизнеспособность. Погибающие клетки утрачивают способность к аккумуляции нейтрального красного в лизосомах.

Рабочий раствор красителя (0,033%) получают в соответствующей питательной среде непосредственно перед экспериментом. Клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности 10000 клеток на лунку и инкубировали в присутствии кремниевых частиц в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ при t 37°C в течение 24 часов. Затем среду заменяли на 200 мкл рабочего раствора нейтрального красного и планшеты инкубировали в CO₂-инкубаторе. После 3 часов инкубации краситель заменяли фиксирующим раствором (10% формальдегида и 10% CaCl₂) на 1 мин и инкубировали при комнатной температуре. Затем раствор меняли на 200 мкл растворителя (1% ледяной уксусной кислоты в 50% этаноле, приготовленный непосредственно перед использованием) для извлечения красителя из клеток. Оптическую плотность раствора нейтрального красного измеряли при длине волны 540 нм и 690 нм (Рисунок 14).

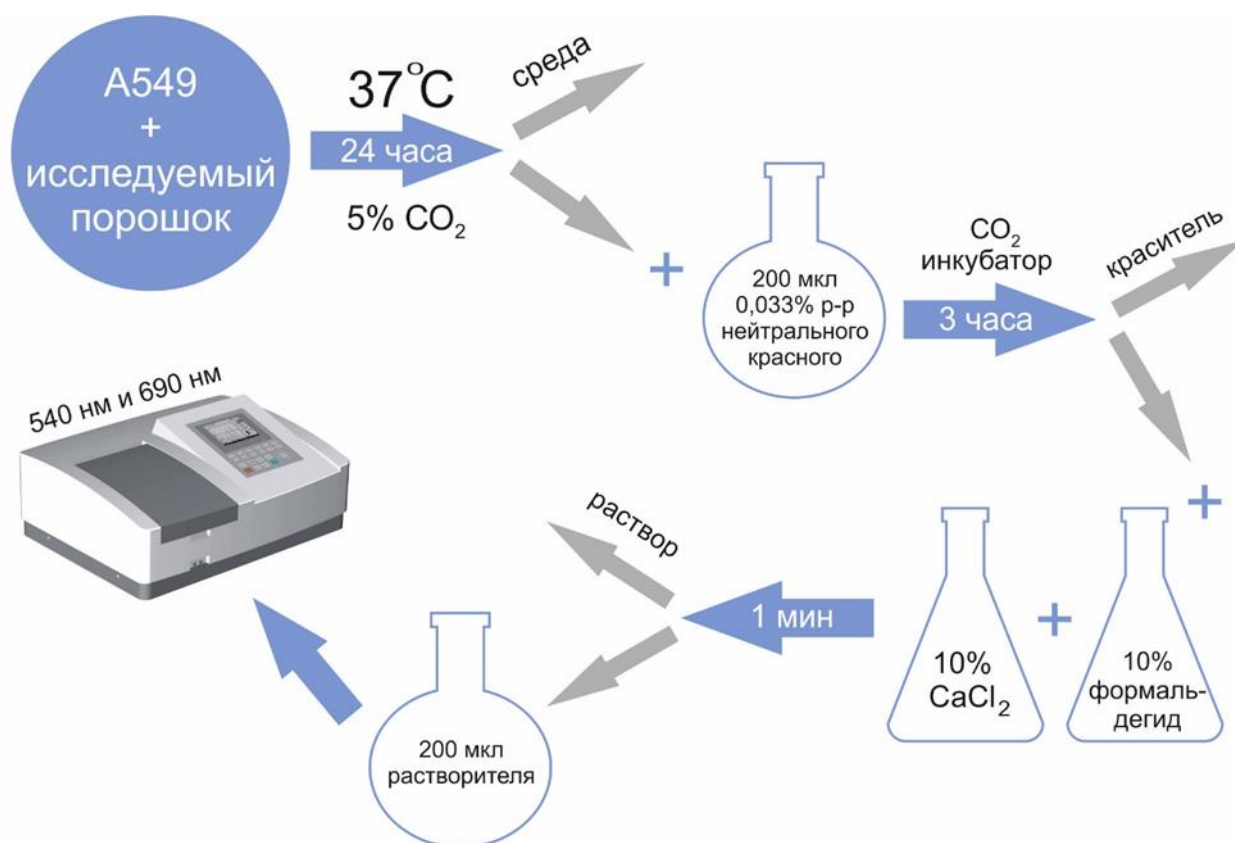


Рисунок 14 – Схема теста с нейтральным красным

2.6. Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала в экспериментах *in vivo*

Эксперименты по определению цитотоксичности порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, выполнялись на половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 300–350 грамм на базе кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Животные были получены из центрального вивария ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Лабораторные животные содержались в отдельных клетках со свободным доступом к воде и пище. Уход за животными соответствовал международным правилам и нормам. Проведение опытов соответствовало Международным принципам Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Россия, 2011) согласно принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009) и положительному заключению локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол заседания №1 от 24 января 2017 г.).

Препарирование и пломбирование полости зуба крыс осуществляли под анестезией путём внутрибрюшного введения растворов Золетила 100 (Virbac Sante Animale, Франция) 15 мг/кг и Ксила (Interchemiewerken «DeAdelaar» B.V», Нидерланды) 0,2 мл/кг. Всем животным производили препарирование полости в пришеечной области первого левого верхнего моляра на буккальной поверхности. Для ретракции мягких тканей щёк использовался микрохирургический ранорасширитель (Рисунок 15). Препарирование зуба осуществлялось при помощи алмазного шаровидного бора диаметром 1 мм прямым наконечником. Пульпа зуба не вскрывалась.



Рисунок 15 – Подготовка экспериментального животного к препарированию зуба

После препарирования зубов животных разделили на 3 группы:

1-я группа с реставрацией из микрогибридного композитного материала Charisma Opal (n = 5);

2-я группа с реставрацией из нанокompозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (n = 5);

3-я группа с закладкой в препарированную полость зуба порошка, полученного при экспериментальном истирании нанокомпозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (n = 5).

При пломбировании полости зуба для изоляции рабочего поля от слюны по переходной складке и в области дна рта помещали ватные валики. У первой и второй группы животных перед установкой реставрации ткани зуба предварительно протравливались 37% ортофосфорной кислотой в течение 15 с. Кислоту смывали дистиллированной водой из шприца, полость высушивали с помощью воздуха из шприца. Затем в полость зуба брашем вносили адгезив и засвечивали полимеризационной лампой в течение 20 с. Композиты вносили в полость одной порцией и засвечивали в течение 20 с. В третьей экспериментальной группе крыс порошок нанокомпозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate помещали в полость зуба ежедневно в течение 14 дней.

На 14-е сутки под глубоким наркозом Золетила 100 (Virbac Sante Animale, Франция) (15 мг/кг) и Ксила (Interchemiewerken «DeAdelaar» B.V», Нидерланды) (0,2 мл/кг) животных выводили из эксперимента и производили забор участка десны, прилегающего к препарированной полости зуба, и участок десны с противоположной стороны зубного ряда. В качестве контроля использовали участок десны от животных, которым не производили препарирование зубов.

Забранный материал фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин. На микротоме Leica RM2245 получали парафиновые срезы толщиной 6 мкм, которые сразу переносили на стёкла.

2.6.1. Морфологическое исследование

Для гистологического исследования перед окраской срезы на стёклах депарафинировали следующим образом:

1. Промывали в ксилоле 3 раза по 5 мин.
2. Промывали в этаноле 100° 2 раза по 3 мин.

3. Промывали в этаноле 96° 2 раза по 3 мин.
4. Промывали в этаноле 80° 1 раз 3 мин.
5. После спиртов погружали в дистиллированную воду 2 раза по 3 мин.

Окрашивали стекла с депарафинированными срезами гематоксилин-эозином по следующей методике:

1. Промывали срезы в дистиллированной воде 30 с.
2. Окрашивали гематоксилином Майера 5 мин.
3. Промывали в дистиллированной воде 2 мин.
4. Стёкла со срезами погружали в водопроводную воду 2 раза по 10 мин.
5. Промывали в дистиллированной воде 2 мин.
6. Окрашивали спиртовым раствором эозина 30 с.
7. Далее промывали в спирте 70° 2 раза по 2 мин.
8. Промывали в спирте 96° 2 раза по 2 мин.
9. Промывали в спирте 100° 2 раза по 2 мин.
10. Заключали в канадский бальзам.

Изображения микропрепаратов получали на микроскопе Axio Lab.A1 (Carl ZEISS, Германия) с помощью камеры AxioCam MRm (Carl Zeiss, Германия) и программы AxioVision LE (Carl Zeiss, Германия).

2.6.2. Иммуногистохимический метод

Для изучения экспрессии ядерного маркёра пролиферативной активности клеток Ki67 в слизистой оболочке десны мы использовали непрямой иммунопероксидазный стрептавидин-биотиновый иммуногистохимический метод.

После депарафинизации проводили демаскировку антигенов и блокировку эндогенной активности ферментов следующим образом:

1. Срезы погружали в 0,1% раствор трипсина или протеиназы К в фосфатно-солевой буфер (PBS).
2. Инкубировали на водяной бане при t 37°C в течение 60 мин.

3. Далее погружали в холодную воду.
4. Переносили в PBS.
5. На срезы наносили 1% раствор перекиси водорода на 10 мин.
6. Промывали в трис-буфере (TBS).

Затем проводили иммуногистохимическое окрашивание:

1. Наносили первичные антитела против маркера пролиферативной активности клеток Ki67 (1:500, ab15580, Abcam Plc, Великобритания) на 40 мин во влажной камере при комнатной температуре.

2. Промывали в TBS.

3. Наносили вторичные антитела (биотинилированные) на 30 мин во влажной камере при комнатной температуре.

4. Промывали в TBS.

5. Наносили стрептавидин-биотиновый комплекс Elite ABC Kit (PK-6200, Invitrogen, США) на 30 мин во влажной камере при комнатной температуре.

6. Промывали в TBS.

7. Для гистохимического выявления пероксидазной активности на стекла капали раствор диаминобензидина на 10 мин (DAB Substrate Kit for Peroxidase; SK-4100, Vector Laboratories, США).

8. Промывали в дистиллированной воде.

9. Стёкла погружали в гематоксилин Майера на 2 мин.

10. Промывали срезы в проточной воде 10 мин.

11. Далее промывали в спирте 70° 2 раза по 2 мин.

12. Промывали в спирте 96° 2 раза по 2 мин.

13. Промывали в спирте 100° 2 раза по 2 мин.

14. Заключали в ImmuMount (Thermo Scientific, США).

Изображения микропрепаратов получали на микроскопе Axio Lab.A1 (Carl ZEISS, Германия) с помощью камеры AxioCam MRm (Carl Zeiss, Германия) и программы AxioVision LE (Carl Zeiss, Германия).

2.6.3 Морфометрический анализ

Для определения количества Ki67-позитивных ядер фотографировали 3 случайных участка базальной мембраны на каждом стекле. Далее на каждой цифровой фотографии считали 100 ядер и среди них количество Ki67-позитивных ядер. Затем высчитывали среднюю на основе полученных данных с каждой фотографии.

2.7. Статистический анализ

Объем выборки при проведении статистического исследования зависит от мощности исследования, интересующего эффекта (величины различий сравниваемых переменных), уровня значимости [74]. В нашем исследовании мы взяли минимальную мощность 85%, уровень значимости – менее 0,05. Исходя из данных условий и величины различий сравниваемых переменных нами были рассчитаны минимальные объемы выборок для каждого сравнения. Исходя из сравниваемых величин различия, максимальный объем выборки для анкетирования составил 221 единицу наблюдения (Рисунок 16), изучили 127 медицинских карт стоматологического больного, пациентов с тотальным восстановлением всего зубного ряда при повышенном стирании для изучения абразивного износа материалов было 21.

При анализе результатов анкетирования врачей-стоматологов статистическая обработка была проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ осуществлялся с использованием trial версии программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc).

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в

каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

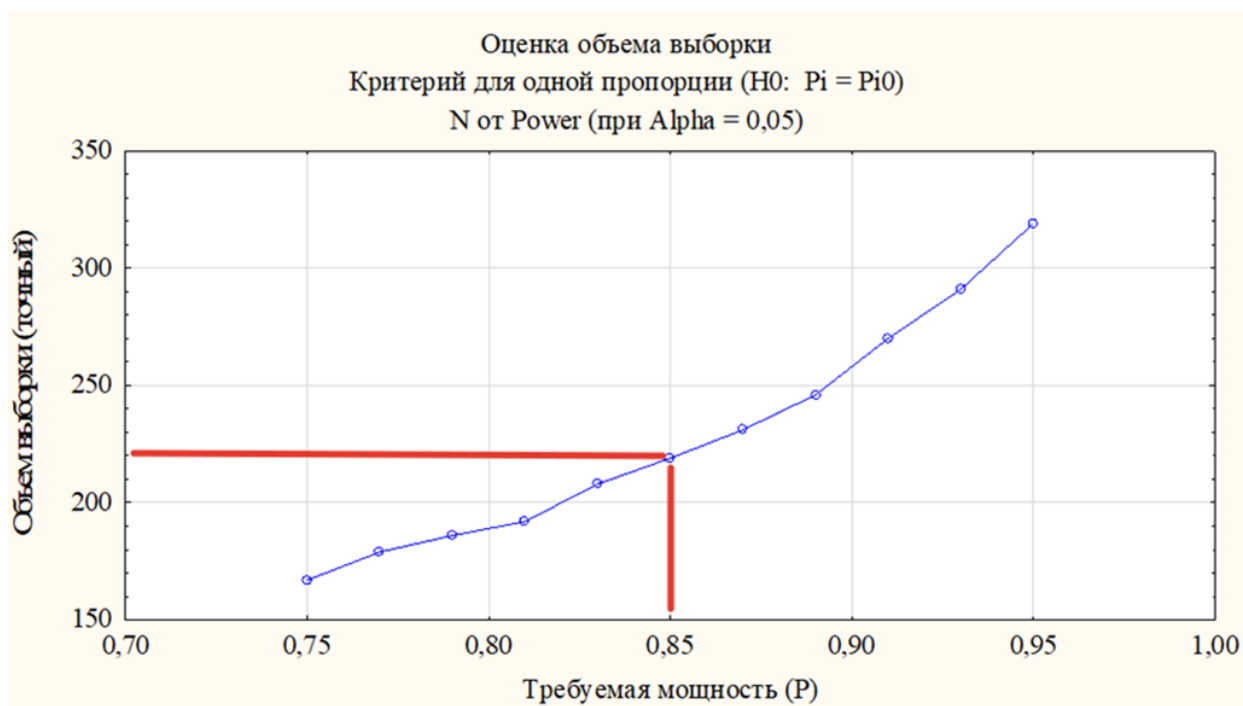


Рисунок 16 – Расчёт объёма выборки для анкетирования врачей-стоматологов

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \quad (1)$$

где i – номер строки (от 1 до r); j – номер столбца (от 1 до c); O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ; E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия

χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}, \quad (2)$$

где A, B, C, D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности; N – общее число исследуемых; ! – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

При исследовании абразивного износа материалов для прямых и непрямых реставраций при повышенном стирании зубов при помощи цифровых окклюзиограмм для определения нормальности распределения каждой переменной выборочной совокупности использовался критерий Шапиро-Уилка (W). Установлено, что все переменные имеют нормальное распределение. Поэтому в качестве описательных статистик нами использованы средняя арифметическая величина, среднеквадратическое (стандартное) отклонение в формате Mean \pm SE, а для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами применялись параметрические статистические методы, в частности, t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для всех сравнений выбранный уровень статистической значимости составлял 5% ($p \leq 0,05$). Оценка равенства дисперсий сравниваемых выборок осуществлялась с помощью критерия Левена.

При изучении цитотоксичности частиц, полученных при истирании композитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate в экспериментах *in vitro*, достоверность разницы оптической плотности клеток в МТТ и тесте с нейтральным красным в опытных лунках по сравнению с контрольными определяли по t-критерию Стьюдента, достоверное различие принято при $p < 0,05$.

В ходе морфометрического анализа для выявления различий в количестве Ki67-позитивных ядер по сравнению с контрольными животными использовали тест Краскела — Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ и визуализация данных проводились в среде для статистических вычислений R с использованием дополнительных пакетов. Данные представлены в виде $\text{Mean} \pm \text{SD}$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ И НЕПРЯМЫХ РЕСТАВРАЦИЙ И РАЗЛИЧНЫХ РЕСТАВРАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ПОВЫШЕННОМ СТИРАНИИ ЗУБОВ

3.1. Анкетирование врачей-стоматологов

Среди анкетированных были работники бюджетных (терапевты – 38, ортопеды – 42) и частных учреждений (терапевты – 76, ортопеды – 75), а также совмещающие в учреждениях обеих форм собственности (терапевты – 12, ортопеды – 5). Анкеты были разделены на группы по стажу врачебной работы:

- До 10 лет: терапевты – 37, ортопеды – 32.
- 10 – 30 лет: терапевты – 53, ортопеды – 51.
- Более 30 лет: терапевты – 36, ортопеды – 39.

В результате анализа данных анкет выяснилось, что из опрошенных врачей-стоматологов занимаются диагностикой повышенного стирания зубов 85,7% терапевтов и 96,7% ортопедов (Таблица 1). Следует отметить, что среди врачей, не диагностирующих повышенное стирание зубов, большую часть составляют молодые доктора с опытом работы менее 10 лет.

Интересно отметить, что лечением повышенного стирания зубов занимаются большинство врачей-стоматологов-ортопедов – 84,4% и всего 8,7% терапевтов (см. таблицу 1). Большинство стоматологов-терапевтов (72,2%) считают целесообразным направлять таких пациентов для лечения к стоматологам-ортопедам, 18,2% – вообще не занимаются лечением данной патологии и только 1 человек из опрошенных направляет пациентов к коллегам с большей квалификацией. Среди стоматологов-ортопедов всего 4,9% не занимаются лечением повышенного стирания зубов, 9% врачей направляют пациентов к более опытным коллегам и только двое – к стоматологам-терапевтам. Данные результаты позволяют сделать вывод о том, что чаще лечением

повышенного стирания зубов занимаются стоматологи-ортопеды не зависимо от того к врачам какой специальности пациенты с данной патологией пришли на первичный приём.

Таблица 1 – Количество врачей-стоматологов разных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением повышенного стирания зубов

Сравниваемый признак	Терапевты				Ортопеды				p-уровень
	Да		Нет		Да		Нет		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Количество врачей, диагностирующих повышенное стирание зубов	108	85,7	18	14,3	118	96,7	4	3,3	0,003
Количество врачей, занимающихся лечением повышенного стирания зубов	11	8,7	23	18,2	103	84,4	6	4,9	<0,001

При выборе метода лечения повышенного стирания зубов врачи обеих специальностей отдают предпочтение непрямым реставрациям: 88,3% среди стоматологов-терапевтов и 98,3% среди стоматологов-ортопедов (Таблица 2).

Таблица 2 – Использование прямых и не прямых реставраций при лечении повышенного стирания зубов врачами-стоматологами разных специальностей

Сравниваемый признак	Терапевты				Ортопеды				p-уровень
	Прямые		Непрямые		Прямые		Непрямые		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Методы восстановления зубов	12	11,7	91	88,3	2	1,7	114	98,3	0,002

Среди 14 врачей, отдающих предпочтение прямым реставрациям, наибольшей популярностью пользуется нанокompозитный материал Filtek Ultimate, его отметили 9 врачей, немного меньше (7 врачей) используют для работы субмикрoгибридный материал Estelite Sigma Quick, 6 – наногибридные

композиты Tetric EvoCeram и Ceram X, 5 – наногибридные композиты Tetric N-Ceram и IPS Empress Direct. Всего 4 врача выполняют реставрации из микрогибридного композита Herculite, микрогибридный композит Charisma и микроматричный материал Esthet X HD, 2 – из наногибридного композита Premise и 1 – из микрогибридного композита Dynamic Plus. Полученные данные свидетельствуют о том, что нанокомпозитные материалы являются наиболее предпочтительными среди врачей-стоматологов для восстановления утраченных твёрдых тканей зубов при повышенном стирании.

Среди качеств, диктующих выбор определённых материалов для реставраций твёрдых тканей зубов при повышенном стирании, по мнению врачей-стоматологов наибольшее значение имеет устойчивость к абразивному износу. Его отметили все 14 врачей, предпочитающих метод прямого восстановления зубов. 12 врачей выделили прочность материала, 9 – хорошую эстетику, 8 – хорошую полируемость, 6 – удобство в работе и 2 – большое количество оттенков материала. Учитывая причины, по которым врачи отдают предпочтение тем или иным материалам, можно утверждать, что нанокомпозитные материалы действительно обладают высокими прочностными характеристиками в сочетании с хорошей эстетикой.

Из 205 врачей, считающих при повышенном стирании зубов более целесообразным не прямой метод, используют в работе металлокерамику – 31 (15,1%), безметалловую керамику – 174 (84,9%) (для статистического анализа различий использовался Z-критерий. Расчёты показали значимость различий на уровне $p < 0,01$). Выбор материалов зачастую обоснован не только их свойствами (189 врачей) и квалификацией врача (7 врачей), но и техническими возможностями лаборатории и клиники (39 врачей).

Из свойств материалов, имеющих наиболее важное значение при лечении пациентов с повышенным стиранием зубов, устойчивость к истиранию и прочность отметили 94,6 и 92,3% соответственно. Половина врачей выделяет хорошую полируемость материала и 43,5% – эстетические свойства (Таблица 3).

Таблица 3 – Значимость свойств реставрационных материалов для лечения повышенного стирания зубов по мнению врачей-стоматологов

Факторный признак	Результативный признак				Сумма	p-уровень
	Да		Нет			
	Абс.	%	Абс.	%		
Прочность	229	92,3	19	7,7	248	<0,001
Устойчивость к истиранию	235	94,6	13	5,2	248	
Полируемость	124	50,0	124	50,0	248	
Эстетика	108	43,5	140	56,5	248	

Установлены статистически значимые различия между анализируемыми признаками. Поскольку абсолютное большинство врачей (93,6%) для лечения повышенного стирания зубов отдают предпочтение непрямым реставрациям, можно сделать вывод, что, по мнению практикующих врачей, именно не прямые реставрации обеспечивают более долговечный и стабильный результат лечения. В то же время тотальное восстановление зубного ряда прямыми композитными реставрациями как вариант лечения повышенного стирания зубов на сегодняшний день остаётся достаточно распространенным.

3.2. Анализ медицинских карт стоматологического больного пациентов, получивших лечение по поводу повышенного стирания и кариозных поражений жевательных поверхностей зубов

В результате анализа данных медицинских карт стоматологического больного выявлено, что из 130 пациентов без сопутствующей соматической патологии, патологической подвижности зубов, патологических видов прикуса, заболеваний пародонта 15 обратились за стоматологической помощью в связи с генерализованной формой повышенного стирания твёрдых тканей зубов. Этим пациентам было проведено тотальное восстановление всех имеющихся зубов в зубном ряду при помощи прямых и не прямых реставраций, причём у четырёх пациентов были восстановлены оба зубных ряда, остальным реставрации

выполнены только на нижнем или верхнем зубном ряду. Всего в этой группе вылечено 238 зубов, часть из которых были подвержены и кариозному разрушению.

Остальные 115 пациентов получили лечение в результате кариозных и некариозных поражений отдельных зубов. Всего в этой группе было восстановлено 347 зубов, 46 из которых подверглись некариозному повреждению (клиновидный дефект, скол эмали, локализованная стираемость и т.д.). Количество кариозных полостей I класса по Блэку и полостей типа МО, ОД и МОД определялось относительно общего количества пролеченных зубов в данной группе и отражено на рисунке 17. Наибольшее количество составили полости I класса по Блэку – 136 полостей, что составляет 39,2% от общего числа выявленных кариозных поражений твёрдых тканей зубов, количество полостей остальных типов распределилось следующим образом: МО – 47 зубов (13,5%), ОД – 56 зубов (16,1%), МОД – 23 зуба (6,6%).



Рисунок 17 – Распространённость заболеваний твёрдых тканей зубов с повреждением окклюзионной поверхности зуба по данным медицинских карт стоматологического больного

Таким образом, общее количество зубов с кариозными повреждениями жевательной поверхности составило 262 (75,5%), т.е. большую часть от общего числа пролеченных зубов. Это означает, что восстановление твёрдых тканей зубов на жевательной поверхности, где реставрационный материал подвергается повышенной функциональной нагрузке, проводится не только при повышенном стирании зубов, а в большинстве случаев и при кариесе.

Лечение зубов с повышенным стиранием и кариозными поражениями проводилось как с помощью прямых, так и с помощью непрямых реставраций. Из 238 зубов только 71 (29,8%) был восстановлен пломбами, остальные 167 зубов (70,2%) – при помощи непрямых реставраций. При лечении кариозных поражений складывается иная ситуация: только 43 (12,4%) зуба из 347 были восстановлены безметалловыми вкладками, остальные 304 зуба (87,6%) отреставрированы прямыми реставрациями. Таким образом, общее количество зубов с повреждениями окклюзионной поверхности составило 585, из которых при помощи пломб было восстановлено 375 зубов (64,1%), при помощи непрямых реставраций – 210 зубов (35,9%).

Для прямых реставраций зубов были использованы следующие пломбировочные материалы: нанокомпозитный стоматологический материал Estelite Sigma Quick, микрогибридный композитный материал Charisma Opal, нанокерамический реставрационный материал Ceram X, нанокомпозитный стоматологический материал Filtek Ultimate и микроматричный реставрационный материал Esthet X HD. Все материалы являются универсальными и рекомендуются производителями для восстановления как боковых, так и передних зубов зубного ряда. Частота использования данных материалов отображена на рисунке 18. Наибольшее количество зубов было восстановлено материалами Esthet X HD и Estelite Sigma Quick – 107 зубов (28,5% от общего числа зубов с прямыми реставрациями) и 98 зубов (26,1%) соответственно. Немного реже использовался нанокомпозит Filtek Ultimate – 86 зубов (22,9%). Меньше всего зубов было отреставрировано материалами Charisma Opal и Ceram X – 51 зуб (14%) и 33 зуба (8,8%) соответственно.

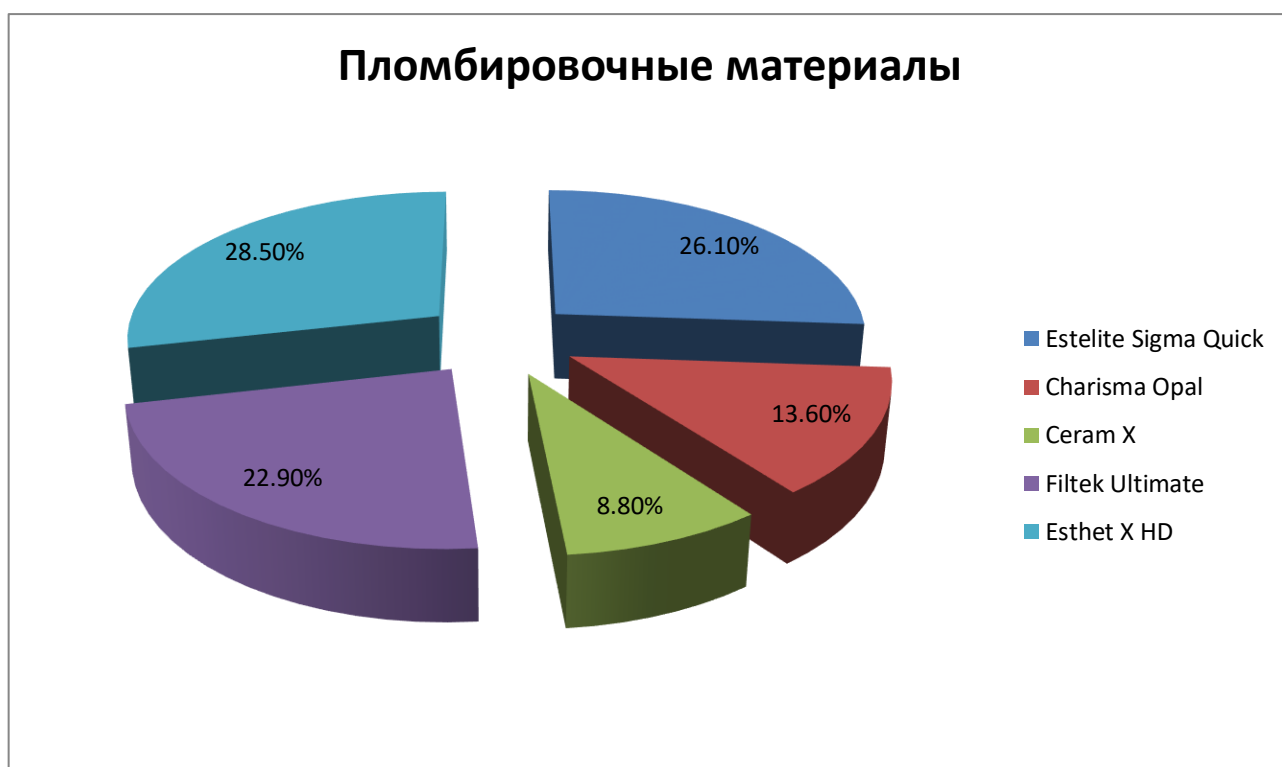


Рисунок 18 – Частота применения различных пломбировочных материалов при восстановлении жевательной поверхности зубов по данным медицинских карт стоматологического больного

Подводя итог, можно сделать вывод о том, что большинство заболеваний твёрдых тканей зубов требует восстановления их окклюзионной поверхности, причём с этой целью зачастую используются прямые реставрации, а именно нанокompозитные стоматологические материалы ввиду универсальности их применения, хороших манипуляционных и эстетических характеристик.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ АБРАЗИВНОГО ИЗНОСА МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПРЯМЫХ И НЕПРЯМЫХ РЕСТАВРАЦИЙ ПРИ ПОВЫШЕННОМ СТИРАНИИ ЗУБОВ И ИССЛЕДОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО И РАЗМЕРНОГО СОСТАВА ПОРОШКА, ОБРАЗУЮЩЕГОСЯ ПРИ ИСТИРАНИИ НАНОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА

4.1. Изучение изменения площади окклюзионных контактов реставраций на цифровых окклюдзиограммах, выполненных с помощью аппарата T-Scan III

Результаты измерения средней площади окклюзионных контактов при помощи цифровых окклюдзиограмм у пациентов с повышенным стиранием зубов при помощи прямых (1-я группа) и непрямых (2-я группа) реставраций через 1 месяц после завершения лечения не имели существенных достоверных различий и составляли $(263 \pm 12,36)$ мм² и $(272 \pm 13,22)$ мм² соответственно, что также соответствовало показателям в контрольной группе – $(266 \pm 11,48)$ мм². Через 2 года после проведения лечения в группе с непрямыми реставрациями, как и в контрольной группе не произошло существенных изменений средней площади смыкания зубов, что видно из рисунка 19. В группе с прямыми реставрациями из нанокompозитного материала средняя площадь окклюзионных контактов увеличилась с $(263 \pm 12,36)$ мм² до $(306 \pm 14,24)$ мм².

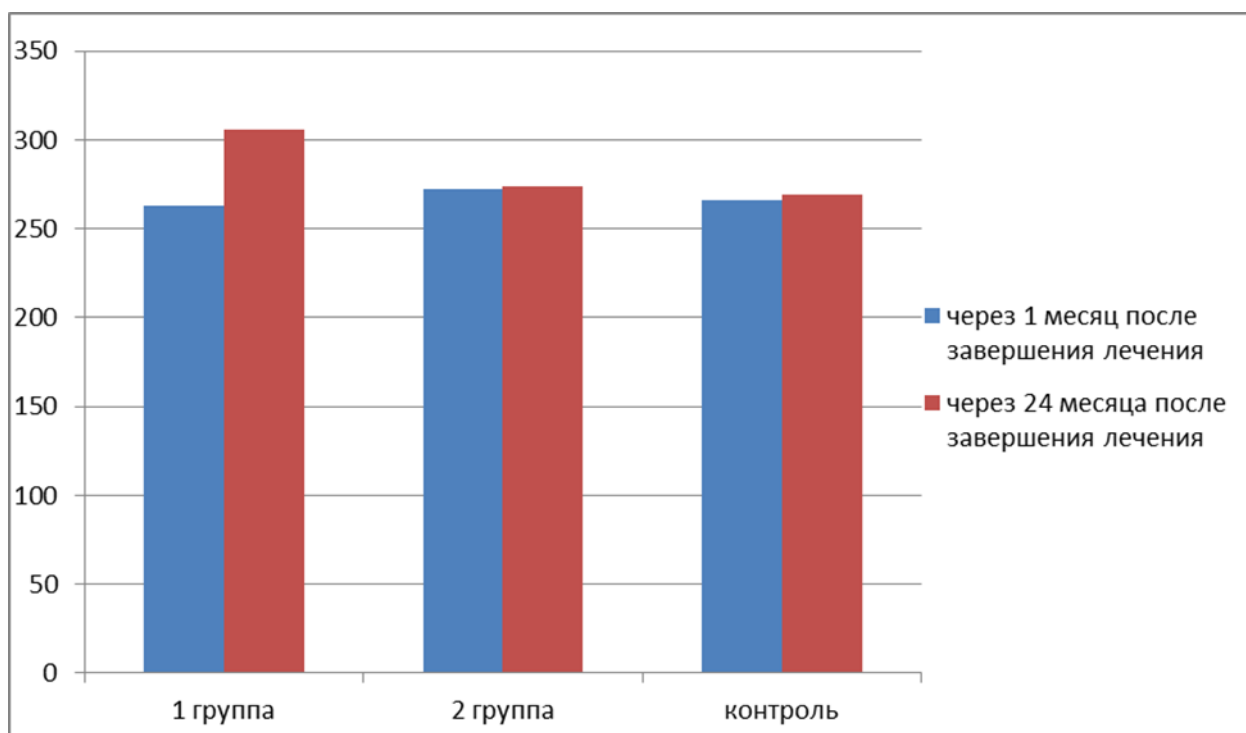


Рисунок 19 – Показатели средней площади окклюзионных контактов зубов у пациентов с прямыми и непрямыми реставрациями зубов через 1 и 24 месяца после завершения лечения повышенного стирания зубов и контрольной группы

Полученные данные свидетельствуют о стабильности литий-дисиликатной керамики, её устойчивости к абразивному износу подобной эмали зуба. Увеличение площади окклюзионных контактов реставраций из нанокompозита свидетельствует об изменении контактов от точечных к более плоскостным и объясняется абразивным износом реставрационного материала.

4.2. Изучение изменения площади окклюзионных контактов реставраций на восковых окклюзиограммах, изготовленных при имитации жевания на «Стенде жевательных движений»

Поскольку на модели верхней челюсти «Стенда жевательных движений» прямые реставрации были изготовлены по прозрачному силиконовому отisku, а

непрямые – по оптическому оттиску, выполненным до препарирования зубов, т.е. были идентичными, достоверной разницы в площади окклюзионных контактов, определенной при помощи восковых окклюзиограмм, непосредственно после установки реставраций не обнаружено. Средняя площадь контактов составила 2,68 см². После жевательной нагрузки на «Стенде жевательных движений» увеличение площади окклюзионных контактов по восковым окклюзиограммам наблюдалось во всех трёх группах, однако при керамических реставрациях изменилась незначительно – до 2,71 см², при нанокомпозитных реставрациях составила 2,94 см², а у микрогибридных композитов была максимальной – 3,13 см².

4.3. Изучение физических характеристик частиц, образующихся при экспериментальном истирании нанокомпозитного материала при помощи тёмнопольной микроскопии

Важными физическими характеристиками частиц, определяющими их реакционную способность, являются гидродинамический диаметр (размер) и дзета-потенциал. Гидродинамический размер частиц определяется методом динамического рассеяния лазерного излучения, который в диапазоне размеров частиц от 1 нм до 6 мкм Международным стандартом ISO/CD 22412 указан как первичный метод измерения линейного размера частиц в жидких средах [12]. Значение дзета-потенциала частицы определяет стабильность раствора, степень и характер взаимодействия между частицами.

Гидродинамический диаметр (размер) частиц порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3MTMESPETMFiltekTMUltimate в культуре клеток карциномы лёгкого человека A549, составил (2859±22,6) нм, а дзета-потенциал частиц имел отрицательный заряд (-50,65±0,49) мВ.

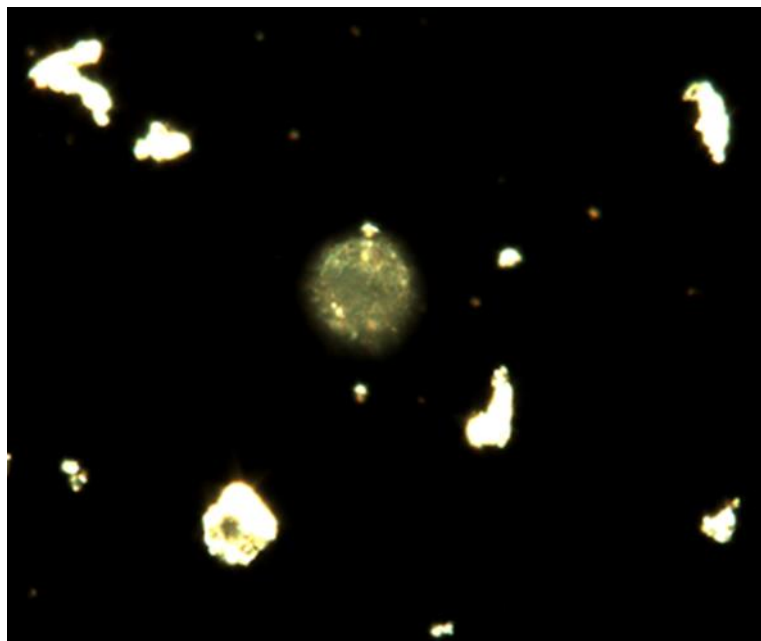


Рисунок 20 – Тёмнопольная микрофотография частиц порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate и клеток A549

Несмотря на то что гидродинамический диаметр частиц не входит в наноразмерный диапазон, наличие наночастиц в порошке, полученном при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, не исключено. Высокий дзета-потенциал означает стабильность суспензии частиц, т.е. раствор устойчив по отношению к агрегации. При этом установлено, что отрицательно заряженные микроразмерные частицы не присоединяются к клеточной мембране, однако наноразмерные частицы были обнаружены внутри клеток (Рисунок 20).

4.4. Изучение химического состава порошка, образующегося при экспериментальном истирании нанокompозитного материала, и размера входящих в его состав частиц

По панорамным снимкам (увеличение $\times 2000$, $\times 6000$), выполненным в ходе электронно-микроскопического анализа поверхности порошка, полученного при

истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate на «Стенде жевательных движений», можно судить об однородности его структуры (Рисунки 21, 22). Порошок состоит из агломератов размерностью от 300 нм до 5 мкм. При больших увеличениях (в 40 000, 70 000, 100 000 крат) обнаружилось, что поверхность агломератов состоит из частиц менее 100 нм – наночастиц (Рисунки 23 – 25).

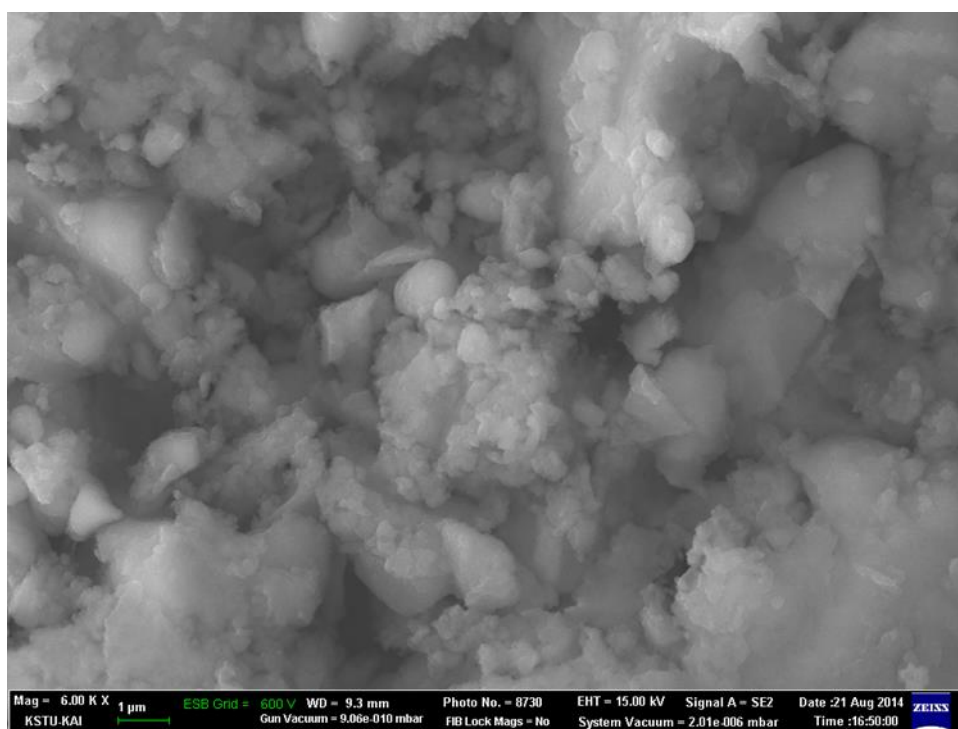


Рисунок 21 – Электронно-микроскопический снимок поверхности порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (ув. ×6000)

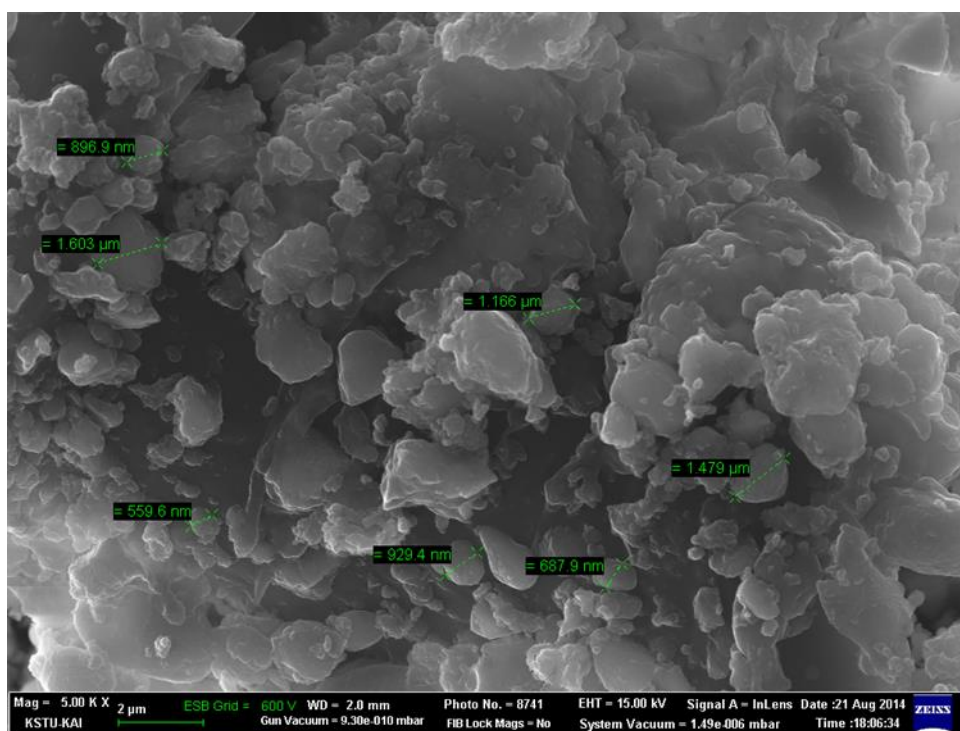


Рисунок 22 – Электронно-микроскопический снимок поверхности порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate с измерением размеров агломератов (ув. ×6000)

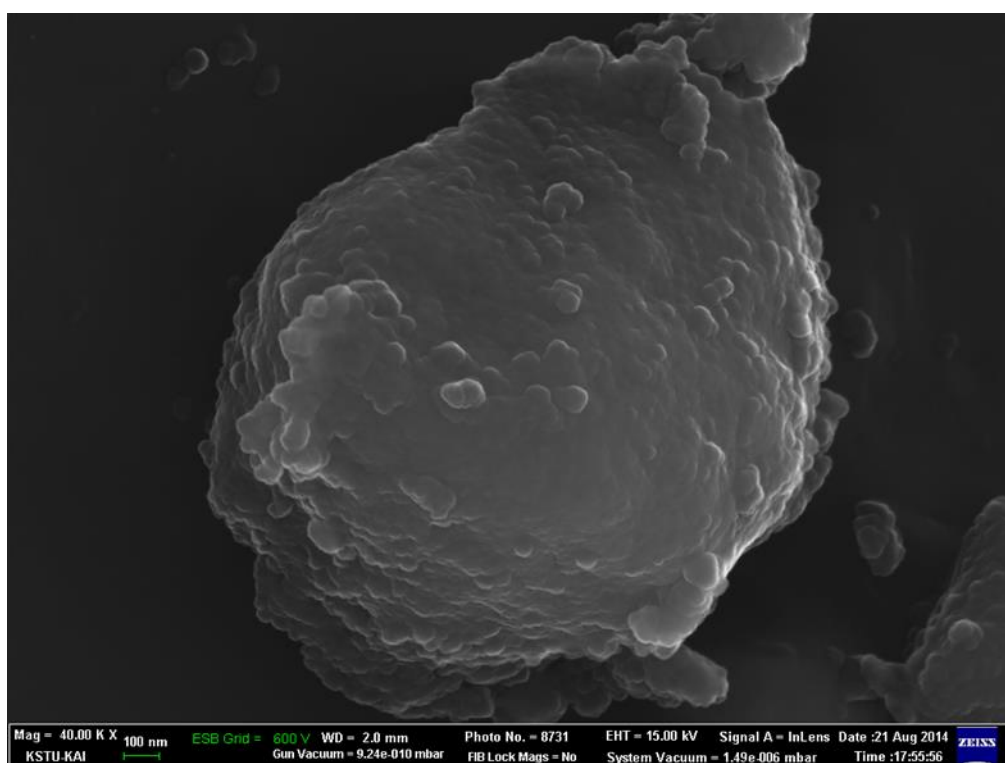


Рисунок 23 – Электронно-микроскопический снимок агломерата порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (ув. ×40000)

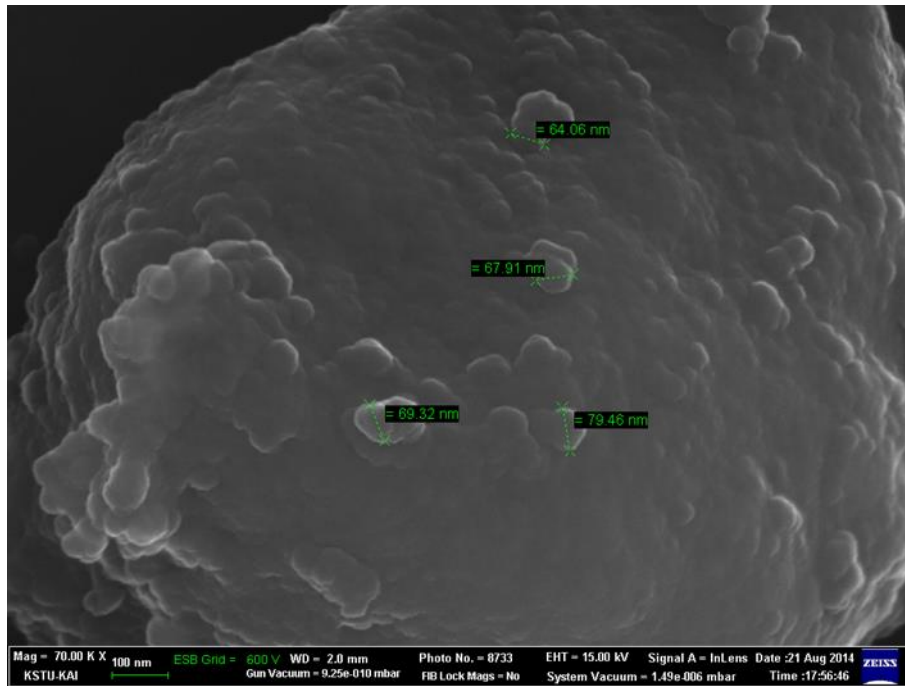


Рисунок 24 – Электронно-микроскопический снимок агломерата порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, с обозначением размерности наночастиц на поверхности (ув. $\times 70000$)

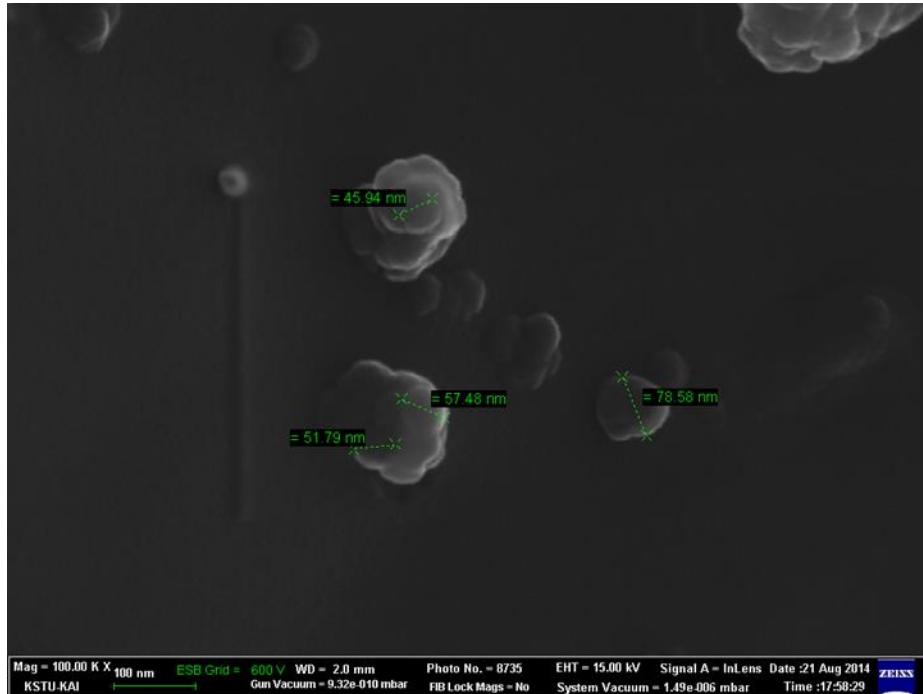


Рисунок 25 – Электронно-микроскопический снимок агломерата порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, с обозначением размерности наночастиц на поверхности (ув. $\times 100000$)

Таким образом, при электронно-микроскопическом анализе порошка, полученного при экспериментальном истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate на «Стенде жевательных движений», в его составе определяются агломераты различного размера, поверхность каждого из которых состоит из наночастиц, что доказывает истираемость нанокompозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate на наноразмерные частицы при жевательной нагрузке.

При электронно-микроскопическом анализе поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию на «Стенде жевательных движений», где в качестве антагонистов были установлены металлические коронки, также наблюдаются кластерные образования (Рисунки 26, 27), состоящие из частиц, близких к сферической форме, размерностью около 40–60 нм (Рисунок 28).

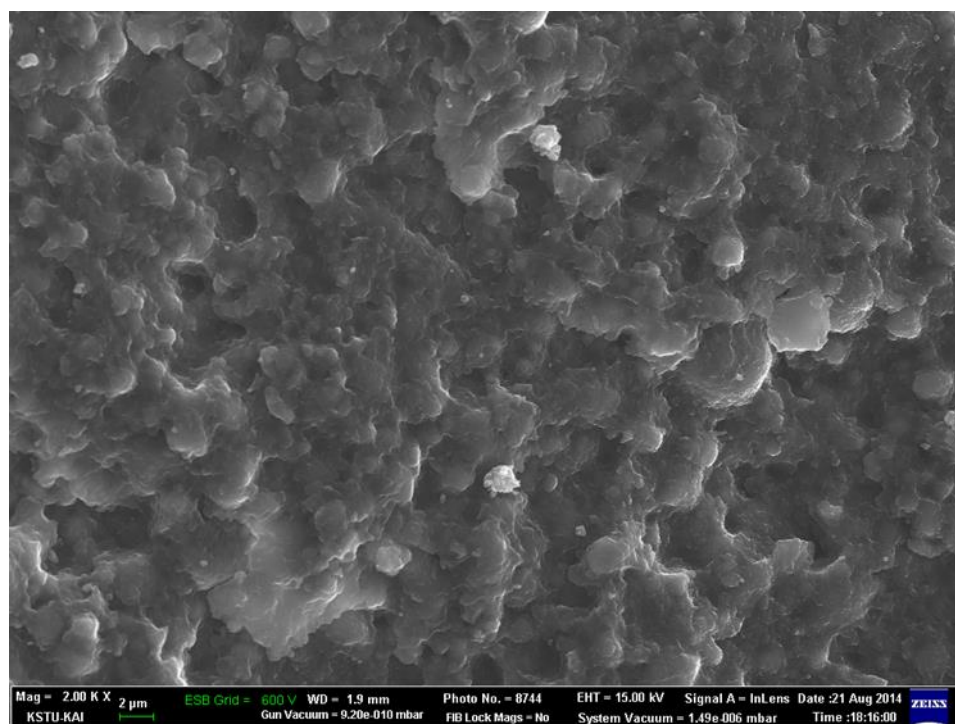


Рисунок 26 – Электронно-микроскопический снимок поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию (ув. ×2000)

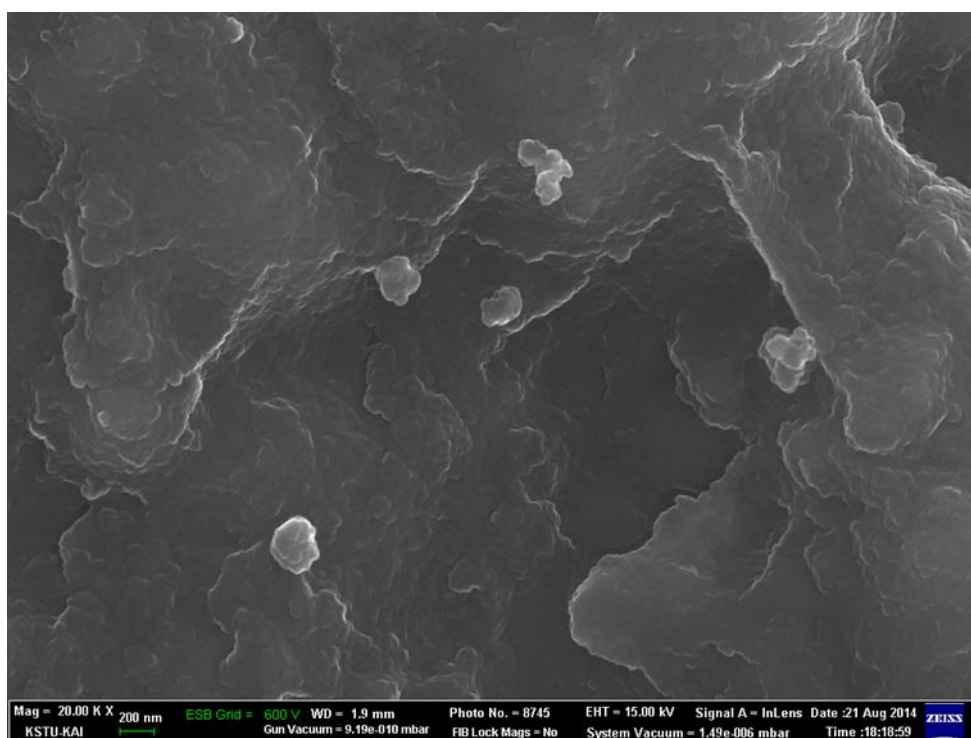


Рисунок 27 – Электронно-микроскопический снимок поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3М™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию (ув. $\times 20000$)

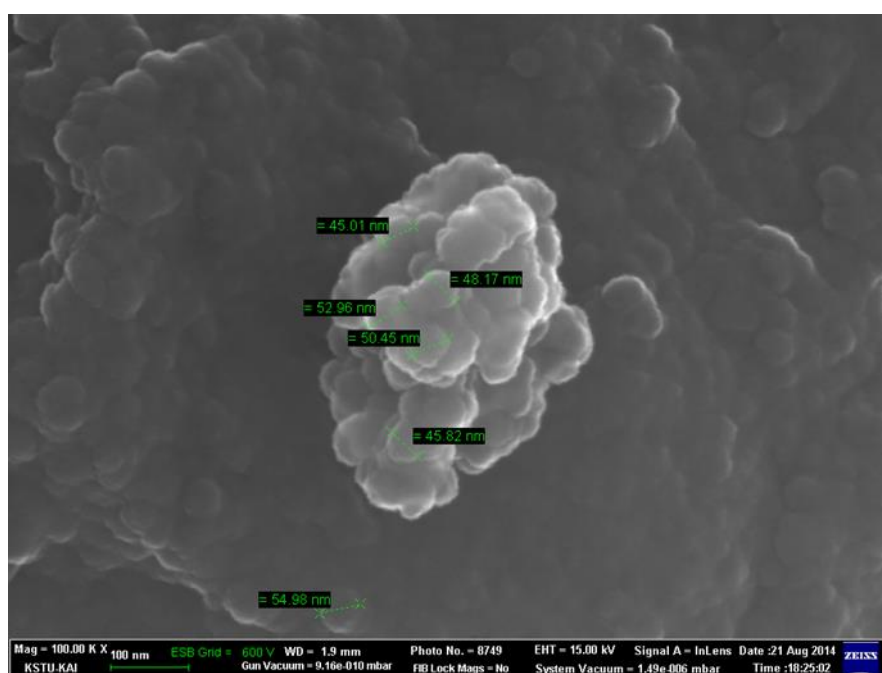


Рисунок 28 – Электронно-микроскопический снимок агломерата на поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3М™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию, с обозначением размерности наночастиц на поверхности (ув. $\times 100000$)

Таким образом, результаты электронно-микроскопического анализа поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate полностью соответствуют информации о структуре материала, указанной производителем в инструкции.

Результаты изучения элементного состава порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, в различных точках образца показали, что порошок содержит 30,62–55,5% кремния и 18,76–26,55% циркония, а также присутствует небольшое количество примеси меди, не более 2% (Рисунки 29, 30). В своём исследовании мы вычитали из спектров углерод в связи с тем, что после фиксации порошка на токопроводящий углеродный скотч на алюминиевом держателе он напылялся углеродным слоем для стока заряда и получения высокоразрешающих микрофотографий.

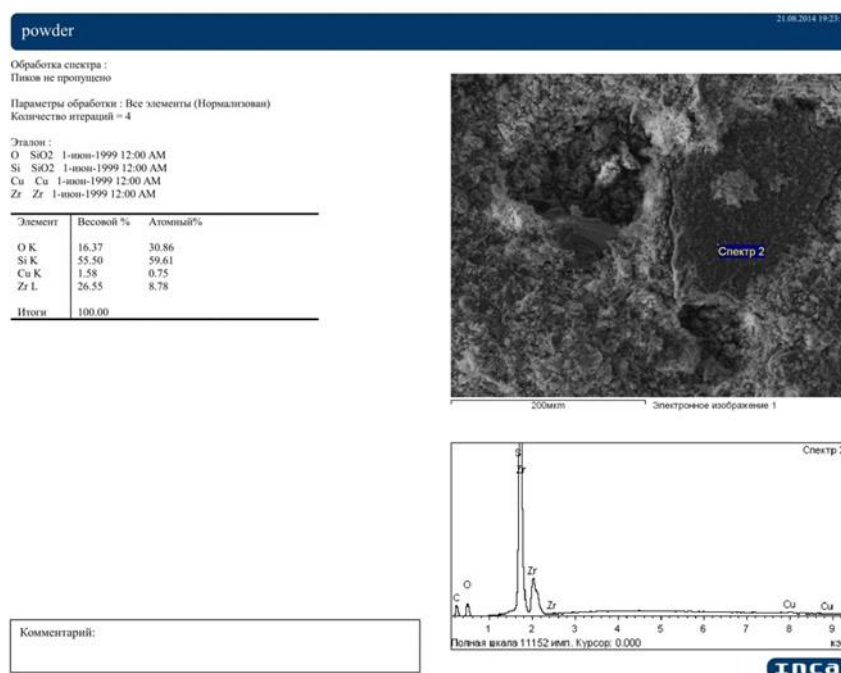


Рисунок 29 – Элементный состав с точки на поверхности образца порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (спектр 1)

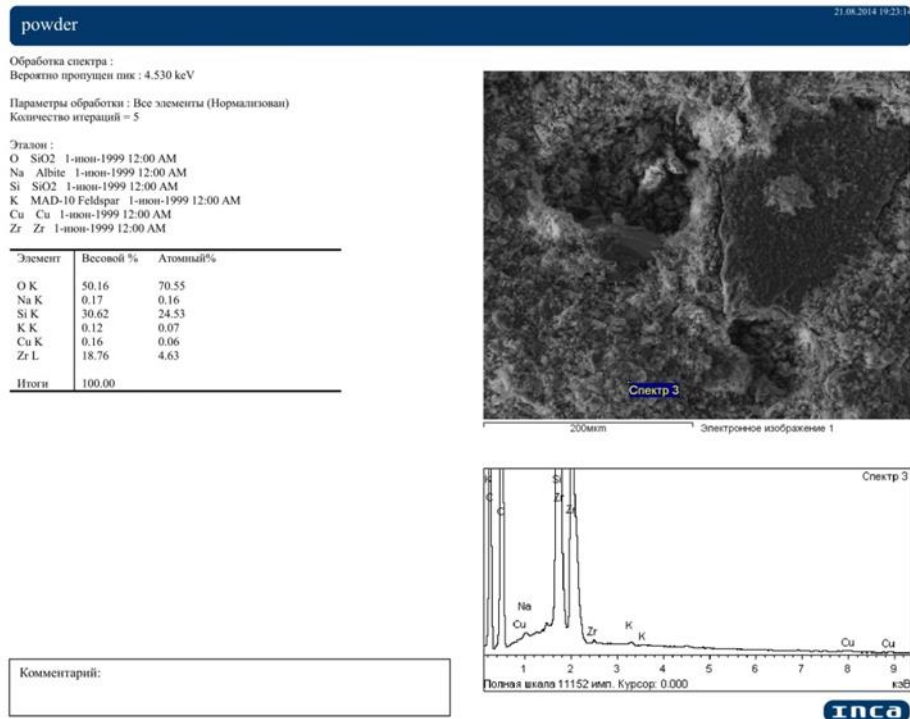


Рисунок 30 – Элементный состав с точки на поверхности образца порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (спектр 2)

По картам распределения элементов мы можем наблюдать, что оксид кремния и оксид циркония распределены равномерно по всей поверхности образца (Рисунок 31).

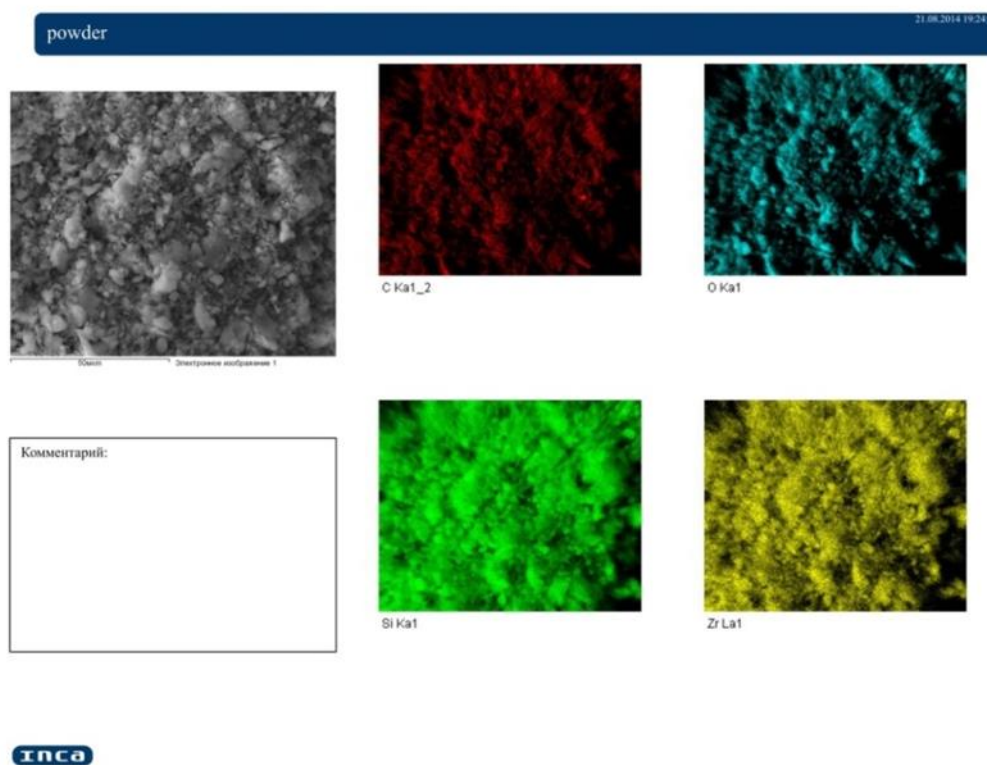


Рисунок 31 – Карта распределения элементов по поверхности образца порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, при микрозондовом рентгеноспектральном анализе

Таким образом, результаты электронно-микроскопического и микрозондового рентгеноспектрального анализа порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, соответствуют информации о структуре и составе материала, указанной производителем в инструкции. Порошок представляет собой смесь кремния и циркония в виде агломератов, состоящих из частиц наноразмерного диапазона и свободных неагломерированных наночастиц. Это означает, что при истирании нанокompозита действительно выделяются свободные наночастицы, которые могут контактировать с тканями организма.

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИСТИРАНИИ НАНОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА

5.1. Изучение цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала на культуре клеток карциномы лёгкого человека A549

Анализ пролиферативной активности клеток карциномы лёгкого человека A549 показал, что при концентрации порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, 0,313 мг/мл и ниже клетки не только сохраняют жизнеспособность, но также способны к росту и пролиферации. Через 48 часов инкубации клетки A549, обработанные исследуемым веществом в данных концентрациях, пролиферировали подобно интактным клеткам, при этом наблюдалось незначительное отставание в вариантах с концентрациями исследуемого вещества 0,313 и 0,156 мг/мл. Через 72 часа культивирования площадь заполнения лунок в концентрациях 0,313 мг/мл и ниже была примерно одинаковой и составляла около 97%. Показатели апоптоз-индуцирующей активности исследуемого вещества представлены в таблице 4.

Таким образом, установлена линейная зависимость действия частиц порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на выживаемость и индуцированный апоптоз клеток A549 в присутствии исследуемого порошка в различной концентрации. Исследуемое вещество не оказывает токсического эффекта на клетки A549 в концентрациях 0,313 мг/мл и ниже. При этом доля погибших клеток была наиболее выражена (более 10%) при концентрациях исследуемого вещества 2,5; 1,25; 0,625 мг/мл.

Таблица 4 – Показатели апоптоз-индуцирующей активности частиц нанокompозита

Концентрация исследуемого вещества, мг/мл	Показатели прибора Tali Image-Based Cytometer		
	Живые клетки, %	Мёртвые клетки, %	Апоптоз, %
Контроль	99	1	-
2,5	53	44	3
1,25	73	17	9
0,625	84	15	1
0,313	91	6	3
0,156	94	5	1
0,078	95	5	1
0,039	95	3	1
0,019	96	3	1
0,009	97	3	-

Связи с тем, что принцип МТТ-теста основан на способности МТТ-реагента (соль тетразолия) в живых клетках восстанавливаться до кристаллов формазана фиолетового цвета, о результатах исследования судили по изменению оптической плотности в лунках с культурой клеток А549, инкубированной в течение суток с порошком нанокompозитного материала, по сравнению с контрольными лунками. Как показали результаты МТТ-теста (см. рисунок 29), средняя ингибиторная концентрация (IC₅₀) исследуемого вещества – концентрация, которая на 50% подавляет способность клеток переводить соль тетразолия в формазан для клеток линии А549, составила 1,25 мг/мл. В лунках с концентрацией исследуемого вещества 0,009–0,156 мг/мл выживаемость клеток составила 94,9–98,9% соответственно. Значительное снижение митохондриальной активности клеток А549 начинается при концентрации частиц нанокompозита 0,313 мг/мл.

Как видно из рисунка 32 внесение препарата в концентрациях от 0,156 до 10 мг/мл вызывает достоверное снижение митохондриальной активности клеток, при этом доля погибших клеток увеличивается с 16,4 до 81,1% соответственно.

MTT-test

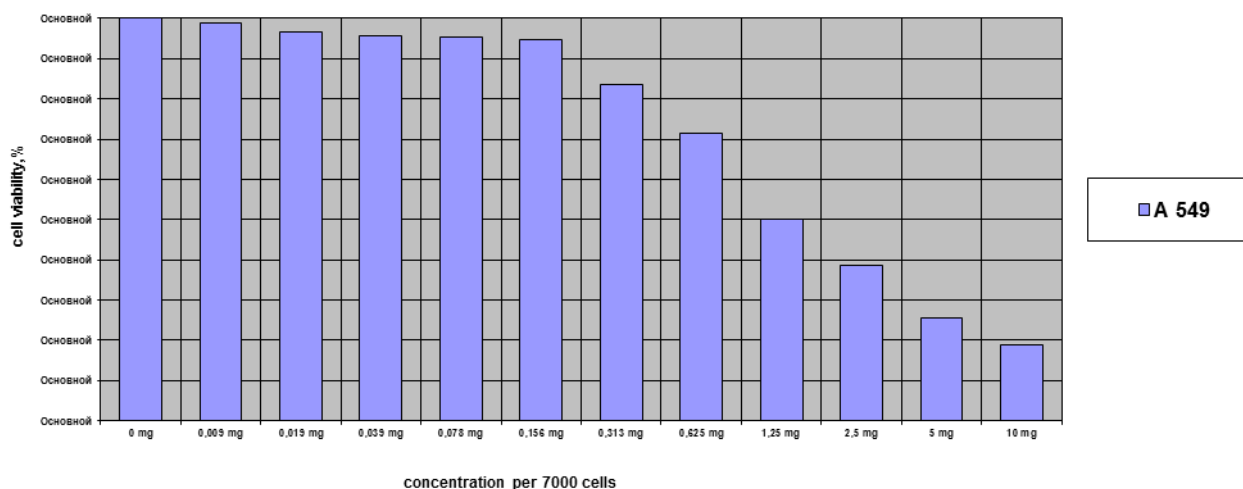


Рисунок 32 – Цитотоксическое действие порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на клетки A549 (MTT-тест)

С помощью теста, основанного на способности живых клеток окрашиваться нейтральным красным с аккумуляцией красителя в лизосомах, установлено, что концентрация исследуемого препарата, ингибирующая на 53% эндоцитозную активность, составляет 1,25 мг/мл (Рисунок 33). Таким образом, при концентрациях исследуемого вещества выше 0,313 мг/мл эндоцитозная активность клеток уменьшалась пропорционально росту концентрации частиц нанокompозита.

NR-test

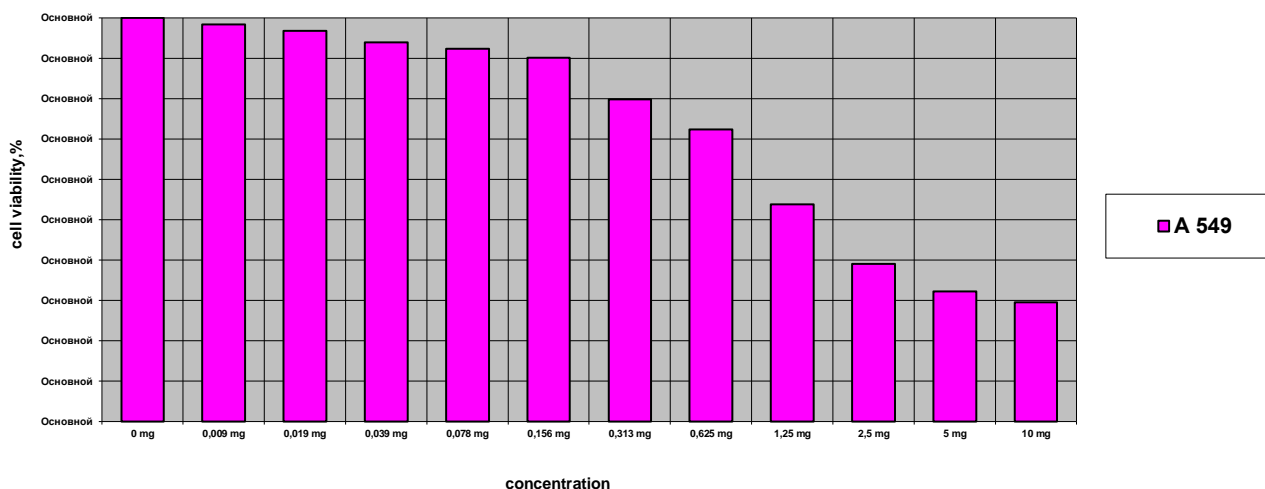


Рисунок 33 – Цитотоксическое действие порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на клетки A549 (NR-тест)

Таким образом, результаты изучения цитотоксичности частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на культуре клеток карциномы лёгкого человека A549 показали, что частицы порошка оказывают на клетки дозозависимое цитотоксическое действие.

5.2. Изучение влияния частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала на слизистую оболочку десны крысы

Для оценки результатов изучения влияния частиц, полученных при экспериментальном истирании нанокompозитного материала на слизистую оболочку десны крысы, проводили сравнение гистологических препаратов слизистой оболочки десны крыс, прилегающей к реставрациям из микрогибридного композитного материала Charisma Opal (1-я группа),

нанокompозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (2-я группа) и к сформированной полости с порошком, полученным при экспериментальном истирании нанокompозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (3-я группа), с гистологическими препаратами слизистой оболочки десны со стороны зубного ряда, противоположной отпрепарированному зубу, и контрольной группы.

При оценке результатов морфологического анализа у крыс с реставрацией из микрогибридного композитного материала Charisma Oral выявлены незначительные изменения строения слизистой оболочки десны, прилегающей к реставрации. Ороговение эпителия представляется более выраженным, особенно в области краевой десны; в эпителиальном слое отмечены клетки зернистого слоя. Эпителий проявляет признаки гиперкератоза (Рисунок 34). Степень гиперкератоза у разных животных этой группы варьирует от слабого до довольно выраженного. Наблюдается клеточный полиморфизм. Соединительная ткань собственного слоя в целом представляется неизменённой; встречаются участки уплотнения собственного слоя слизистой оболочки. В глубоких слоях соединительной ткани обнаружены кистозные образования, выстланные многослойным ороговевающим эпителием (см. рисунок 34). На контралатеральной стороне альвеолярная слизистая оболочка и десна имеют типичное строение. В области прикреплённой десны присутствует умеренно ороговевающий многослойный плоский эпителий (Рисунок 35). Подлежащая соединительная ткань собственного слоя образует высокие сосочки, вдающиеся в эпителий.

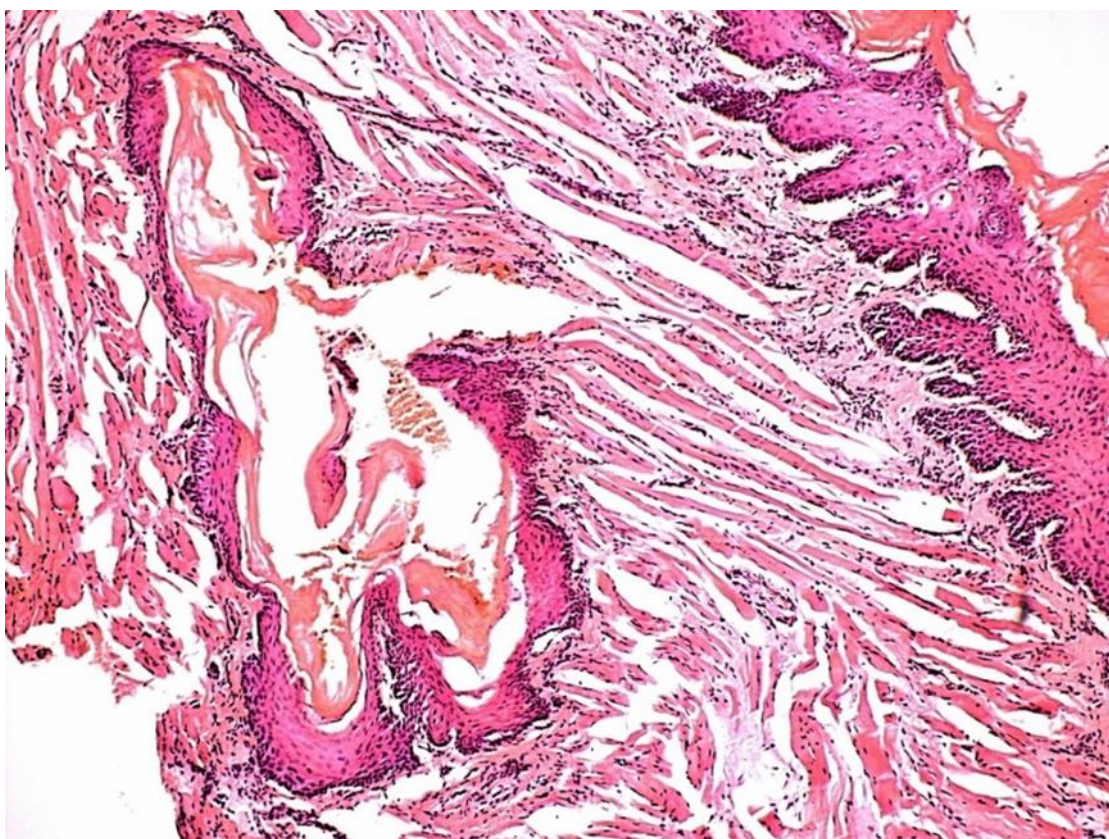


Рисунок 34 – Прилегающая к реставрации слизистая оболочка десны лабораторных крыс 1-й группы. Окраска гематоксин-эозном (ув. $\times 10$)

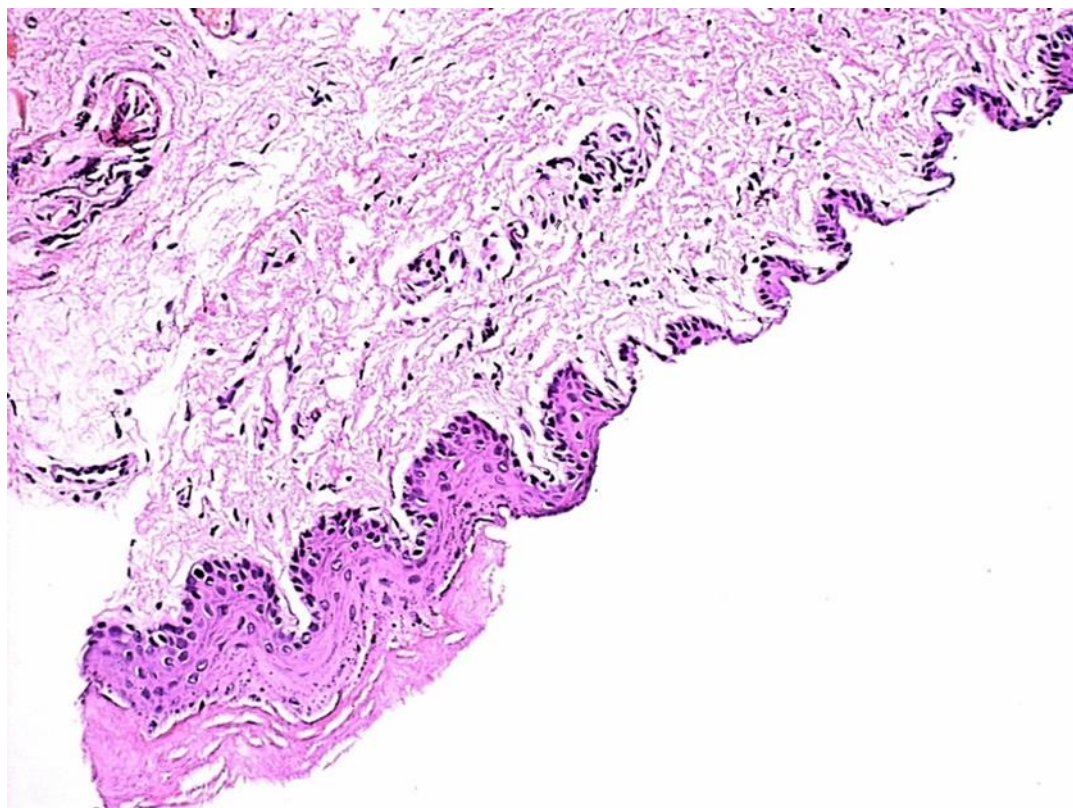


Рисунок 35 – Слизистая оболочка десны контралатеральной стороны лабораторных крыс 1-й группы. Окраска гематоксин-эозном (ув. $\times 20$)

Во 2-й группе животных с реставрацией из нанокомпозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate обнаружены существенные изменения строения прилегающей к реставрации слизистой оболочки десны. Ороговение эпителия усилено (гиперкератоз). Отмечено разрастание эпителиальных гребней, вдающихся в соединительную ткань, что произошло за счёт активной пролиферации базальных кератиноцитов, а также разрастание соединительнотканых сосочков (Рисунок 36). В эпителии присутствуют кисты, выстланные кератинизированной тканью (Рисунок 37). Кисты обнаружены как в поверхностных, так и в базальных слоях эпителиального пласта. В собственном слое слизистой оболочки выявлены признаки выраженного хронического воспаления: лимфоцитарные инфильтраты, уплотнения соединительной ткани в виде многочисленных пучков коллагеновых волокон. Строение слизистой оболочки также было изменено и на контралатеральной стороне. Ороговение эпителия более выражено, чем в 1-й группе. В отдельных участках наблюдается утолщение эпителия и формирование полых образований овальной формы, выстланных слоями кератинизированной ткани (ороговевающие кисты) (Рисунок 38). В собственном слое слизистой оболочки встречаются лимфоидные инфильтраты и уплотнённые пучки коллагеновых волокон, что свидетельствует о развитии хронического воспалительного процесса.

У животных 3-й группы, которым в препарированную полость зуба закладывали порошок, полученный при экспериментальном истирании нанокомпозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, строение слизистой оболочки десны нарушено. Отмечена пролиферация кератиноцитов базального слоя эпителия, за счет чего наблюдается разрастание эпителиально-сосочковых образований, вдающихся в собственный слой слизистой оболочки десны и, соответственно, увеличение высоты фиброзных сосочков (Рисунок 39). На контралатеральной стороне, где не проводились стоматологические манипуляции, выражены признаки хронического воспаления (Рисунок 40). В собственном слое слизистой оболочки присутствуют

многочисленные инфильтраты, наблюдается разрастание плотных пучков коллагеновых волокон.

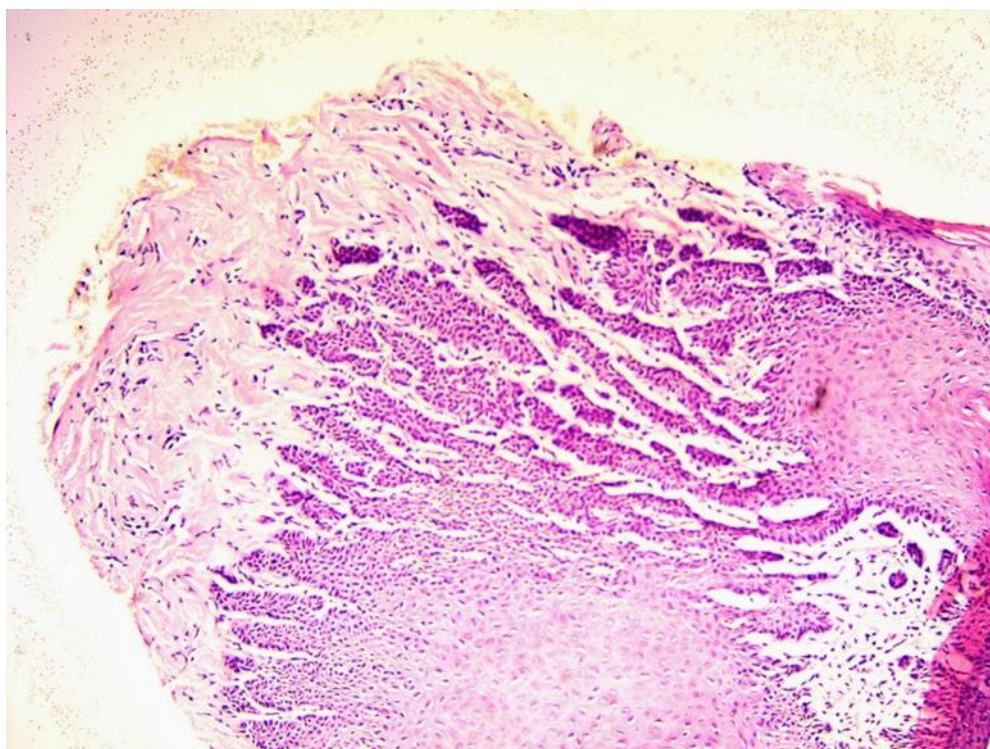


Рисунок 36 – Прилегающая к реставрации слизистая оболочка десны лабораторных крыс 2-й группы. Окраска гематоксин-эозном (ув. $\times 10$)

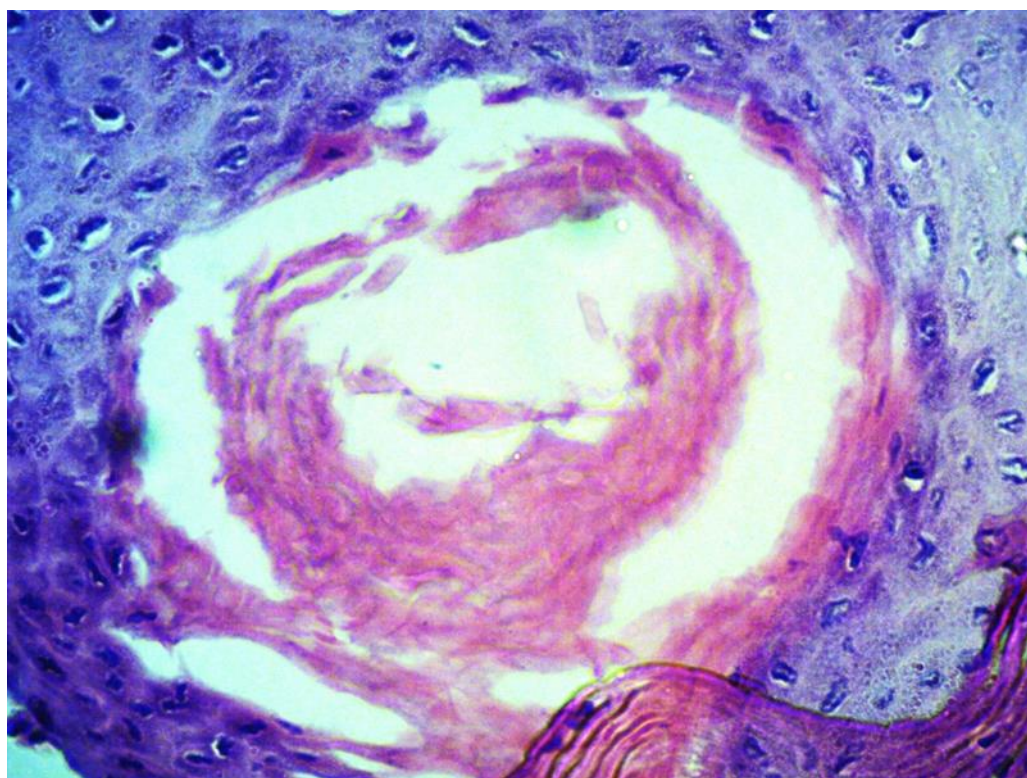


Рисунок 37 – Прилегающая к реставрации слизистая оболочка десны лабораторных крыс 2-й группы. Окраска гематоксин-эозном (ув. $\times 40$)

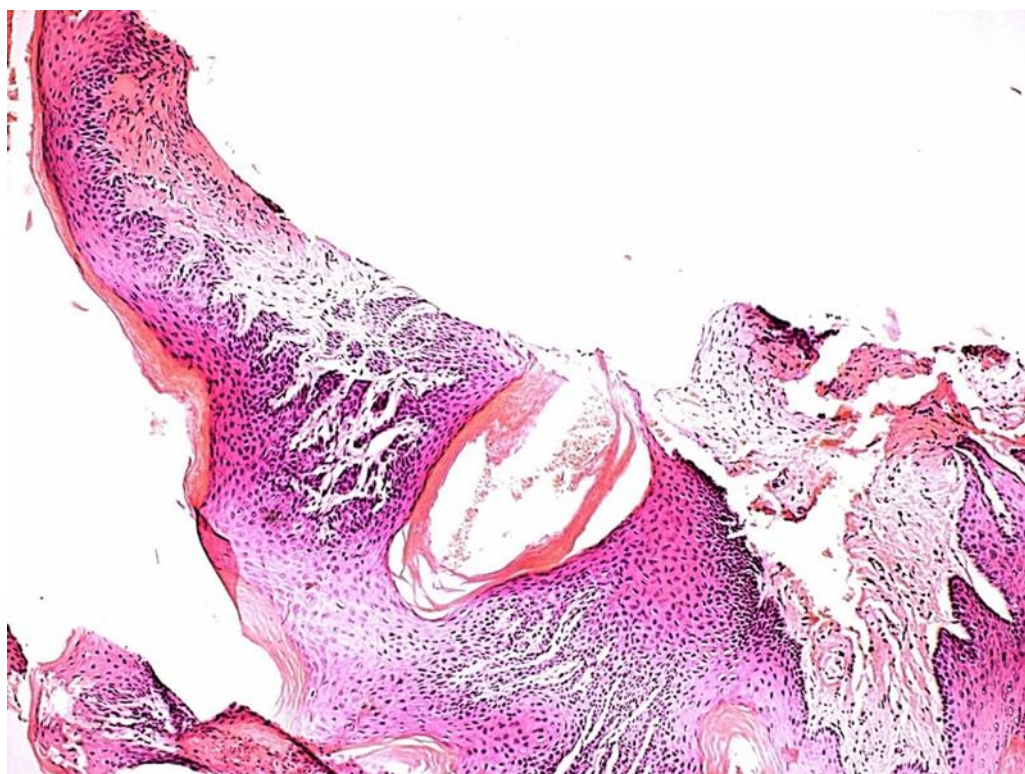


Рисунок 38 – Слизистая оболочка десны контралатеральной стороны лабораторных крыс 2-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. $\times 10$)

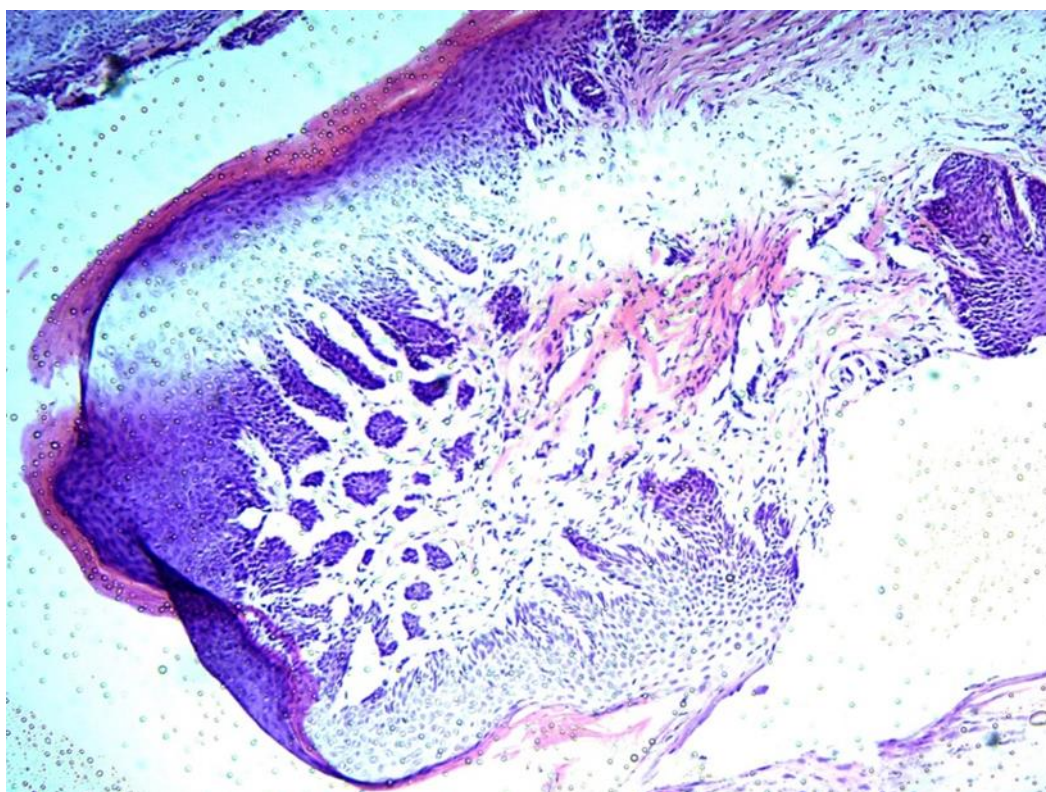


Рисунок 39 – Слизистая оболочка десны, прилегающая к сформированной полости с порошком нанокompозита, лабораторных крыс 3-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. $\times 10$)

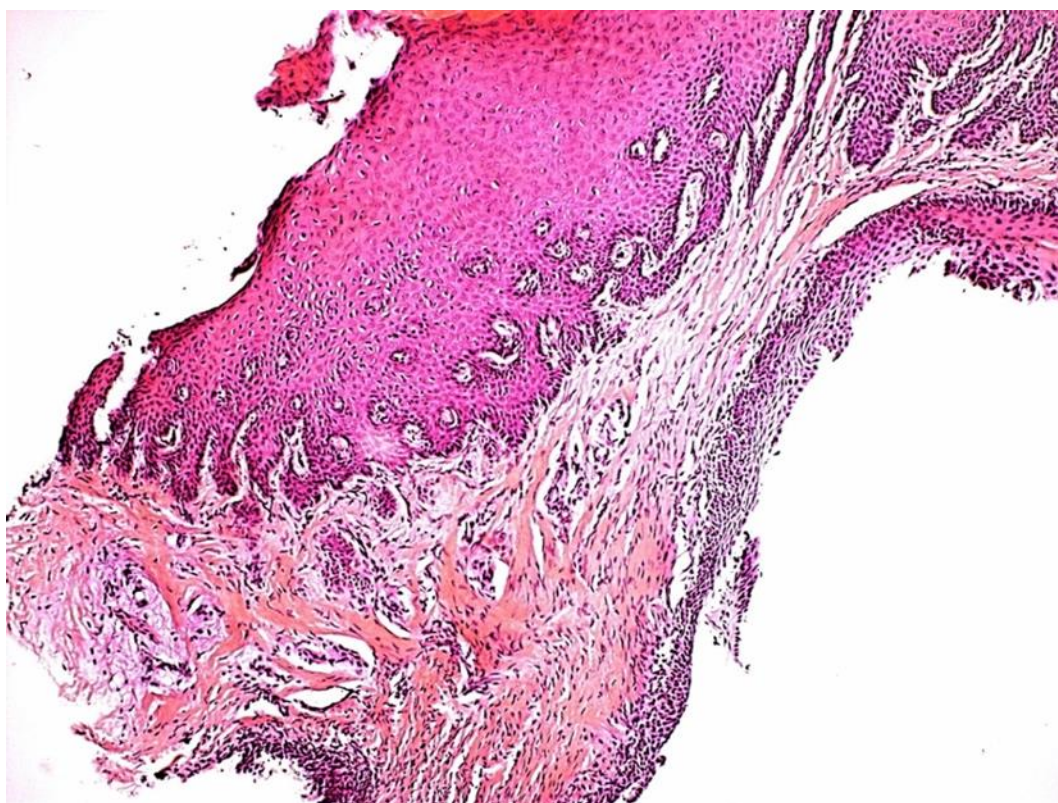


Рисунок 40 – Слизистая оболочка десны контралатеральной стороны лабораторных крыс 3-й группы. Окраска гематоксин-эозном (ув. $\times 10$)

В связи с тем, что у экспериментальных животных с закладкой в препарированную полость зуба порошка нанокомпозитного пломбировочного материала отмечалось усиление пролиферации кератиноцитов базального слоя эпителия было принято решение о проведении иммуногистохимического исследования и морфометрического анализа с использованием маркера пролиферативной активности Ki67.

По результатам иммуногистохимического исследования у животных с реставрацией из микрогибридного композитного материала Charisma Oral в слизистой оболочке десны, прилегающей к реставрации, при сравнении с контрольной группой обнаружено усиление экспрессии Ki67 в клетках соединительной ткани (вблизи кровеносных сосудов) и в кератиноцитах базального слоя эпителия (Рисунки 41, 42).

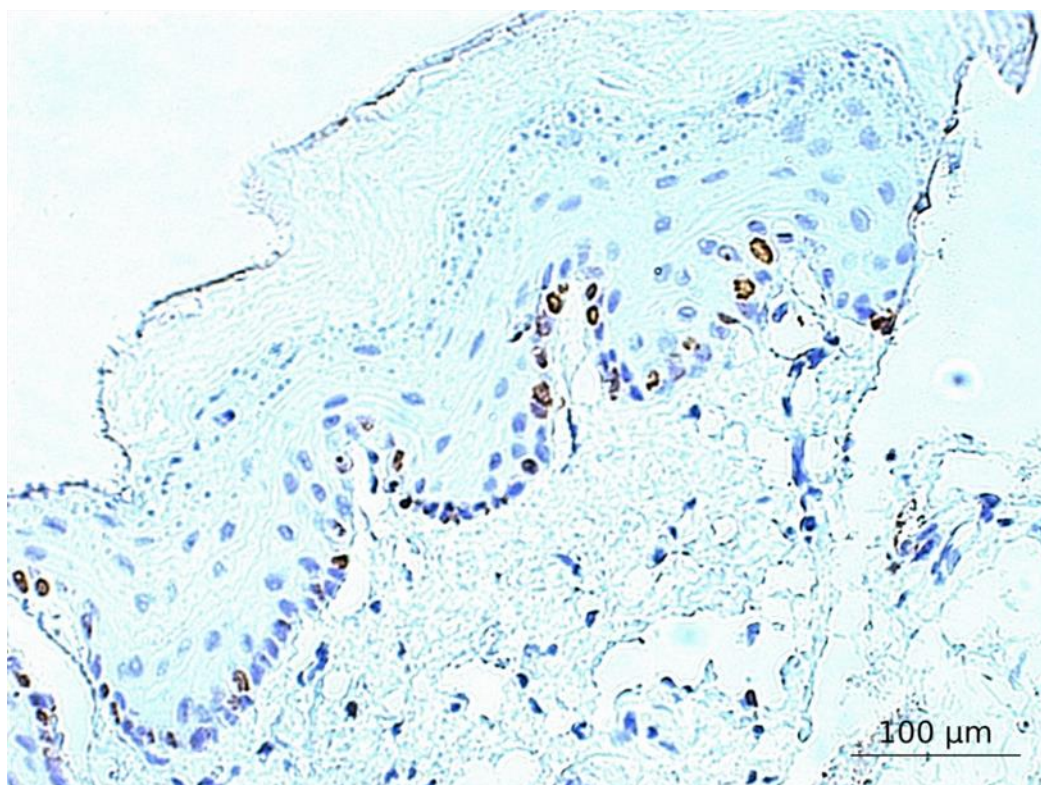


Рисунок 41 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс контрольной группы (ув. $\times 20$)

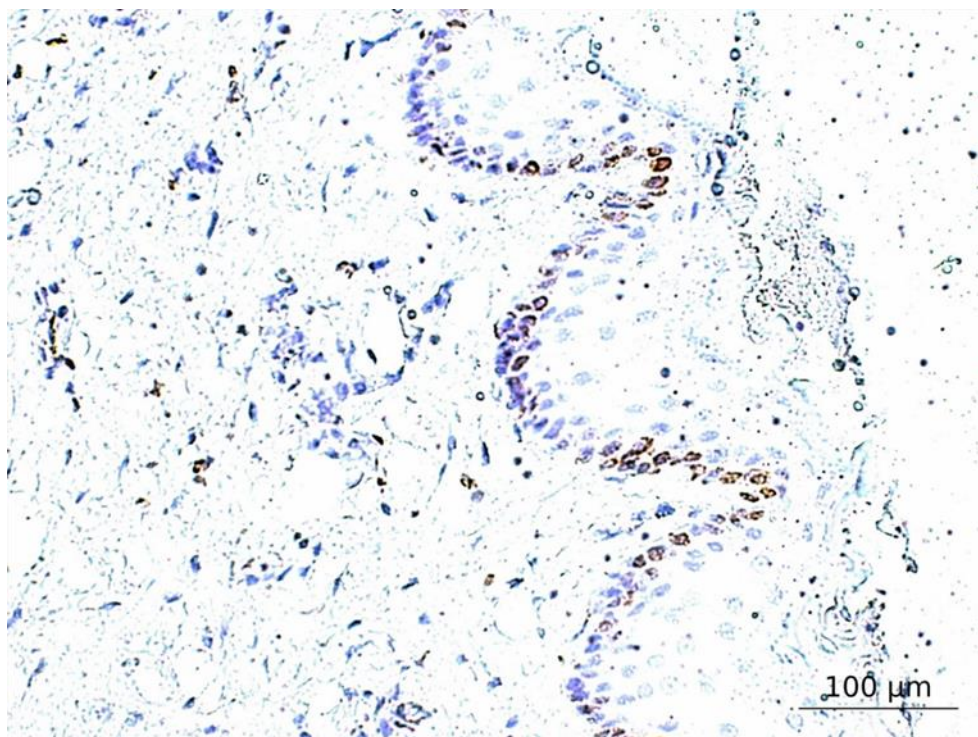


Рисунок 42 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс 1-й группы (ув. $\times 20$)

В слизистой оболочке десны на опытной стороне у животных с реставрацией из нанокомпозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate выявлено усиление экспрессии Ki67 как в базальном слое эпителия, так и в структурах собственного слоя подлежащей соединительной ткани (Рисунок 43).

В слизистой оболочке десны на оперированной стороне у животных с закладкой в препарированную полость зуба порошка нанокомпозита обнаружена высокая активность Ki67 в кератиноцитах базальных слоёв эпителия. В подлежащей соединительной ткани также присутствуют экспрессирующие Ki67-клетки (Рисунок 44).

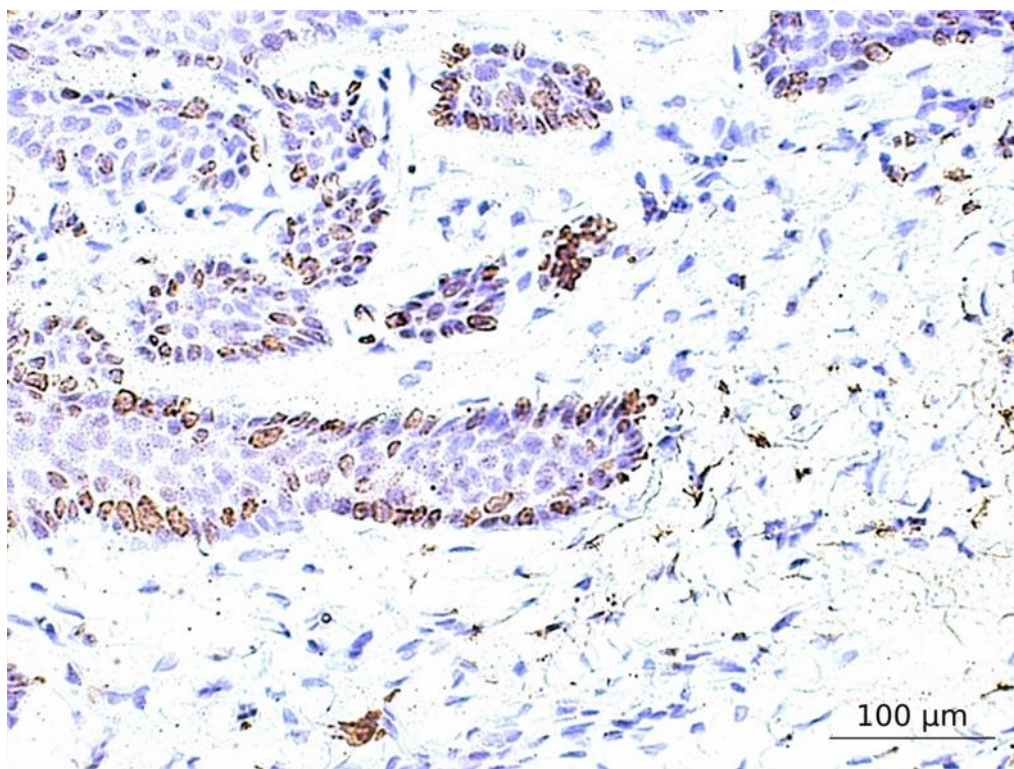


Рисунок 43 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс 2-й группы (ув. ×20)

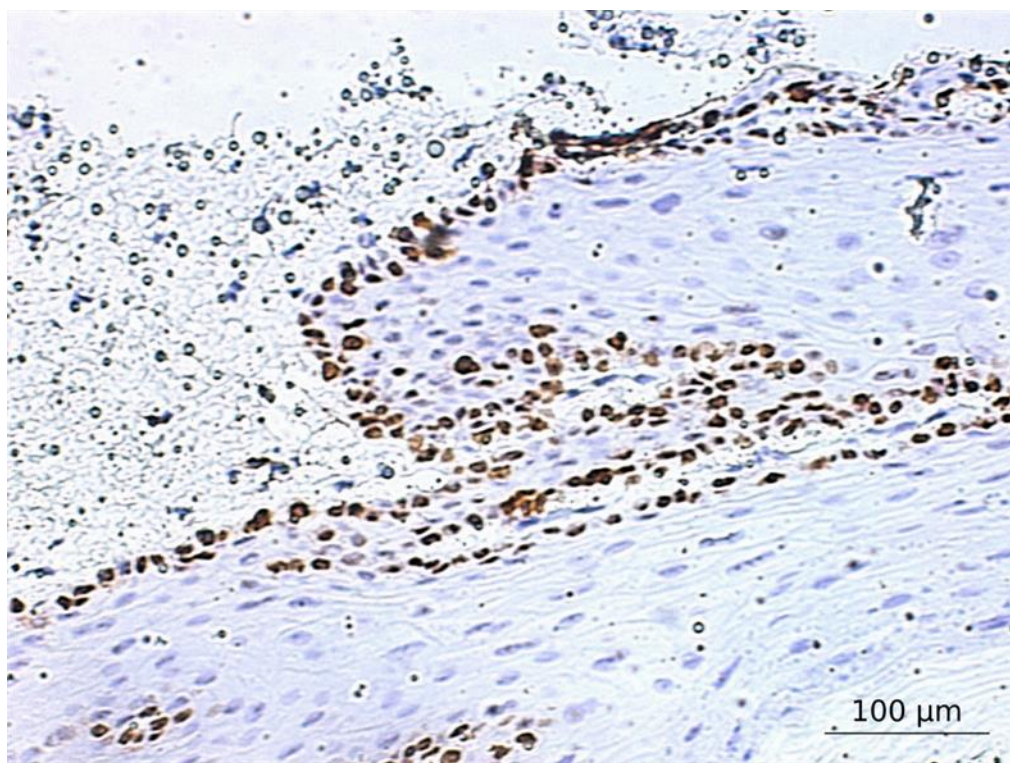


Рисунок 44 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс 3-й группы (ув. $\times 20$)

В связи с тем, что Ki67 является маркером пролиферативной активности клеток, по уровню Ki67-позитивных ядер в опытных и контрольной группах судили о способности клеток к пролиферации. Уровень Ki67-позитивных ядер у контрольной группы составлял (33 ± 4) ядра, у группы с реставрацией из микрогибридного композита Charisma Opal – (53 ± 1) ядро, у группы с реставрацией из нанокомпозитного пломбирочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate – (62 ± 3) ядра, у группы с закладкой в препарированную полость зуба порошка нанокомпозитного пломбирочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate – (82 ± 3) ядра. Статистически значимые различия были обнаружены между группой с закладкой в препарированную полость зуба порошка нанокомпозитного пломбирочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate и контрольной группой ($p < 0,05$) (Рисунок 45).

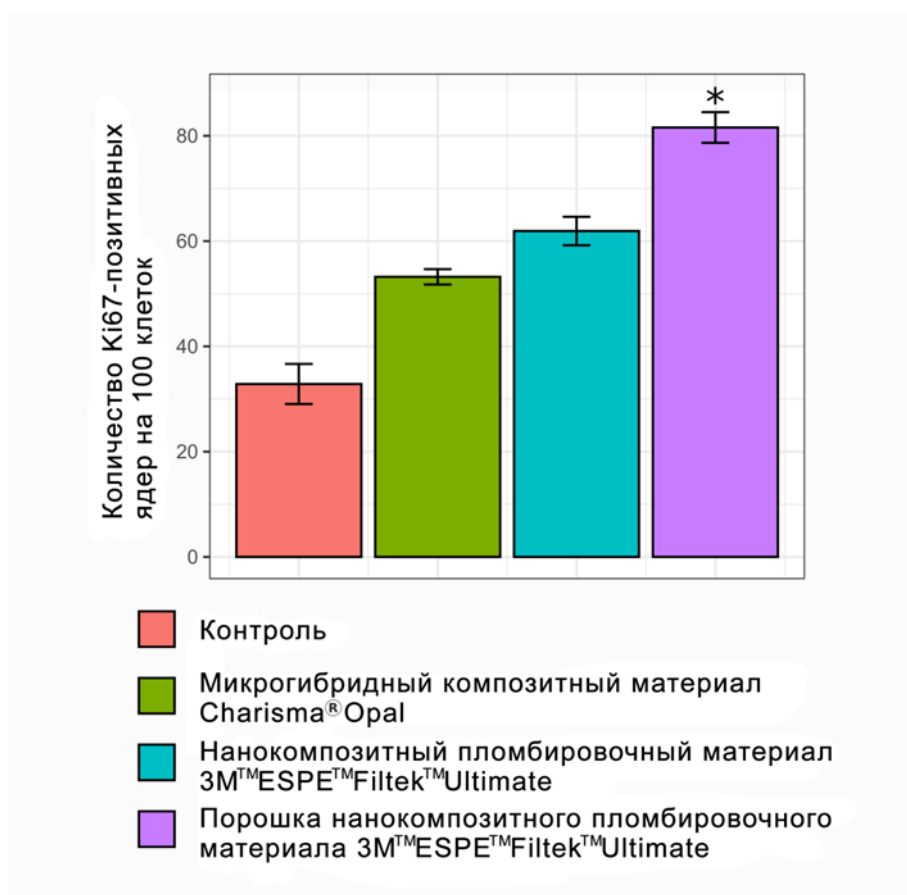


Рисунок 45 – Морфометрическое исследование пролиферативной активности клеток. Ось ординат показывает количество Ki67-позитивных ядер на 100 клеток; * статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$)

Таким образом, прилегание слизистой оболочки десны крыс к реставрации из микрогибридного композитного материала Charisma Opal не приводило к явным изменениям строения слизистой оболочки и показателя пролиферативной активности; прилегание слизистой к реставрации из нанокompозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate вызывало изменения строения слизистой оболочки, но не приводило к существенным изменениям показателя пролиферативной активности; прилегание слизистой к сформированной полости, заполненной порошком, полученным при экспериментальном истирании нанокompозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate приводило к существенным изменениям строения слизистой оболочки и статистически значимым изменениям показателя пролиферативной активности по сравнению с контрольной группой.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

По данным современной литературы, повышенное стирание зубов – полиэтиологическое заболевание, распространённость которого варьирует в очень широких пределах от 1 до 50 %. [11, 37, 49, 52, 55, 114, 116, 163, 190]. Термин «повышенное стирание зубов» объединяет различные состояния зубочелюстной системы, нередко с неясной этиологией, но с общей для всех патолого-анатомической характеристикой – быстрая утрата твёрдых тканей всех или только части зубов [67], которая зависит от реактивности организма, вида прикуса [124], величины и топографии дефектов зубных рядов, степени выраженности патологического процесса [159] и возраста пациента [109]. Такое клиническое течение заболевания приводит к возникновению морфологических, эстетических и функциональных нарушений во всей зубочелюстной системе [83].

Главными задачами при лечении повышенного стирания зубов является восстановление нарушенных функций и профилактика дальнейшего прогрессирования заболевания. Эти задачи достигаются путём восстановления утраченных твёрдых тканей зуба с использованием различных методов и материалов, доступных в современной стоматологии. На сегодняшний день существует два подхода к решению данной проблемы – изготовление прямых и непрямых реставраций зубов. Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, какой метод – прямой или непрямой – является наиболее предпочтительным [3, 27, 50, 87, 92, 98, 130].

Следует обратить внимание на то, что одним из основных факторов, провоцирующих повышенное стирание зубов, является увеличенная жевательная нагрузка, что необходимо учитывать при выборе метода и материала для реставрации зубов. Поскольку важнейшим критерием качества лечения является долговечность и стабильность полученного результата, следует отдавать предпочтение более прочным материалам, устойчивым к абразивному износу, не забывая при этом о необходимости восстановления эстетики.

Нанотехнологии всё шире применяются во многих сферах промышленности, в том числе и медицинской. Не стала исключением и индустрия стоматологических материалов, где одним из последних достижений стало создание нанокомпозитных пломбировочных материалов. Сочетание высоких эстетических и прочностных характеристик этих материалов стало возможным благодаря уникальным физико-химическим свойствам наночастиц кремния, входящим в их состав, по сравнению с микроразмерными частицами [135,150,151]. Это приводит к широкому внедрению нанокомпозитов в стоматологическую практику для восстановления твёрдых тканей зубов при различных патологиях, в том числе и при повышенной стираемости зубов. Однако, обладая определёнными физическими, химическими и биологическими свойствами, наночастицы могут биологически влиять на клетки, ткани и организм в целом, и это влияние отличается от действий микроразмерных частиц [149, 179, 200]. Учитывая, что, несмотря на свою прочность [125, 131, 148], любой композитный материал при длительной эксплуатации подвергается механическому истиранию, а особенно при повышенной окклюзионной нагрузке [51], с выделением мелких частиц материала, в том числе и наночастиц, возникают сомнения в целесообразности применения нанокомпозитов при тотальных реставрациях зубных рядов, так как в этих случаях увеличивается количество выделяемых наночастиц и возможно их накопление в окружающих тканях. Безусловно, все материалы, применяемые в клинике, имеют соответствующие сертификаты и рекомендованы производителями для восстановления твёрдых тканей зубов при различных патологиях. Однако, учитывая вышесказанное, считаем необходимыми дополнительные фундаментальные исследования и доказательства биосовместимости и биобезопасности используемых нанокомпозитных материалов, особенно в случаях повышенной функциональной нагрузки и объёмных реставраций для повышения эффективности лечения соответствующих заболеваний твёрдых тканей зубов.

Для достижения установленной цели перед нами были поставлены задачи по изучению распространённости различных методов лечения повышенного стирания зубов; оценке степени абразивного износа материалов, используемых для восстановления утраченных тканей зубов при данной патологии; определению продуктов, образующихся при истирании нанокомпозитного стоматологического материала как материала, подверженного истиранию в процессе функционального жевания, и исследованию возможной цитотоксичности частиц, образующихся в результате истирания материала (на примере 3M™ESPE™Filtek™Ultimate).

Для реализации первой задачи было проведено анкетирование врачей-стоматологов по вопросам лечения повышенного стирания зубов. Количество стоматологов-ортопедов и стоматологов-терапевтов, участвующих в анкетировании, было подобрано примерно одинаковое (122 и 126 соответственно), причём четверо из заявившихся на циклы повышения квалификации как стоматологи-терапевты имели второй сертификат по ортопедической стоматологии. Такое распределение имело значение, поскольку специализация влияет на перечень сформированных компетенций, а следовательно, и на результат анкетирования.

В результате анализа данных анкет выяснилось, что диагностику повышенного стирания зубов проводят большинство врачей обеих специальностей, однако чаще лечением повышенного стирания зубов занимаются стоматологи-ортопеды, независимо от того, к врачам какой специальности пациенты с данной патологией пришли на первичный приём.

При выборе метода лечения повышенного стирания зубов врачи обеих специальностей отдают предпочтение непрямым реставрациям: 88,3% среди стоматологов-терапевтов и 98,3% среди стоматологов-ортопедов. При этом из свойств материалов, имеющих наиболее важное значение при лечении пациентов с повышенным стиранием зубов, устойчивость к истиранию и прочность отметили 94,6 и 92,3% респондентов соответственно. Это позволяет сделать

вывод о том, что, по мнению практикующих врачей, именно не прямые реставрации обеспечивают более долговечный и стабильный результат лечения.

Среди врачей, отдающих предпочтение прямым реставрациям, наибольшей популярностью пользуются нанокompозитные материалы. Учитывая, что причинами выбора этих материалов при лечении повышенного стирания зубов по результатам анкетирования являются их устойчивость к абразивному износу и хорошая эстетика, можно утверждать, что нанокompозитные материалы действительно обладают высокими прочностными характеристиками в сочетании с эстетичностью.

В современной литературе можно найти большое количество исследований, касающихся распространённости кариеса и некариозных поражений зубов [56, 57, 80, 81, 94], однако у разных авторов эти данные имеют очень большие различия. Учитывая, что, располагаясь на окклюзионной поверхности, реставрационные материалы подвергаются большей функциональной нагрузке, на втором этапе исследования нас интересовала распространённость кариозных и некариозных поражений зубов с захватом жевательных поверхностей. Кроме того, изучалась частота применения прямых и не прямых реставраций, а также различных материалов для прямых реставраций в данных клинических случаях.

Для достижения поставленной задачи было проанализировано 130 медицинских карт стоматологического больного и установлено, что кариозные полости I класса по Блэку и типа МО, ОД и МОД встречаются наиболее часто среди всех классов кариозных полостей (75,5%), и при лечении таких зубов чаще используются прямые реставрации (87,6%). Кроме того, достаточно распространена генерализованная форма повышенного стирания зубов, одним из альтернативных методов лечения которой является тотальное восстановление жевательной поверхности всего зубного ряда. Любопытно отметить, что при лечении повышенного стирания зубов врачи-стоматологи отдают предпочтение безметалловым конструкциям, изготовленным методом прессования или фрезерования (70,2% от общего числа зубов, восстановленных в связи с повышенным стиранием). При изготовлении же прямых реставраций чаще по

сравнению с другими группами пломбировочных материалов используют нанокompозиты (57,8%) как материалы, обладающие высокими прочностными и эстетическими характеристиками. Такое распределение использования пломбировочных материалов обусловлено ещё и тем, что во всех стоматологических поликлиниках, медицинские карты из которых были изучены, использовались разные композитные материалы. Тем не менее не оставляет сомнения тот факт, что пломбировочные материалы с содержанием наночастиц в качестве наполнителя имеют большую популярность среди врачей-стоматологов.

Поскольку одним из признаков стирания твёрдых тканей зубов или реставрационного материала является увеличение фасеток стирания [54, 91], степень абразивного износа реставрационных материалов оценивалась путём изучения изменения площади окклюзионных контактов реставрационных материалов под действием жевательной нагрузки с течением времени. Определение площади окклюзионных контактов проводилось при помощи цифровых и восковых окклюзиограмм [32, 84, 85].

Цифровую окклюзиографию пациентам проводили с помощью сенсорных датчиков и аппарата T-Scan III (Tekscan, США) через 1 месяц и 24 месяца после завершения лечения повышенного стирания зубов. В качестве контрольной группы были обследованы 10 человек с ортогнатическим прикусом, интактными тканями зубов, отсутствием заболеваний пародонта и дисфункций ВНЧС. Затем производили измерение площади окклюзионных контактов в положении IP (положение бугоркового контакта) по методике, предложенной С.Д. Арутюновым и соавт. [63]. Поскольку при проведении одного исследования смыкание зубов пациентом производится трижды и сила смыкания, а соответственно, и площадь окклюзиограммы в положении IP может несколько меняться, за площадь окклюзионных контактов одного пациента в данный момент времени принималось среднее значение площади 3 окклюзиограмм в 3 исследованиях (всего 9 окклюзиограмм).

Восковые окклюзиограммы выполнялись на «Стенде жевательных движений» (патент на изобретение №158862, МПК G09B23/28; A61C11/00, 2015

апрель 07). На жевательной поверхности всех зубов модели нижней челюсти «Стенда жевательных движений» устанавливали металлические вкладки, а на верхней челюсти в первой серии эксперимента реставрации из литий-дисиликатной керамики E.max (Ivoclar Vivadent, Германия) изготавливали методом фрезерования и фиксировали, во второй серии эксперимента изготавливали прямые реставрации из нанокомпозита Filtek Ultimate (3M ESPE, США), в третьей серии эксперимента изготавливали прямые реставрации из микрогибридного композита Charisma Opal (Heraeus Kulzer, Германия). В каждом случае получали две восковые окклюзиограммы, сразу после установки реставраций и через 1 млн жевательных движений, производимых на «Стенде жевательных движений». Для подсчета площади окклюзионных контактов использовалась методика, предложенная И.Ю. Пчелиным и соавт. [58]. Отличие нашего исследования состоит в том, что мы определяли площадь окклюзионных контактов всего зубного ряда, а не только в боковых сегментах.

Оба метода исследования абразивного износа материалов показали схожие результаты. Площадь окклюзионных контактов через 2 года после лечения повышенного стирания зубов изменилась при керамических реставрациях с (272 ± 13.22) мм² до (277 ± 14.36) мм² по данным цифровой окклюзиометрии, что соотносимо с результатами в контрольной группе пациентов – с 2,68 см² до 2,71 см² по данным восковой окклюзиометрии, при нанокомпозитных реставрациях – с (263 ± 12.36) мм² до (306 ± 14.24) мм² и с 2,68 см² до 2,94 см² соответственно. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование не прямых керамических реставраций для лечения повышенного стирания зубов. Они более устойчивы к абразивному износу по сравнению с композитными реставрациями, а следовательно, обеспечивают более стабильный результат.

Использование цифровой и восковой окклюзиометрии является показательным для определения площади окклюзионных контактов при оценке степени абразивного износа стоматологических реставрационных материалов. Однако каждый из этих методов имеет ряд своих достоинств и недостатков.

Цифровую окклюзиометрию можно провести только во рту у пациента, поскольку методика её получения требует со стороны пациента определённых действий. Преимуществами этого метода являются возможность сохранения результатов и их повторная обработка. К недостаткам восковой окклюзиографии относится трудность длительного хранения самой окклюзиограммы, но возможно сохранение в электронном виде её скана. Кроме того, невозможно оценить степень истирания материала при контакте с естественными тканями зуба. Однако использование «Стенда жевательных движений» позволяет исключить влияние на результат исследования частоты и характера употребляемой пищи, особенностей окклюзионных взаимоотношений зубов, тонуса жевательной мускулатуры, поскольку сжатие челюстей происходит с определённой, фиксированной датчиками силой. Возможность многократного длительного повторения жевательных движений способствует сокращению временных затрат на проведение исследования.

Прежде чем приступить к изучению цитотоксических свойств частиц наполнителя нанокомпозитного материала, необходимо было убедиться в том, что при истирании нанокомпозита действительно выделяются наночастицы. Поскольку универсальный реставрационный нанокомпозит 3M™ESPE™Filtek™Ultimate является одним из самых предпочтительных у врачей-стоматологов материалом, применяемым при лечении повышенного стирания зубов, дальнейшие исследования проводились с его использованием [18]. Кроме того, 3M™ESPE™Filtek™Ultimate является истинным нанокомпозитом, так как, по данным производителя, его структурной особенностью является то, что наполнитель представлен комбинацией неагломерированного/неагрегированного 20 нм кремниевого наполнителя, неагломерированного/неагрегированного 4 – 11 нм циркониевого наполнителя и дисперсного циркониевого/кремниевого кластерного наполнителя (состав – частицы кремния размером 20 нм и частицы циркония размером 4 – 11 нм) [100].

Истирание нанокомпозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate и сбор образующегося при истирании порошка осуществляли на «Стенде жевательных

движений», устанавливая на окклюзионных поверхностях всех зубов верхнего зубного ряда реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, а нижнего зубного ряда – металлические окклюзионные вкладки.

Метод электронной микроскопии с энергодисперсионным анализатором относится к высокотехнологичным современным методам, позволяющим выявить структуру и элементный состав изучаемого материала [2, 71]. В результате электронно-микроскопического и микрозондового рентгеноспектрального анализа поверхности порошка, полученного при экспериментальном истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, доказано, что он состоит из агломератов, на поверхности которых обнаружены частицы менее 100 нм (наночастицы), оксид кремния и оксид циркония распределены равномерно по всей поверхности образца, что соответствует данным производителя нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, указанным в инструкции. Таким образом, при жевании полимеризованный композитный материал истирается с выделением частиц, соответствующих по размерам тем частицам, которые используют при изготовлении наноматериала.

Исследование цитотоксичности полученного порошка проводилось в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Как и в работах М. Ahamed [113], для экспериментов *in vitro* в качестве клеток-мишеней были выбраны клетки карциномы лёгкого человека A549, отличающиеся высокой чувствительностью к качеству компонентов питательной среды и обычно используемые для тестирования её биологических свойств, в частности цитотоксичности [88, 105].

Цитотоксичность порошка, полученного при экспериментальном истирании нанокompозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, определяли с использованием МТТ-теста и теста с нейтральным красным. Проведённое исследование цитотоксичности порошка нанокompозита в культуре клеток линии A549 позволило установить, что воздействие частиц имеет дозозависимый цитотоксический эффект, что соответствует результатам многочисленных исследований свойств наночастиц диоксида кремния, проведенным *in vitro*

[184,194]. В диапазоне от 10 до 0,009 мг/мл концентрация порошка нанокompозита, ингибирующая на 50% клеточные функции, составляет 1,25 мг/мл. Пограничной концентрацией цитотоксичности следует считать 0,313 мг/мл, при которой порошок нанокompозитного материала проявляет видимый цитотоксический эффект. А в концентрациях 0,156 мг/мл и ниже исследуемое вещество не оказывает токсического эффекта на клетки A549 [35].

Множество ранее проведенных исследований, таких как L. Li et al. [126], Y. Chen et al. [132], демонстрировали возможность цитотоксического действия наночастиц диоксида кремния в экспериментах *in vivo*. В нашем исследовании, проведенном на половозрелых крысах-самцах линии Wistar, мы оценивали влияние реставраций из микрогибридного композита Charisma Opal и нанокompозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, а также порошка, полученного при экспериментальном истирании нанокompозита 3M™ESPE™Filtek™Ultimate на прилегающую к ним слизистую оболочку десны [20,178]. При оценке результатов морфологического исследования следует отметить, что наименьшие изменения отмечались у животных с реставрацией из микрогибридного композитного материала Charisma Opal. У животных с реставрациями из материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, как и у тех, которым в сформированную полость зуба закладывали порошок нанокompозита, были существенные изменения строения слизистой оболочки десны, а именно признаки гиперкератоза и хронического воспаления, и, кроме этого, наличие кист как в поверхностных, так и в базальных слоях эпителиального пласта. Однако следует заметить, что подобные изменения отмечались и на контралатеральной стороне у этих же животных, что указывает на возможное воздействие на слизистую оболочку и организм пациента в целом наночастиц, выделяющихся при истирании реставрации во время жевания.

В связи с тем, что у экспериментальных животных, которым в полость зуба закладывали порошок нанокompозита, отмечалось усиление пролиферации кератиноцитов базального слоя эпителия, было принято решение по

иммуногистохимическому исследованию и морфометрическому анализу с использованием маркера пролиферативной активности Ki67.

У животных с закладкой в сформированную придесневую полость зуба порошка нанокompозитного материала по результатам иммуногистохимического исследования на оперированной стороне при сравнении с контрольной группой обнаружена высокая активность Ki67 в кератиноцитах базальных слоёв эпителия, с присутствием экспрессирующих Ki67-клеток в подлежащей соединительной ткани.

Уровень Ki67-позитивных ядер тканей десны у контрольной группы составлял (33 ± 4) ядра, у группы с закладкой в препарированную полость зуба порошка нанокompозитного пломбировочного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate в прилегающей к сформированному дефекту слизистой оболочке десны — (82 ± 3) ядра, что подтверждает усиление пролиферации.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что, несмотря на свою прочность, нанокompозитные стоматологические материалы, как наиболее часто используемые в практике, после установки на жевательной поверхности при повышенной нагрузке истираются с выделением свободных наночастиц, которые могут оказывать дозозависимое цитотоксическое действие на окружающие ткани. Вытекающие из полученных результатов выводы и практические рекомендации позволяют повысить эффективность лечения пациентов с повышенным стиранием зубов за счет выбора материалов, обеспечивающих более долгосрочный, стабильный и безопасный результат.

ВЫВОДЫ

1. По данным анкетирования при лечении повышенного стирания зубов предпочтение прямым реставрациям отдают 6,4% врачей и по данным анализа медицинских карт стоматологического больного при восстановлении жевательной поверхности зубов частота использования прямых реставраций составляет при кариозных поражениях 87,6%, при повышенном стирании – 29,8%, при этом нанокомпозиты используются в 57,8% случаев.

2. Площадь окклюзионных контактов зубных рядов через 2 года после лечения повышенного стирания зубов изменилась при восстановлении керамическими реставрациями с $(272 \pm 13,22)$ мм² до $(277 \pm 14,36)$ мм² по данным цифровой окклюдометрии и с 2,68 см² до 2,71 см² по данным восковой окклюдометрии; при восстановлении нанокомпозитными реставрациями – с $(263 \pm 12,36)$ мм² до $(306 \pm 14,24)$ мм² и с 2,68 см² до 2,94 см² соответственно.

3. Порошок, образующийся при экспериментальном истирании нанокомпозитного стоматологического материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, содержит 30,62–55,5% кремния и 18,76–26,55% циркония. В составе порошка определяются наноразмерные частицы.

4. Концентрация частиц нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на 50% ингибирующая клеточные функции клеток карциномы легкого человека A549, составляет 1,25 мг/мл. Установлено, что пограничная концентрация, при которой порошок нанокомпозита проявляет видимый цитотоксический эффект, составляет 0,313 мг/мл, в концентрациях 0,156 мг/мл и ниже токсический эффект на клетки A549 не наблюдается.

5. Частицы, образующиеся при истирании материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, в эксперименте влияют на слизистую оболочку десны крысы, вызывая гиперкератоз, хроническое воспаление и возникновение кист в поверхностных и в базальных слоях эпителиального пласта. Усиление

экспрессии Ki67 свидетельствует о повышении уровня пролиферативных процессов в тканях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование абразивного износа стоматологических реставрационных материалов рекомендуется проводить, определяя изменение площади окклюзионных контактов зубов у пациентов при помощи компьютерных окклюдзиограмм.

2. Использование «Стенда жевательных движений» (патент на изобретение №158862, МПК G09B23/28; A61C11/00, 2015 апрель 07) при исследовании абразивного износа стоматологических материалов позволяет исключить тонус жевательной мускулатуры, частоту и характер употребляемой пищи, особенности окклюзионных взаимоотношений зубов.

3. Для повышения эффективности лечения повышенного стирания зубов рекомендовано использовать не прямые керамические реставрации, поскольку они более устойчивы к абразивному износу по сравнению с композитными реставрациями, а следовательно, обеспечивают более стабильный результат.

4. Оценку возможного цитотоксического действия продуктов истирания реставрационных материалов на окружающие ткани рекомендуется проводить в экспериментах *in vitro* и *in vivo* с использованием стандартных методик. Для экспериментов *in vitro* показательными являются МТТ-тест и тест с нейтральным красным, *in vivo* – морфологическое исследование, иммуногистохимический метод и морфометрический анализ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные позволяют повысить эффективность лечения пациентов с повышенным стиранием зубов. Перспективным представляются фундаментальные исследования биосовместимости и биобезопасности

нанокompозитных пломбировочных материалов при выполнении объёмных (тотальных) реставраций, проводимых пациентам с повышенным стиранием зубов, а именно, изучение влияния частиц, образующихся при истирании нанокompозитного материала, на ткани организма человека.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DMCO	– диметилсульфоксид
MO	– мезио-окклюзионный
OD	– окклюзионно-дистальный
MOD	– мезио-окклюзионно-дистальный
MTT	– бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия
DMEM	– Dulbecco's Modified Eagle's Medium
IC50	– средняя ингибиторная концентрация, которая на 50% подавляет клеточные функции
IP	– положение бугоркового контакта
Mean	– средняя арифметическая
NR-тест	– тест с нейтральным красным
PBS	– фосфатно-солевой буфер
SE	– стандартная ошибка средней
TBS	– трис-буфер
DMCO	– диметилсульфоксид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, В. А. Патологическое стирание зубов / В. А. Алексеев, А. М. Брозголь. – М.: Медицина, 1970. – 92 с.
2. Андреева, В. Д. Рентгенография и электронная микроскопия. Электронная микроскопия материалов: учебное пособие / В. Д. Андреева, И. И. Горшков. – СПб.: СПбПУ, 2017. – 143 с.
3. Аракелян, А. В. Преимущества и недостатки композитной реставрации перед непрямой реставрацией из керамики / А. В. Аракелян, З. В. Сафарян // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 156–157.
4. Бакашвили, Н. Т. Клинико-лабораторная оценка композитов при использовании стоматологических фотополимеризационных устройств галогенного и фотодиодного типов: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Бакашвили Нино Тамазовна. – Красноярск, 2009. – 89 с.
5. Биокompозиты на основе кальцийфосфатных и ультрамелкозернистых биоинертных металлов, их биосовместимость и биодegradация / под ред. Н. З. Ляхова. – Томск: Томский государственный университет, 2014. – 596 с.
6. Биосовместимость и влияние на ростовую активность безметалловых керамических и металлокерамических протезов / А. В. Жаров, Е. Е. Никончук, Е. Ю. Чуянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 100–102.
7. Биосовместимость и остеопластические свойства минерал-полимерных материалов на основе альгината натрия, желатина и фосфатов кальция, предназначенных для трехмерной печати костнозамещающих конструкций / П. А. Каралкин, Н. С. Сергеева, В. С. Комлев [и др.] // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 94–101.
8. Биосовместимость мезенхимальных клеток жировой ткани человека с остеопластическими композиционными материалами / Ю. А. Петренко, Н. А. Волкова, В. Ф. Куцевляк [и др.] // Биотехнология. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 112–118.

9. Биосовместимость модифицированных остеоиндуктивных кальций-фосфатных покрытий на металлических имплантатах / Т. С. Запорожец, А. В. Пузь, С. Л. Синебрюхов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 9. – С. 352–355.
10. Биосовместимость текстильных имплантатов из никелида титана с культурой фибробластов / О. В. Кокорев, В. Н. Ходоренко, С. Г. Аникеев, В. Э. Гюнтер // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 1. – С. 98–102.
11. Борисенко, Л. Г. Распространённость истирания и чрезмерного стирания зубов среди населения пожилого возраста / Л. Г. Борисенко // Современная стоматология. – 2005. – № 4. – С. 37–39.
12. Бочаров, К. В. Методы статического и динамического рассеяния света для исследования наночастиц и макромолекул в растворах: учебно-методическое пособие / К. В. Бочаров, Н. И. Марукович, А. Ю. Куксин. – М. : МФТИ, 2016. – 40 с.
13. Бушан, М. Г. Патологическая стираемость зубов и её осложнения / М. Г. Бушан. – Кишинёв : Штиинца, 1979. – 183 с.
14. Верстова, А. А. Особенности адаптации к несъемным ортопедическим конструкциям / А. А. Верстова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2. – С. 38.
15. Виллерсхаузен, Б. Актуальное определение места стоматологических пломбировочных композитов / Б. Виллерсхаузен, К. Эрнст // Клиническая стоматология. – 2003. – № 3. – С. 10–21.
16. Воробьев, В. П. Анатомия, гистология и эмбриология полости рта и зубов : руководство для студентов стоматологических институтов / В. П. Воробьев, Г. В. Ясвоин. – М.; Л.: Гос. изд-во биол. и мед. лит., 1936. – 338 с.
17. Гаража, И. С. Лечение патологической стираемости зубов с использованием гидроксиапатит- и фторсодержащих препаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Гаража Ирина Сергеевна. – Ставрополь, 2004. – 26 с.

18. Гималетдинова, А. М. Исследование частоты применения нанокompозитных пломбировочных материалов при восстановлении жевательной поверхности зубов (по данным медицинских карт) / А. М. Гималетдинова, Г. Т. Салеева // Стоматология для всех. – 2018. – №3 (84). – С. 18–22.
19. Гиоева, Ю. А. Частота сочетания повышенного стирания твёрдых тканей зубов с аномалиями окклюзии / Ю. А. Гиоева, Л. В. Дубова, Е. В. Самохина // Ортодонтия. – 2015. – № 2 (70). – С. 22–27.
20. Гистологическое исследование цитотоксичности частиц нанокompозита для прямых реставраций в стоматологии в моделях на крысах / А. М. Гималетдинова, Г. Т. Салеева, Н. В. Бойчук [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. ХСVIII (98), № 5. – С. 747–752.
21. Горячева, И. П. Ортопедическое лечение больных с патологической стираемостью при частичной потере зубов / И. П. Горячева, А. Д. Барзания // Наука через призму времени. – 2017. – № 7. – С. 117–119.
22. Григорьев, С. С. Повышенная стираемость твёрдых тканей зубов. Обзор литературы / С. С. Григорьев, К. А. Сайпеев // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 5 (119). – С. 16–20.
23. Дубова, Л. В. Биосовместимость стоматологических материалов – оценка безопасности по способности к гистаминолиберации / Л. В. Дубова, А. И. Воложин, А. А. Бабахин // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 4–8.
24. Дубова, Л. В. Встречаемость повышенного стирания зубов у лиц молодого возраста под влиянием факторов риска / Л. В. Дубова, Е. В. Самохина // Dental Forum. – 2015. – № 4. – С. 26–27.
25. Дудченко, А. А. Исследование свойств нанокompозитов в зависимости от расположения и размеров наночастиц / А. А. Дудченко, Н. П. Шумова, С. А. Лурье // Конструкции из композиционных материалов. – 2012. – № 4. – С. 52–57.
26. Еленин, Г. Г. Нанотехнологии, наноматериалы, наноустройства / Г. Г. Еленин // АНО «Центр междисциплинарных исследований» (ЦМИ). – URL: <http://spkurdyumov.narod.ru/ELENIN.htm> (дата обращения: 05.11.2018).

27. Жабина, Ю. А. Сравнительная характеристика прямого и непрямого методов реставрации / Ю. А. Жабина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 10. – С. 1520–1522.
28. Жулев, Е. Н. Несъёмные протезы: теория, клиника и лабораторная техника / Е. Н. Жулев. – Нижний Новгород: Изд-во НГМД, 1995. – 365 с.
29. Зинабадинова, С. С. Использование гистологических методов для определения биосовместимости материалов / С. С. Зинабадинова // Актуальные проблемы биоразнообразия и природопользования: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Керчь, 2017. – С. 206–210.
30. Зобачева, В. В. Эстетическое восстановление зубов в области шейки у больных с заболеваниями пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Зобачева Валентина Васильевна. – Тверь, 2007. – 24 с.
31. Иксанова, А. Г. Методы исследования цитотоксичности при скрининге лекарственных препаратов: учебно-методическое пособие / А. Г. Иксанова, О. В. Бондарь, К. В. Балакин. – Казань : КФУ, 2016. – 40 с.
32. Исследование абразивного износа материалов для прямых и не прямых реставраций при повышенном стирании зубов / А. М. Гималетдинова, Г. Т. Салеева, Д. К. Сабирова, Р. Ф. Мустакимова // Эндодонтия today. – 2018. – № 4. – С. 12–15.
33. Исследование биосовместимости и цитотоксичности персонифицированных костных имплантатов с применением клеточных технологий / Л. Т. Волова, Д. А. Трунин, Ю. В. Пономарева, Н. В. Попов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» : реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 5 (29). – С. 32–39.
34. Исследование матричных свойств биосовместимости остеопластических потенциалов композиционных материалов на основе полилактогликолида и гранул скелета натуральных кораллов различной дисперсности / Н. С. Сергеева, И. К. Свиридова, Г. А. Франк [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – № 4. – С. 17–23.

35. Исследование цитотоксичности *in vitro* частиц нанокompозита для прямой реставрации зубов в стоматологии / Г. Т. Салеева, А. М. Гималетдинова, Е. Ю. Тарасова [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 63–67.
36. Казеко, Л. А. Повышенное стирание зубов : учебно-методическое пособие / Л. А. Казеко, О. А. Круглик. – Минск : БГМУ, 2009. – 48 с.
37. Казеко, Л. А. Эпидемиология повышенного стирания зубов / Л. А. Казеко, О. А. Круглик // Военная медицина. – 2010. – № 2 (15). – С. 50–54.
38. Каламкаров, Х. А. Морфологические изменения в зубочелюстной системе при перегрузке зубов / Х. А. Каламкаров // Теория и практика стоматологии. – М.: ММСИ, – 1967. – Вып. 10. – С. 135–144.
39. Каменева, С. В. Клинико-экспериментальное исследование влияния отбеливающих зубных паст на качество пломб и реставраций из наноуполненного композиционного материала : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.14 / Каменева Саида Вячеславовна. – Санкт-Петербург, 2017. – 19 с.
40. Колодий, Ю. Р. Инновационный нанокompозитный материал в стоматологии / Ю. Р. Колодий // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 9. – С. 1418–1419.
41. Колодкина, В. И. Результаты анализа клинической эффективности восстановительных пломбирочных материалов / В. И. Колодкина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 64–70.
42. Корневская, Н. А. Биосовместимость композиционных пломбирочных материалов / Н. А. Корневская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 7–17.
43. Королев, Е. В. Нанотехнология в строительном материаловедении / Е. В. Королев // Вестник МГСУ. – 2017. – Т. 12, № 7 (106). – С. 711–717.
44. Королев, Е. В. Техничко-экономическая эффективность новых технологических решений. Анализ и совершенствование / Е. В. Королев // Строительные материалы. – 2017. – № 3. – С. 85–89.

45. Коротких, А. В. Разработка комплекса методов диагностики патологической стираемости эмали зубов: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Коротких Ангелина Васильевна. – Воронеж, 2009. – 87 с.
46. Кравченко, Д. О. Патологическая стираемость зубов. Актуальные аспекты / Д. О. Кравченко // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 3. – С. 39–42.
47. Курляндский, В. Ю. Ортопедическая стоматология / В. Ю. Курляндский. – М.: Медгиз, 1962. – 342 с.
48. Ливанова, О. Л. Дифференциальные алгоритмы выбора композитных материалов при эстетических реставрациях твёрдых тканей зубов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Ливанова Ольга Лазаревна. – Москва, 2009. – 26 с.
49. Луцкая, И. К. Характеристика анамнеза и клинического статуса стоматологически здоровых людей старших возрастных групп : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Луцкая Ирина Константиновна. – Киев, 1979. – 18 с.
50. Максюков, С. Ю. Оценка эффективности прямых реставраций зубов фронтальной группы / С. Ю. Максюков, М. К. Лемешко // Стоматология для всех. – 2016. – № 4. – С. 14–18.
51. Мандра, Ю. В. Клиническая оценка качества прямых реставраций при начальной стадии повышенной стираемости зубов / Ю. В. Мандра, А. С. Ивашов, А. В. Легких // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 3–9.
52. Мандра, Ю. В. Повышенная стираемость зубов: ранние клинические проявления, морфоструктурные изменения, лечебно-профилактические методы коррекции : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / Мандра Юлия Владимировна. – Екатеринбург, 2011. – 311 с.
53. Манипуляционные, эстетические свойства, биосовместимость современных адгезивных и пломбирочных материалов / Э. М. Гильмияров, В. М. Радомская, Ф. Н. Гильмиярова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 30–33.
54. Маннанова, Ф. Ф. Ранняя диагностика и коррекция окклюзионных осложнений и дисфункции височнонижнечелюстного сустава на

подготовительном этапе лечения декомпенсированной формы повышенной стираемости зубов / Ф. Ф. Маннанова, Т. И. Ганеев // Современная ортопедическая стоматология. – 2015. – № 24. – С. 26–30.

55. Маргвелашвили, В. В. Клинико-лабораторное обоснование методов ортопедического лечения различных форм патологической стираемости зубов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.21 / Маргвелашвили Владимир Владимирович. – Москва, 1995. – 32 с.

56. Маркин, А. С. Распространённость и интенсивность кариеса жевательной группы зубов, с разрушением контактных поверхностей / А. С. Маркин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2016. – Т. 18, № 1/2. – С. 282–286.

57. Маслак, Е. Е. Распространённость кариеса зубов и современные направления профилактики кариеса / Е. Е. Маслак // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 28–31.

58. Методика измерения площади окклюзионных контактов боковых зубов с использованием компьютерных программ / И. Ю. Пчелин, Е. А. Буянов, И. П. Дьяков [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 1 (33). – С. 40–43.

59. Механические свойства и биосовместимость изделий из наноструктурированного титана для челюстно-лицевой хирургии / Т. Ф. Рогова, Н. А. Клевцова, Г. С. Арсланова [и др.] // Университетский комплекс как региональный центр образования, науки и культуры : материалы Всероссийской научно-методической конференции. – Оренбург, 2014. – С. 1481–1486.

60. Модификация поверхности наночастиц кремния серебром или золотом снижает их биосовместимость *in vitro* / А. Н. Шубенков, С. Б. Коровин, Е. Р. Андреева [и др.] // Цитология. – 2014. – Т. 56, № 7. – С. 511–515.

61. Молдованов, А. Г. Патоморфологические изменения в твёрдых и мягких тканях зубов человека в зависимости от степени их стирания / А. Г. Молдованов // Труды Крымского медицинского института. – 1984. – Т. 102. – С. 188–192.

62. Молдованов, А. Г. Физиология и патология истирания твёрдых тканей зубов / А. Г. Молдованов. – Симферополь, 1992. – 70 с.
63. Новая техника расчета площади фасеток стирания зубов / С. Д. Арутюнов, Л. А. Брутян, М. М. Антоник, В. В. Щербаков // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 530–533.
64. Новиков, Ю. А. Нанотехнология и нанометрология / Ю. А. Новиков, П. А. Тодуа // Наноиндустрия. – 2007. – № 1. – С. 20–23
65. Определение биосовместимости и цитотоксичности пористых материалов на основе титана в эксперименте / А. В. Колсанов, А. Н. Николаенко, В. В. Иванов [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 3 (7). – С. 18–22.
66. Опыт восстановительного лечения больных с патологической стираемостью зубов / З. А. Назаров, К. С. Файзов, А. Ф. Носиров, Д. А. Гулахмадов // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2012. – № 1. – С. 24–25.
67. Ортопедическая стоматология: учебник / под ред. И. Ю. Лебеденко, Э. С. Каливрадзияна. – М., 2011. – 640 с.
68. Оценка биоактивности и биосовместимости остеопластического материала в опытах *in vivo* / М. З. Федорова, С. В. Надеждин, В. Ф. Посохова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия. Медицина. Фармация. – 2012. – № 10–3 (129). – С. 124–129.
69. Оценка биосовместимости композита наноструктурного гидроксиапатита кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ с углеродными нанотрубками как перспективного материала для эндопротезирования / И. А. Васюкова, А. А. Гусев, Н. А. Захаров [и др.] // Вестник Тамбовского университета. Серия. Естественные и технические науки. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 304–308.
70. Оценка реставраций коронковой части фронтальной группы зубов нанокompозитным фотополимерным материалов FILTEK™ ULTIMATE фирмы 3M ESPE / О. М. Токарь, В. М. Батиг, Н. В. Ватаманюк [и др.] // Молодой учёный. – 2017. – № 25 (159). – С. 196–198.

71. Панова, Т. В. Современные методы исследования вещества. Электронная и оптическая микроскопия: учебное пособие / Т. В. Панова. – Омск: ОГУ, 2016. – 80 с.
72. Пат. 158862 Российская Федерация. Стенд жевательных движений / Миргазизов М. З., Миргазизов А. С., Салеева Г. Т., Салеев Р. А., Гималетдинова А. М, Наумов В. П.; заявитель Казанский ГМУ. – № 2015112772; заявл. 07.04.2015; опубл. 20.01.2016.
73. Перзашкевич, Л. М. Об особенностях протезирования при повышенном стирании зубов / Л. М. Перзашкевич // Стоматология. – 1959. – № 2. – С. 53–54.
74. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; под ред. В. П. Леонова. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.
75. Подходы к тестированию с позиции современной парадигмы биосовместимости / А. Н. Викнянщук, А. И. Мишанин, С. И. Твердохлебов, А. С. Головкин // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 29–40.
76. Примерова, А. С. Клинико-лабораторный анализ применения композитных материалов нового класса при прямой реставрации жевательной группы зубов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Примерова Анна Сергеевна. – Москва, 2012. – 22 с.
77. Примерова, А. С. Современные композиционные материалы для реставрации зубов жевательной группы, их свойства и тенденции развития / А. С. Примерова, А. В. Митронин, А. А. Чунихин // Cathedra – кафедра. Стоматологическое образование. – 2011. – № 36. – С. 56–59.
78. Пропедевтическая стоматология : учебник для медицинских вузов / под ред. Э. А. Базикиана. – Москва, 2008. – 768 с.
79. Разумовская, И. В. Нанотехнология – основа третьей научно-технической революции / И. В. Разумовская // Вестник Рязанского государственного университета им. С.А. Есенина. – 2008. – № 3 (20). – С. 102–123.
80. Распространённость некариозных заболеваний полости рта в современной стоматологии / В. А. Журбенко, Э. С. Саакян, Д. С. Тишков [и др.] //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4–2. – С. 301–300.

81. Распространённость некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослого человека в разные возрастные периоды / А. К. Иорданишвили, Д. А. Чёрный, В. В. Янковский [и др.] // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28, № 2. – С. 393–398.

82. Ромашова, М. О. Биосовместимость / М. О. Ромашова, Г. П. Фетисов // Шестьдесят девятая Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием: сб. материалов конф. – Ярославль, 2016. – С. 889–891.

83. Садыков, С. Б. Декомпенсированная генерализованная повышенная стираемость зубов – этиологический фактор дисфункций височно-нижнечелюстного сустава / С. Б. Садыков, Э. О. Исаков, К. М. Чойбекова // Здравоохранение Кыргызстана. – 2014. – № 1. – С. 96–99.

84. Салеева, Г. Т. Изучение абразивного износа материалов для прямых и непрямых реставраций зубов в эксперименте / Г. Т. Салеева, А. М. Гималетдинова, Л. Р. Салеева // Исторические вехи развития стоматологической службы Республики Башкортостан: сб. науч. тр. – Уфа, 2019. – С. 221–227.

85. Салеева, Г. Т. Методы определения степени абразивного износа стоматологических материалов / Г. Т. Салеева, А. М. Гималетдинова, Л. Р. Салеева // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 44–47.

86. Серегин, А. В. Биосовместимость композиционных покрытий из серебра на никелиде титана / А. В. Серегин // Физико-химия и технология неорганических материалов: сб. материалов XIII Российской ежегодной конф. молодых научных сотрудников и аспирантов. – М., 2016. – С. 192–193.

87. Сидорова, О. И. Сравнительная оценка методов коррекции дефектов передних зубов: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Сидорова Ольга Ивановна. – Москва, 2006. – 83 с.

88. Синтез стероидных аналогов тубулокластина, их цитотоксичность и действие на микротрубочки клеток карциномы А549 / Е. В. Нуриева, Н. А. Зефирова, А. В. Мамаева [и др.] // Известия Академии наук. Серия. Химические науки. – 2018. – № 6. – С. 688–693.
89. Смердина, Ю. Г. Исторические и культурологические аспекты повышенной стираемости зубов / Ю. Г. Смердина, Е. А. Тё, Л. Н. Смердина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25168> (дата обращения: 06.08.2018).
90. Современная концепция техники использования композитных материалов и адгезивных систем в клинике терапевтической стоматологии : учебное пособие / под ред. К. Г. Каракова. – Ставрополь, 2014. – 85 с.
91. Современные методы обследования и диагностики повышенной стираемости зубов / Д. А. Степанов, А. Н. Галкин, Е. И. Шпак [и др.] // Вестник Пензенского государственного университета. – 2018. – № 3 (23). – С. 37–40.
92. Современные технологии в эстетической стоматологии : сборник методических указаний для обучающихся к внеаудиторной (самостоятельной) работе по специальности 31.05.03 – стоматология (очная форма обучения) / С. Л. Бакшеева, М. Ф. Вет, И. В. Орешкин [и др.]. – КрасГМУ, 2018. – URL: [https://krasgmu.ru/index.php?page\[org\]=o_umkd_metod&umkd_id=2817&metod_type=0&metod_class=2&tlids=182505,182506,182507,182508,182509,182510,182511,182512,182513,182514,182515,182556&pdf=0](https://krasgmu.ru/index.php?page[org]=o_umkd_metod&umkd_id=2817&metod_type=0&metod_class=2&tlids=182505,182506,182507,182508,182509,182510,182511,182512,182513,182514,182515,182556&pdf=0) (дата обращения: 02.12.2019).
93. Сотникова, Н. П. Клинико-лабораторное изучение композитных пломбировочных материалов с различной дисперсностью наполнителя : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Сотникова Наталья Павловна. – Москва, 2010. – 125 с.
94. Сувырина, Б. М. Оценка распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов у взрослого населения (на примере Амурской области) / Б. М. Сувырина, А. В. Юркевич // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 96–98.

95. Суздалев, И. П. Нанотехнология: пути развития и перспективы / И. П. Суздалев // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2006. – № 6 (50). – С. 29–48.
96. Тарасенко, О. А. Клинико-лабораторное обоснование терапевтического лечения повышенного стирания зубов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Тарасенко Ольга Александровна. – Минск, 2014. – 24 с.
97. Тиссенбаум, М. С. Ортопедическое вмешательство при стирании зубов / М. С. Тиссенбаум // Стоматология. – 1955. – № 6. – С. 51–55.
98. Тишкина, О. С. Сравнение стабильности эстетических параметров прямых и непрямых реставраций из микрогибридного композита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Тишкина Ольга Сергеевна. – Москва, 2008. – 22 с.
99. Тринкер, А. Б. Нанотехнология ПАВ / А. Б. Тринкер // Нанотехнологии в строительстве. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 91–104.
100. Универсальная реставрационная система Filtek™ Ultimate. Техническое описание продукта. – URL: <http://multimedia.3m.com/mws/media/9724890/filtek-ultimate-tp-ru-pdf.pdf> (дата обращения: 04.10.2019).
101. Физико-химические свойства и биосовместимость наноструктурированного пористого костного имплантата / А. А. Просвирина, Е. Д. Скляничук, В. В. Гурьев [и др.] // Технологии живых систем. – 2013. – Т. 10, № 8. – С. 68–73.
102. Формирование и оценка основных свойств углеродных наноструктур на титановой поверхности / Н. Б. Асташина, А. А. Сметкин, М. Н. Каченюк [и др.] // Вестник Пермского научного центра УРО РАН. – 2017. – № 4. – С. 38–44.
103. Хохлов, А. Р. Лекции по физической химии полимеров / А. Р. Хохлов, С. И. Кучанов. – М.: Мир, 2000. – 192 с.
104. Храмченко, С. Н. Композиционные материалы в терапевтической стоматологии: учебно-методическое пособие / С. Н. Храмченко, Л. А. Казеко. – Минск: БГМУ, 2007. – 20 с.
105. Чувствительность клеток опухолей человека к цитотоксическому действию полиакрилата золота (аурумакрил) / Д. Б. Корман, Е. И. Некрасова, Л. А. Островская [и др.] // Биофизика. – 2019. – Т. 64, № 6. – С. 1138–1145.

106. Шахнов, В. А. Нанонаука, нанотехнологии, наноинженерия, наносистемы. Что дальше? / В. А. Шахнов // Вестник Московского государственного технического университета им. Н. Э. Баумана. – 2010. – № 5. – С. 4–8.
107. Экспериментальное исследование биосовместимости безметалловых керамических и металлокерамических протезов в клеточной культуре фибробластов / Д. А. Бронштейн, А. Я. Лернер, В. И. Кононенко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 9–10.
108. Этимологический словарь русского языка Макса Фасмера: сайт / Академик, 2000–2019. – URL: <https://dic.academic.ru/contents.nsf/vasmer/>_(дата обращения: 17.11.2018).
109. Янковский, В. В. Возрастные особенности клинической картины и лечения повышенной стираемости твёрдых тканей зубов у взрослого человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30, 14.01.14 / Янковский Вадим Васильевич. – СПб., 2015. – 22 с.
110. A cost-effective treatment for severe generalized erosion and loss of vertical dimension of occlusion: laboratory-fabricated composite resin restorations / M. J. Metz, B. M. Stapleton, B. T. Harris, W. S. Lin // Gen. Dent. – 2015. – Vol. 63. – P. 12–17.
111. A nationwide follow-up study of occupational organic dust exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. Vested, I. Basinas, A. Burdorf [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2019. – Vol. 76. – P. 105–113.
112. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres / K. Straif, L. Brahim-Tallaa, R. Baan [et al.] // Lancet Onco. – 2009. – Vol. 10. – P. 453–454.
113. Ahamed, M. Silica nanoparticles-induced cytotoxicity, oxidative stress and apoptosis in cultured A431 and A549 cells / M. Ahamed // Hum. Exp. Toxicol. – 2013. – Vol. 32. – P. 186–195.
114. Al-Hiyasat, A. S. Tooth wear among psychiatric patients: prevalence, distribution, and associated factors / A. S. Al-Hiyasat, S. F. Khasawneh, Y. S. Khader // Int. J. Prosthodont. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 403–409.

115. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling / C. Guo, M. Yang, L. Jing [et al.] // *Int. J. Nanomedicine*. – 2016. – Vol. 11. – P. 5257–5276.
116. An individual tooth wear index and an analysis of factors correlated to incisal and occlusal wear in an adult Swedish population / A. Ekfeldt, A. Hugoson, T. Bergendal, M. Helkimo // *Acta Odontol. Scand.* – 1990. – Vol. 48, № 5. – P. 343–349.
117. Aqueous extracts from dentin adhesives contain cytotoxic chemicals / W. Geurtsen, W. Spahl, K. Müller, G. Leyhausen // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1999. – Vol. 48, № 6. – P. 772–777.
118. ASTM document F, Standard practice for direct contact cell culture evaluation of materials for medical devices. – 2001. – 4 p.
119. Azeem, R. A. Clinical performance of direct versus indirect composite restorations in posterior teeth: A systematic review / R. A. Azeem, N. M. Sureshbabu // *J. Conserv. Dent.* – 2018. – Vol. 21. – P. 2–9.
120. Bagchi, N. What makes silica toxic? / N Bagchi // *Br. J. Ind. Med.* – 1992. – Vol. 49. – P. 163–166.
121. Bakopoulou, A. Molecular toxicology of substances released from resin-based dental restorative materials / A. Bakopoulou, T. Papadopoulos, P. Garefis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 3861–3899.
122. Barik, T. K. Nanosilica-from medicine to pest control / T. K. Barik, B. Sahu, V. Swain // *Parasitol. Res.* – 2008. – Vol. 103. – P. 253–258.
123. Barron, A. Nanotechnology for the Oil and Gas Industry / A. Barron. – *Connexions*, Rice University, 2009. – P. 177.
124. Bidra, A. S. Preprosthetic orthodontic intervention for management of a partially edentulous patient with generalized wear and malocclusion / A. S. Bidra, F. Uribe // *J. Esthet. Restor. Dent.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 88–100.
125. Biodegradation and abrasive wear of nano restorative materials / A. B. de Paula, S. B. Fucio, G. M. Ambrosano [et al.] // *Oper. Dent.* – 2011. – Vol. 36, № 6. – P. 670–677.

126. Biodistribution, excretion, and toxicity of mesoporous silica nanoparticles after oral administration depend on their shape / L. Li, T. Liu, C. Fu [et al.] // *Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 11, № 8. – P. 1915–1924.
127. Bisphenol A and related compounds in dental materials / A. F. Fleisch, P. E. Sheffield, C. Chinn [et al.] // *Pediatric*. – 2010. – Vol. 126, № 4. – P. 760–768.
128. Cell Culture Methods for Testing Biocompatibility / A. Pizzoferrato, G. Ciapetti, S. Stea [et al.] // *Clin. Mater.* – 1994. – Vol. 15. – P. 173–190.
129. Chen, C. Biofilm basics / C. Chen, S. K. Rich // *Dimens. Dental Hyg.* – 2003. – Vol. 1. – P. 22–25.
130. Comparative cytotoxicity and genotoxicity of cobalt (II, III) oxide, iron (III) oxide, silicon dioxide, and aluminum oxide nanoparticles on human lymphocytes in vitro / S. Rajiv, J. Jerobin, V. Saranya [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2016. – Vol. 35. – P. 170–183.
131. Comparative evaluation of fracture strength of different types of composite core build-up materials: an in vitro study / S. Gowda, D. D. Quadras, S. R. Sesappa [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 507–514.
132. Comparing study of the effect of nanosized silicon dioxide and microsized silicon dioxide on fibrogenesis in rats / Y. Chen, J. Chen, J. Dong, Y. Jin // *Toxicol. Ind. Health*. – 2004. – Vol. 20. – P. 21–27.
133. Cytogenetic genotoxic investigation in peripheral blood lymphocytes of subjects with dental composite restorative filling materials / F. Pettini, M. Savino, M. Corsalini [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 229–233.
134. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (Comet) assay / N. H. Kleinsasser, K. Schmid, A. W. Sassen [et al.] // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27, № 9. – P. 1762–1770.
135. Cytotoxic and genotoxic evaluation of different synthetic amorphous silica nanomaterials in the V79 cell line / Y. Guichard, C. Fontana, E. Chavinier [et al.] // *Toxicol. Ind. Health*. – 2016. – Vol. 32 (9). – P. 1639–1650.

136. Cytotoxicity and oxidative DNA damage by nanoparticles in human intestinal Caco-2 cells / K. Gerloff, C. Albrecht, A.W. Boots [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2009. – Vol. 3. – P. 355–364.
137. Cytotoxicity screening of biodegradable polymeric systems / R. L. Reis, J. San Roman // *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine* / ed. by G. A. Silva, A. P. Marques, M. E. Gomes, R. L. Reis. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2004. – P. 339–349.
138. Darmani, H. The effect of Bis-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility / H. Darmani, A. S. Al-Hiyasat // *Dent. Mat.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 353–358.
139. Dejak, B. A comparison of stresses in molar teeth restored with inlays and direct restorations, including polymerization shrinkage of composite resin and tooth loading during mastication / B. Dejak, A. Młotkowski // *Dent. Mater.* – 2015. – Vol. 31 (3). – P. 77–87.
140. Del Curto, F. CAD/CAM-based chairside restorative technique with composite resin for full-mouth adhesive rehabilitation of excessively worn dentition / F. Del Curto, C. M. Saratti, I. Krejci // *Int. J. Esthet. Dent.* – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 50–64.
141. Dental materials for primary dentition: are they suitable for occlusal restorations? A two-body wear study / D Lazaridou, R Belli, N Krämer [et al.] // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* – 2015. – Vol. 16 (2). – P. 165–172.
142. Direct adhesive pin-retained restorations for severely worn dentition treatment: a 1.5-year follow-up report / C. L. Andrade, T. M. Gonçalves, Í. L. Santos [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2014. – Vol. 25 (4). – P. 357–362.
143. Diseases caused by silica: mechanisms of injury and disease development / M. Ding, F. Chen, X. Shi [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 173–182.
144. Drake, C. W. A comparison of restoration longevity in maxillary and mandibular teeth / C. W. Drake // *J. Amer. Dent. Assoc.* – 1998. – Vol. 116. – P. 651–654.
145. Drummond, J. L. Degradation, fatigue and failure of resin dental composite materials / J. L. Drummond // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87, № 8. – P. 710–719.

146. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement / C. A. Soutar, A. Robertson, B. G. Miller [et al.] // *Ann. Occup. Hyg.* – 2000. – Vol. 44. – P. 3–14.
147. Ferracane, J. L. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks / J. L. Ferracane // *Dent. Mater.* – 2006. – Vol. 22, № 3. – P. 211–222.
148. Five-year clinical evaluation of a nanofilled and a nanohybrid composite in class IV cavities / M. Demirci, S. Tuncer, H. S. Sancakli [et al.] // *Oper. Dent.* – 2018. – Vol. 43. – P. 261–271.
149. Fruijtier-Pölloth, C. The toxicological mode of action and the safety of synthetic amorphous silica-a nanostructured material / C. Fruijtier-Pölloth // *Toxicology.* – 2012. – Vol. 294. – P. 61–79.
150. Fubini, B. Surface reactivity in the pathogenic response to particulates / B. Fubini // *Environ. Health Perspect.* – 1997. – Vol. 105 (Suppl. 5). – P. 1013–1020.
151. Gonzales, L. Genotoxicity of engineered nanomaterials: A critical review / L. Gonzales, D. Lison, M. Kirsch-Volders // *Nanotoxicology.* – 2008. – Vol. 2. – P. 252–273.
152. Guess, P. C. Preliminary clinical results of a prospective study of IPS Empressand Cerec Pro CAD- partial coverage restorations / P. C. Guess, C. F. Stappert, J. R. Strub // *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* – 2006. – Bd. 116, № 5. – S. 493–500.
153. Huang, T. Nanotechnology Application in Viscoelastic Surfactant Stimulation Fluids / T. Huang, J. B. Crews // *SPE Production & Operation.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 512–517.
154. Iavicoli, I. The effects of nanoparticles on the renal system / I. Iavicoli, L Fontana, G. Nordberg // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 490–560.
155. Iler, R. K. The chemistry of silica: solubility, polymerization, colloid and surface properties and biochemistry of silica / R. K. Iler. – New York: Wiley, 1979. – 886 p.
156. In vitro and in vivo genotoxicity investigations of differently sized amorphous SiO₂ nanomaterials / E. Maser, M. Schulz, U. G. Sauer [et al.] // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2015. – Vol. 794. – P. 57–74.

157. In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials / S. Schwengberg, H. Bohlen, N. Kleinsasser [et al.] // *J. Dent.* – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 49–55.
158. Influence of size, surface area and microporosity on the in vitro cytotoxic activity of amorphous silica nanoparticles in different cell types / V. Rabolli, L. C. Thomassen, C. Princen [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2010. – Vol. 4. – P. 307–318.
159. Influence of tissue characteristics at margins on leakage of Class II indirect porcelain restorations / M. Ferrari, P. N. Mason, A. Fabianelli [et al.] // *Am. J. Dent.* – 1999. – Vol. 12, № 3. – P. 134–142.
160. International Standard ISO 4049 (2000). Polymer-based filling, restorative and luting materials / Technical Committee 106 – Dentistry; International Standards Organization. – Geneva, 2019. – 11 p.
161. IPTC-12414-MS, Nanoparticles for formation fines fixation and improving performance of surfactant structure fluids: International petroleum technology conference / T. Huang, J. B. Crews, J. R. Willingham. – Kuala Lumpur, Malasia, 2008. – 10 p.
162. ISO 10993-5 Part 5. Tests for cytotoxicity: in vitro methods / International Organisation of Standardisation. – Geneva, 2009. – 42 p.
163. Johansson, A. Identification and management of tooth wear / A. Johansson, R. Omar // *Int. J. Prosthodont.* – 1994. – Vol. 7, № 6. – P. 506–516.
164. Keong, L. C. In Vitro models in biocompatibility assessment for biomedical-grade chitosan derivatives in wound management / L.C. Keong, A. S. Halim // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1300–1313.
165. Legrand, A. P. The Surface Properties of Silicas / A. P. Legrand. – John Wiley & Sons, Ltd. (UK), 1998. – 494 p.
166. Long term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials / S. Bouillaguet, L. Shaw, L. Gonzalez [et al.] // *J. Oral. Rehabil.* – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 7–13.
167. McLaughlin, J. K. Amorphous silica: a review of health effects from inhalation exposure with particular reference to cancer / J. K. McLaughlin, W. H. Chow, L. S. Levy // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1997. – Vol. 50. – P. 553–566.

168. Mechanical properties of contemporary composite resins and their interrelations / S. Thomaidis, A. Kakaboura, W. D. Mueller, S. Zinelis // *Dent. Mater.* – 2013. – Vol. 29. – P. 132–141.
169. Merchant, R. K. Silica directly increases permeability of alveolar epithelial cells / R. K. Merchant, M. W. Peterson, G. W. Hunninghake // *J. Appl. Physiol.* – 1990. – Vol. 68. – P. 1354–1359.
170. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs / J. Lu, M. Liong, J. I. Zink, F. Tamanoi // *Small.* – 2007. – Vol. 3. – P. 1341–1346.
171. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers / I. I. Slowing, J. L. Vivero-Escoto, C. W. Wu, V. S. Lin // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – Vol. 60. – P. 1278–1288.
172. Microhardness of different esthetic restorative materials: Evaluation and comparison after exposure to acidic drink / C. Poggio, M. Viola, M. Mirando [et al.] // *Dent. Res. J. (Isfahan).* – 2018. – Vol. 15. – P. 166–172.
173. Microtomography evaluation of dental tissue wear surface induced by in vitro simulated chewing cycles on human and composite teeth / R. Bedini, R. Pecci, G. Notarangelo [et al.] // *Ann. Ist. Super. Sanita.* – 2012. – Vol. 48 (1). – P. 65–70.
174. Mizrahi, B. Combining traditional and adhesive dentistry to reconstruct the excessively worn dentition / B. Mizrahi // *Eur. J. Esthet. Dent.* – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 270–278.
175. Moghimi, S. M. Nanomedicine: current status and future prospects / S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 311–330.
176. Moilanen, L. H. Reproductive toxicity evaluation of the dental resin monomer triethylene glycol dimethacrylate (CASRN 109-16-0) in mice / L. H. Moilanen, J. K. Dahms, A. M. Hoberman // *Int. J. Toxicol.* – 2014. – Vol. 33, № 2. – P. 106–115.
177. Mokhatab, S. Application of Nanotechnology in Oil and Gas E&P / S. Mokhatab, M. A. Fresky, M. R. Islam // *J. Petroleum Tech.* – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 48–53.

178. Morphological study of cytotoxicity of 3MTMESPETMFiltekTMUltimate nanocomposite particles in rat models / G. T. Saleeva, A. M. Gimaletdinova, R. R. Islamov, R. A. Saleev // *Morphology*. – 2018. – Vol. 153, № 3. – C. 94.
179. Nanomaterial cytotoxicity is composition, size, and cell type dependent / S. K. Sohaebuddin, P. T. Thevenot, D. Baker [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 22.
180. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance / L. R. Hirsch, R. J. Stafford, J. A. Bankson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 13549–13554.
181. Nano-SiO₂ induces apoptosis via activation of p53 and Bax mediated by oxidative stress in human hepatic cell line / Y. Ye, J. Liu, J. Xu [et al.] // *Toxicol. In Vitro*. – 2010. – Vol. 24. – P. 751–758.
182. Oberdorster, G. Oberdorster G Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles / G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113. – P. 823–839.
183. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies / S. Poinen-Rughooputh, M. S. Rughooputh, Y. Guo [et al.] // *BMC Public Health*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 1137.
184. Presence of nanosilica (E551) in commercial food products: TNF-mediated oxidative stress and altered cell cycle progression in human lung fibroblast cells / J. Athinarayanan, V. S. Periasamy, M. A. Alsaif [et al.] // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 89–100.
185. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy / G. Oberdorster, A. Maynard, K. Donaldson [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 8.
186. Prosthetic-restorative approach for the restoration of tooth wear. Vdo increase, rehabilitation of anatomy and function and aesthetic restoration of anterior teeth. Case report / M. Gargari, F. M. Ceruso, V. Prete, A. Pujia // *Oral. Implantol. (Rome)*. – 2012. – Vol. 5. – P. 70–74.

187. Quantitative methods for in vitro cytotoxicity testing of biomaterials / A. Dekker, C. Panfil, M. Valdor [et al.] // *Cell. Mater.* – 1994. – Vol. 4. – P. 101–112.
188. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part V: role of dissolution in biological fate and effects of nanoscale particles / P. Borm, F. C. Klaessig, T. D. Landry [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol. 90. – P. 23–32.
189. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part VI. Characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation / K. W. Powers, S. C. Brown, V. B. Krishna [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol. 90. – P. 296–303.
190. Risk factors for high occlusal wear scores in a population-based sample: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) / O. Bernhardt, D. Gesch, C. Splieth [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 333–339.
191. Salata, O. Applications of nanoparticles in biology and medicine / O. Salata // *J. Nanobiotechnol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 3.
192. Schweikl, H. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers / H. Schweikl, G. Spagnuolo, G. Schmalz // *J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 85, № 10. – P. 870–877.
193. Sherik, A. M. Application of nanotechnology in oil and gas / A. M. Sherik, Kh. M. Nabulsi // *Int. J. Nano Biomater.* – 2009. – Vol. 2, № 1-5. – P. 409–415.
194. Silica nanoparticles enhance autophagic activity, disturb endothelial cell homeostasis and impair angiogenesis [Electronic resource] / J. Duan, Y. Yu, Y. Yu [et al.] // *Part. Fibre. Toxicol.* – 2014. – Vol. 30. – URL: <https://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12989-014-0050-8> (дата обращения: 10.08.2018).
195. Sub-chronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica / M. Van der Zande, R. J. Vandebriel, M. J. Groot [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2014. – Vol. 11. – P. 8.
196. Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells / R. P. Schins, R. Duffin, D. Hohn [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 1166–1173.

197. TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species / L. Stanislawski, M. Lefeuvre, K. Bourd [et al.] / *J. Biomed. Mater. Res.* – 2003. – Vol. 66, № 3. – P. 476–482.
198. The effect of BisGMA on cyclooxygenase-2 expression, PGE2 production and cytotoxicity via reactive oxygen species- and MEK/ERK-dependent and -independent pathways / M. C. Chang, L. D. Lin, C. P. Chan [et al.] // *Biomaterials.* – 2009. – Vol. 30, № 25. – P. 4070–4077.
199. The influence of oral bacteria on the surfaces of resinbased dental restorative materials – an in vitro study / B. Willershausen, A. Callaway, C. P. Ernst, E. Stender // *Int. Dent. J.* – 1999. – Vol. 49, № 4. – P. 231–239.
200. The nanosilica hazard: another variable entity / D. Napierska, L. C. Thomassen, D. Lison [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 39.
201. The toxicity of silica nanoparticles to the immune system / L. Chen, J. Liu, Y. Zhang [et al.] // *Nanomedicine (Lond).* – 2018. – Vol. 13. – P. 1939–1962.
202. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective / M. Auffan, J. Rose, J. Y. Bottero [et al.] // *Nature Nanotechnol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 634–641.
203. Toxic potential of materials at the nanolevel / A. Nel, T. Xia, L. Madler, N. Li // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P. 622–627.
204. Toxicity, genotoxicity and proinflammatory effects of amorphous nanosilica in the human intestinal Caco-2 cell line / A. Tarantini, R. Lanceleur, A. Mourot [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* – 2015. – Vol. 29. – P. 398–407.
205. Toxicity test of a dental commercial composite / S. Ponce-Bravo, C. Ledesma-Montes, J. L. Martinez-Rivera, M. Garces-Ortiz // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 289–292.
206. Toxicology of silica nanoparticles: an update / S. Murugadoss, D. Lison, L. Godderis [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2017. – Vol. 91. – P. 2967–3010.
207. Validation of Alternative Methods for Toxicity Testing / L. H. Bruner, G. J. Carr, M. Chamberlain, R. D. Curren // *Toxicol. Vitro.* – 1996. – Vol. 10. – P. 479–501.

208. Vallet-Regi, M. Nanostructured mesoporous silica matrices in nanomedicine / M. Vallet-Regi // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 267. – P. 22–43.
209. Warheit, D. B. Inhaled amorphous silica particulates: what do we know about their toxicological profiles? / D. B. Warheit // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2001. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 133–141.
210. Wetselaar, P. The tooth wear evaluation system: a modular clinical guideline for the diagnosis and management planning of worn dentitions / P. Wetselaar, F. Lobbezoo // *J. Oral. Rehabil.* – 2016. – Vol. 43 (1). – P. 69–80.
211. What parents should know about estrogen-like compounds in dental materials / T. E. Schafer, C. A. Lapp, C. M. Hanes, J. B. Lewis // *Pediatr. Dent.* – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 75-76.
212. Winkler, H. C. Critical review of the safety assessment of nano-structured silica additives in food / H. C. Winkler, M. Suter, H. Naegeli // *J. Nanobiotechnol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 44.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Пациентка А. с признаками повышенного стирания зубов: а – фасетки стирания на окклюзионной поверхности зубов; б – укорочение высоты клинической коронки зубов	34
Рисунок 2 – Окклюзиография с помощью аппарата T-Scan III (Tekscan, США)...	36
Рисунок 3 – Цифровые окклюзиограммы: а – первоначальная; б – подготовленная для дальнейшего анализа в программе Adobe Photoshop	36
Рисунок 4 – Выделение на гистограмме областей окклюзионных контактов зелёного цвета.....	38
Рисунок 5 – Окклюзиограммы пациента с прямыми реставрациями зубов, выполненные через 1 месяц после завершения лечения.....	39
Рисунок 6 – «Стенд жевательных движений» с программным обеспечением.....	40
Рисунок 7 – Отсканированное изображение восковой окклюзиограммы в программе Adobe Photoshop CS6.....	41
Рисунок 8 – Определение области окклюзионных контактов.....	42
Рисунок 9 – Чёрно-белое изображение отсканированной окклюзиограммы.....	42
Рисунок 10 – Изменение цвета фона на белый.....	43
Рисунок 11 – Определение единицы измерения площади.....	44
Рисунок 12 – Определение площади: а – холста, не занятого окклюзиограммой; б – всего холста.....	45
Рисунок 13 – Схема МТТ-теста.....	49
Рисунок 14 – Схема теста с нейтральным красным.....	50
Рисунок 15 – Подготовка экспериментального животного к препарированию зуба.....	52
Рисунок 16 – Расчёт объёма выборки для анкетирования врачей-стоматологов.....	57
Рисунок 17 – Распространённость заболеваний твёрдых тканей зубов с повреждением окклюзионной поверхности зуба по данным медицинских карт стоматологического больного.....	64

- Рисунок 18 – Частота применения различных пломбировочных материалов при восстановлении жевательной поверхности зубов по данным медицинских карт стоматологического больного.....66
- Рисунок 19 – Показатели средней площади окклюзионных контактов зубов у пациентов с прямыми и непрямыми реставрациями зубов через 1 и 24 месяца после завершения лечения повышенного стирания зубов и контрольной группы.....68
- Рисунок 20 – Тёмнопольная микрофотография частиц порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate и клеток A549.....70
- Рисунок 21 – Электронно-микроскопический снимок поверхности порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (ув. ×6000).....71
- Рисунок 22 – Электронно-микроскопический снимок поверхности порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate с измерением размеров агломератов (ув. ×6000)....72
- Рисунок 23 – Электронно-микроскопический снимок агломерата порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (ув. ×40000).....72
- Рисунок 24 – Электронно-микроскопический снимок агломерата порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, с обозначением размерности наночастиц на поверхности (ув. ×70000).....73
- Рисунок 25 – Электронно-микроскопический снимок агломерата порошка, полученного при истирании нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, с обозначением размерности наночастиц на поверхности (ув. ×100000).....73
- Рисунок 26 – Электронно-микроскопический снимок поверхности реставрации из нанокомпозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию (ув. ×2000).....74

- Рисунок 27 – Электронно-микроскопический снимок поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию (ув. ×20000).....75
- Рисунок 28 – Электронно-микроскопический снимок агломерата на поверхности реставрации из нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, подвергавшейся длительному истиранию, с обозначением размерности наночастиц на поверхности (ув. ×100000).....75
- Рисунок 29 – Элементный состав с точки на поверхности образца порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (спектр 1).....76
- Рисунок 30 – Элементный состав с точки на поверхности образца порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate (спектр 2).....77
- Рисунок 31 – Карта распределения элементов по поверхности образца порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate при микронзондовом рентгеноспектральном анализе78
- Рисунок 32 – Цитотоксическое действие порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на клетки A549 (MTT-тест).....81
- Рисунок 33 – Цитотоксическое действие порошка, полученного при истирании нанокompозитного материала 3M™ESPE™Filtek™Ultimate, на клетки A549 (NR-тест).....82
- Рисунок 34 – Прилегающая к реставрации слизистая оболочка десны лабораторных крыс 1-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×10)..... 84
- Рисунок 35 – Слизистая оболочка десны контралатеральной стороны лабораторных крыс 1-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×20).....84
- Рисунок 36 – Прилегающая к реставрации слизистая оболочка десны лабораторных крыс 2-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×10)86

Рисунок 37 – Прилегающая к реставрации слизистая оболочка десны лабораторных крыс 2-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×40).....	86
Рисунок 38 – Слизистая оболочка десны контралатеральной стороны лабораторных крыс 2-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×10).....	87
Рисунок 39 – Слизистая оболочка десны, прилегающая к сформированной полости с порошком нанокомпозита, лабораторных крыс 3-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×10).....	87
Рисунок 40 – Слизистая оболочка десны контралатеральной стороны лабораторных крыс 3-й группы. Окраска гематокслин-эозном (ув. ×10).....	88
Рисунок 41 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс контрольной группы (ув. ×20).....	89
Рисунок 42 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс 1-й группы (ув. ×20).....	89
Рисунок 43 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс 2-й группы (ув. ×20).....	90
Рисунок 44 – Иммуногистохимическое исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в слизистой оболочке десны лабораторных крыс 3-й группы (ув. ×20).....	91
Рисунок 45 – Морфометрическое исследование пролиферативной активности клеток. Ось ординат показывает количество Ki67-позитивных ядер на 100 клеток; * статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$).....	92
Таблица 1 – Количество врачей-стоматологов разных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением повышенного стирания зубов.....	61
Таблица 2 – Использование прямых и непрямых реставраций при лечении повышенного стирания зубов врачами-стоматологами разных специальностей ..	61
Таблица 3 – Значимость свойств реставрационных материалов для лечения повышенного стирания зубов по мнению врачей-стоматологов.....	63

Таблица 4 – Показатели апоптоз-индуцирующей активности частиц нанокompозита.....	80
---	----

Приложение 1 – Анкета для врачей-стоматологов по вопросам лечения повышенного стирания зубов

1. Ваша специальность _____
2. Опыт работы, стаж _____
3. В каком учреждении Вы работаете: бюджетное, частное, совмещаю в учреждениях обоих типов? (Нужное подчеркнуть).
4. Диагностируете ли Вы повышенное стирание зубов у своих пациентов: да, нет? (Нужное подчеркнуть).
5. Занимаетесь ли Вы лечением пациентов с повышенным стиранием зубов?
 - Да.
 - Я стоматолог-терапевт, направляю к ортопеду.
 - Я стоматолог-ортопед, направляю к терапевтам.
 - Я стоматолог-терапевт, направляю к более квалифицированным терапевтам.
 - Я стоматолог-ортопед, направляю к более квалифицированным ортопедом.
 - Нет.
6. Какому методу восстановления зубов при повышенном стирании Вы отдаете предпочтение: прямые, непрямые реставрации? (Нужное подчеркнуть).
7. Если для лечения повышенного стирания зубов Вы отдаёте предпочтение прямым реставрациям, какие из нижеперечисленных материалов Вы используете?
 - Estelite Sigma Quick.
 - Premise.
 - Herculite.
 - Tetric N-Ceram.
 - IPS Empress Direct.
 - Tetric EvoCeram.
 - Charisma.
 - Ceram X.
 - Filtek Ultimate.

- Esthet X HD.
- Dynamic Plus.

8. Почему Вы отдаете предпочтение именно этому материалу при лечении повышенного стирания зубов? (Выберите один или несколько ответов).

- Удобен в работе.
- Большое количество оттенков.
- Хорошая полируемость.
- Прочность.
- Устойчивость к абразивному износу.
- Хорошая эстетика.

9. Если для лечения повышенного стирания зубов Вы отдаёте предпочтение непрямым реставрациям, какие виды ортопедических конструкций Вы используете: металлокерамические, безметалловые? (Нужное подчеркнуть).

10. Чем определяется Ваш выбор типа ортопедической конструкции при лечении повышенного стирания зубов? (Выберите один или несколько ответов).

- Возможности лаборатории и клиники.
- Моя квалификация.
- Свойства и возможности материалов.

11. Какие свойства реставрационного материала Вы считаете наиболее важными для лечения пациентов с повышенным стиранием зубов? (Выберите один или несколько ответов).

- Прочность.
- Устойчивость к истиранию.
- Хорошая полируемость.
- Эстетические характеристики.

Приложение 2 – Патент на изобретение «Стенд жевательных движений»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 158862

СТЕНД ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), Салева Гульшат Тауфиковна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

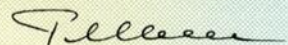
Заявка № 2015112772

Приоритет полезной модели 07 апреля 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 21 декабря 2015 г.

Срок действия патента истекает 07 апреля 2025 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Исиев





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
 (51) МПК
[G09B 23/28 \(2006.01\)](#)
[A61C 11/00 \(2006.01\)](#)

(12) ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 29.10.2018)

(21)(22) Заявка: [2015112772/14](#), 07.04.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 07.04.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.04.2015

(45) Опубликовано: [20.01.2016](#) Бюл. № [2](#)

Адрес для переписки:

420126, Респ. Татарстан, г. Казань, ул.
 Адоратского, 19, кв. 81, Гималетдинова
 Альбина Махмутовна

(72) Автор(ы):

Миргазизов Марсель Закеевич (RU),
 Миргазизов Айдар Саматович (RU),
 Салеева Гульшат Тауфиковна (RU),
 Салеев Ринат Ахмедуллович (RU),
 Гималетдинова Альбина Махмутовна
 (RU),
 Наумов Владимир Петрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 профессионального образования
 "Казанский государственный
 медицинский университет" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (RU),