

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ»

На правах рукописи

РЫБАЛКО АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗА ИСХОДА
ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ
ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИЛЕЖАЩИХ ТКАНЕЙ

3.3.3. Патологическая физиология

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

ОРЛОВ АНДРЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

доктор медицинских наук,

АЛЧИНОВА ИРИНА БОРИСОВНА

кандидат биологических наук

Москва – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Причины развития осложнений в послеоперационном периоде дентальной имплантации	12
1.2. Факторы, препятствующие интеграции дентальных имплантатов	15
1.3. Формы реакции на воздействия патогенных факторов в области контакта «дентальный имплантат–прилежащие ткани»	17
1.4. Стадии процесса интеграции дентальных имплантатов	18
1.5. Особенности структурной организации и физиологии тканей периимплантационной зоны	23
1.6. Факторы риска остеоинтеграции дентальных имплантатов.....	25
1.7. Современные методы диагностики воспаления и остеоинтеграции имплантатов	27
1.8. Методы количественной оценки в морфологии	30
1.9. Пути повышения эффективности дентальных имплантатов.....	32
1.10. Учение о клеточной смерти и ее роли в осуществлении гомеостатических реакций	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Оптимизация цитоморфометрического метода оценки состояния тканей пародонта для выявления воспалительных изменений в динамике послеоперационного периода при дентальных имплантологических операциях..	38
2.2. Забор материала для исследования и адаптация методики	39
2.2.1. Правила подсчёта клеток.....	42
2.2.2. Определение индекса деструкции	43
2.2.3. Расчет воспалительно-деструктивный индекса	44
2.3. Группа исследования	45
2.5. Методы статистической обработки данных	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....	49
3.2. Характеристика клеточных элементов в области контакта дентальных	

имплантатов с десной	51
3.2.1. Цитоморфометрические показатели при неосложненном течение послеоперационного периода	51
3.2.2. Прогностическая ценность цитоморфометрических показателей при осложненном течении	58
3.2.3. Цитоморфометрический анализ отпечатков	60
3.2.3.1. Динамика ИД и ВДИ в течении послеоперационного периода имплантации у пациентов	61
3.2.3.2. Динамика ВДИ в течение послеоперационного периода имплантации у пациентов	64
3.3. Курение, как фактор риска потери импланта.....	67
3.3.1. Морфологическая характеристика клеточных элементов цитогрaмм курящих пациентов	67
3.3.2. Сравнительный анализ ВДИ и ИД у курящих и некурящих пациентов в динамике послеоперационного периода.....	73
3.4. Применение цитоморфологического метода при крайних формах воспалительного процесса при дентальной имплантации.....	76
3.4.1. Морфологическая характеристика клеточных элементов цитогрaмм пациентов с гепатитом С.....	78
3.4.2. Цитоморфометрические показатели у пациентов с гепатитом С	83
3.5. Цитоморфологические показатели при периимплантите	85
3.5.1. Морфологическая характеристика клеточных элементов в цитогрaммах при периимплантите у пациентов с сахарным диабетом.	87
3.5.2. Цитоморфометрические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	91
3.6. Микробная колонизация клеточных элементов цитогрaмм	93
Заключение	97
ВЫВОДЫ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

По статистическим данным, 69% взрослых в возрасте 35-44 лет теряют, по крайней мере, один постоянный зуб из-за случайной травмы, заболевания пародонта или вследствие кариозного поражения твердых тканей зуба. В дальнейшем, к 74 годам 26% населения теряют все зубы (приведены статистические данные американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов) [1]. В современной ортопедической практике экономически развитых стран для восстановления дефектов зубных рядов, включая их полную потерю, отмечается возрастающая тенденция к применению в качестве основного метода стоматологической реабилитации протезирования с внутрикостной дентальной имплантацией [2, 3]. И в этом контексте Россия не отличается от передовых стран: за период с 2010 по 2015 гг. в России имеется устойчивый рост (в среднем на 21,76% за год) объема стоматологической помощи с применением метода дентальной имплантации [4, 5, 6].

Дентальная внутрикостная имплантация – это современное высокотехнологичное направление в стоматологии, благодаря которому стало возможным проводить протезирование даже при полном отсутствии зубов, избегая при этом съемных ортопедических конструкций, что имеет безусловные преимущества как в сроках и возможностях адаптации, так и в целом повышает качество жизни пациентов [7, 8]. Эффективность остеоинтеграции дентальных имплантатов достигает, по разным данным, приблизительно 95% [9]. Основными факторами, непосредственно влияющими на качество процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации, зависящими от врача-стоматолога, являются оптимальный выбор качественных имплантатов, сроки и вид дентальной имплантации, профилактическая тактика на этапе подготовки и планирования операции. Со стороны пациента важное значение имеют такие характеристики, как выраженность неспецифической воспалительной реакции вследствие операционного дистресса, состояние иммунной системы, особенности метаболических и регенераторных процессов, общесоматическое состояние [4].

Важное значение для результатов операции имеет выполнение врачебных рекомендаций и соблюдение гигиены полости рта [10]. Несмотря на постоянное усовершенствование техники проведения операции дентальной имплантации и назначение стандартной лекарственной терапии, при проведении оперативного вмешательства по постановке имплантатов неизбежна контаминация операционной раны микрофлорой полости рта как в операционном, так и в послеоперационном периодах с возможным дальнейшим развитием воспалительного процесса [11]. Частота воспалительных осложнений после внутрикостной дентальной имплантации в раннем постимплантационном периоде продолжает быть высокой и составляет 0,5-13,3% [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. В раннем послеоперационном периоде они обусловлены наличием послеоперационного повреждения тканей, стрессом, низким иммунным ответом на инвазию микрофлоры [19, 20]. Следовательно, на этапе раннего постимплантационного лечения основная задача врача-стоматолога состоит в создании благоприятного фона, который бы приводил к раннему восстановлению поврежденных тканей, а также во внедрении профилактических мероприятий, направленных на предупреждение осложнений воспалительного характера. Обычной терапевтической тактикой, направленной на реализацию вышеуказанной задачи в раннем постимплантационном периоде, является назначение фармакотерапевтического лечения – антибактериальных [21], противовоспалительных препаратов, витаминотерапии и т. д. [22, 23].

Развитие воспалительных осложнений в отдаленном постимплантационном периоде также является частой проблемой. Согласно литературным данным, у пациентов, длительно пользующихся протезами с предшествующей дентальной имплантацией, признаки мукозита определяются в 80%, периимплантита – в 28-56% [24, 25]. А в связи с возрастающей доступностью и популярностью данной стоматологической процедуры у населения, можно предположить, что в ближайшем будущем воспалительные заболевания периимплантатных тканей смогут стать одной из лидирующих проблем в стоматологии.

Ранние постимплантационные воспалительные осложнения могут

сохраняться от нескольких дней до нескольких недель, а в случае отсутствия эффективного лечения они могут развиваться в периимплантный мукозит, а затем - в дентальный периимплантит с потерей имплантата, поэтому на первый план здесь встает вопрос ранней диагностики наличия воспалительного процесса на максимально доклиническом этапе, когда еще нет клинических проявлений обширного воспаления.

В этом контексте становятся важными регулярные профилактические осмотры лиц с установленными дентальными имплантатами в декретированные сроки. Существуют исследования состава ротовой жидкости, в которых показана возможность диагностировать начальные проявления изменений в периимплантатных тканях до возникновения специфической клинико-рентгенологической картины, в том числе по содержанию металлопротеиназ в слюне или десневой жидкости [26, 27, 28, 29], однако данные изменения имеют место в ротовой жидкости и при адентии без операционного вмешательства и при наличии воспалительного процесса вне ротовой полости, что затрудняет раннюю диагностику [30, 31].

В 2008 г. авторский коллектив под руководством проф. А.С. Григорьян предложил использовать цитоморфометрический метод, основанный на цифровых показателях, отражающих состояния клеточной популяции в цитограммах отпечатков со слизистой десны, для оценки состояния тканей пародонта [32, 33]. Преимущество данного подхода перед другими клинико-лабораторными методами в случае пародонтоза состояло в том, что он позволял провести раннюю диагностику воспалительных заболеваний пародонта до развития клинической стадии [34].

Исследование клеточного состава около дентальных имплантатов с помощью неинвазивного количественного цитоморфометрического метода диагностики, позволяющего контролировать состояние раны и выявлять воспалительный процесс до развития деструкции костной ткани вокруг имплантатов, является актуальным и ранее не проводилось

Все это определило цели и задачи настоящего исследования.

Цель работы: определить критерии для прогнозирования эффективности хирургических операций по установлению дентальных имплантов в динамике послеоперационного периода на основе цитоморфометрического анализа.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Оценить возможность использования данных клеточного состава импланто-десневой борозды как неинвазивного метода выявления воспалительных изменений в послеоперационном периоде при дентальной имплантации.
2. Изучить морфологические характеристики клеточных элементов в мазках-отпечатках из импланто-десневой борозды в послеоперационном периоде при неосложненном течении и при наличии воспалительных осложнений.
3. Оценить значение цитоморфометрических показателей мазков-отпечатков из импланто-десневой борозды пациентов в сопоставлении с клинической картиной и данными рентгенодиагностики при периимплантите и мукозите.
4. Изучить динамику индекса деструкции и воспалительно-деструктивного индекса в послеоперационном периоде после постановки дентальных имплантатов при воздействии факторов риска: курения, микробной контаминации, сопутствующих соматических заболеваний.

Научная новизна

Проведенное исследование впервые показало возможность использования данных о клеточном составе импланто-десневой борозды в динамике для ранней диагностики воспалительного процесса в послеоперационном периоде дентальной имплантации.

Исследование динамики цитоморфометрических показателей (индекса деструкции (ИД) и воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ) отражает процессы нормального или патологического состояния периимплантатных тканей после имплантации.

Установлены факторы риска неблагоприятного течения послеоперационного периода с развитием воспаления тканей вокруг имплантатов с применением

цитоморфометрического метода – курение, наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет) или сопутствующего заболевания (гепатит С).

Теоретическая и практическая значимость

Оценка клеточного состава импланто-десневой борозды позволила расширить понимание процессов восстановления соединительного эпителия после дентальной имплантации. Результаты, представленные в исследовании, демонстрируют связь между выраженностью воспалительного процесса, возникновением аномальных клеточных форм, скоростью созревания и гибели эпителиальных клеток.

Неинвазивность и относительная простота исполнения позволяют рекомендовать цитоморфометрический метод с оценкой клеточного состава импланто-десневой борозды в динамике для ранней диагностики воспалительного процесса в послеоперационном периоде дентальной имплантации в практике стоматологической имплантологии для диагностики состояния тканей вокруг дентальных имплантатов и выбора тактики терапии в случае наличия осложненного течения.

Методология и методы исследования

Работа основана на цитологическом исследовании клеток в мазках-отпечатках импланто-десневой борозды в процессе дентальной имплантации. Оценка степени зрелости, патологии эпителиальных клеток и соотношение лейкоцитов около имплантата позволили вычислить два интегральных индекса: индекс деструкции и воспалительно- деструктивный индекс. Полученные индексы сопоставлялись с клинической картиной, данными рентгенологического исследования.

Дентальная имплантация проводилась на базе стоматологической клиники «Микроскопная стоматология» с 20016 по 2019 гг. Все пациенты оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Забор клеточного материала проводился путем погружения в импланто-десневую борозду (между десной и поверхностью имплантата) одноразового стерильного стоматологического аппликатора Microbrash XS. Отпечатки наносили

на заранее подготовленное посредством обезжиривания предметное стекло. Препараты высушивали на воздухе при комнатной температуре и окрашивали по стандартной методике Романовского-Гимза (МиниМед-Р, Россия). Анализ аномалий яра эпителиоцитов проводился на световом микроскопе Olympus BX31.

Первоначально было проведено пилотное исследование на небольшой группе пациентов ($n = 11$, возраст от 30 до 60 лет), которое позволило обозначить референсные значения индексов при нормальном течение остеоинтеграции.

Основной объем образцов был получен от 90 пациентов с общим количеством имплантов 223. Средний возраст пациентов составил 55 ± 18 лет. Материал используемого имплантата - титан марки Grate 4 с поверхностью SLA.

Забор материала проводили в послеоперационном периоде после постановки дентальных имплантатов в срок 1, 5, 10, 15, 25, 30, 60, 180, 240, 360, 720 сутки.

Индекс деструкции и воспалительно - деструктивный индекс определяли при нормальном течение остеоинтеграции и при осложненном течении, связанным с факторами риска: курением, микробной контаминацией, сопутствующими соматическими заболеваниями.

Обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf.

Медико-социальная значимость

Внедрение результатов данной работы позволяет эффективно контролировать состояние послеоперационной раны, а также диагностировать воспалительный процесс в тканях вокруг имплантатов на ранней стадии до начала клинических проявлений деструкции костной ткани, приводящей к снижению срока службы и потере дентального имплантата.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Цитоморфометрический анализ как неинвазивный метод контроля воспалительного процесса вокруг имплантатов, основанный на анализе индекса

деструкции и воспалительно-деструктивного индекса в динамике послеоперационного периода, позволяет получать объективную информацию состояния периимплантатных тканей после дентальной имплантации как в ранние (1 сутки), так и в отдаленные сроки (240 дней).

2. Применение в динамике индекса деструкции и воспалительно-деструктивного индекса у курящих людей, пациентов с соматическими патологиями, позволяет отслеживать эффективность противовоспалительной терапии и своевременно предупредить осложнения воспалительного характера.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в диагностический протокол ведения послеоперационных пациентов с дентальной имплантацией в стоматологической клинике ООО «Лалима» (г. Мытищи), а также включены в курс лекций по дентальной имплантологии для студентов, ординаторов и врачей, проходящих повышение квалификации, ФГАОУ ВО РУДН им.Патриса Лумумбы.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно определил цель и задачи исследования, разработал дизайн исследования. Автором самостоятельно проведена адаптация ранее разработанного метода цитоморфометрического анализа при пародонтите для данного исследования (забор материала, нормальные значения в динамике послеоперационного периода), сбор материала в условиях клиники от пациентов, все инструментальные исследования. Оценка гистологических мазков-отпечатков проведена совместно с специалистом-цитологом, врачом КЛД, заведующей клинико-диагностической лабораторией ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДМЗ Симаковой Е.В. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах из актуального «Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора

наук», и приравненных к ним изданий, и 2 тезисов в сборнике докладов научных конференций.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 120 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, главы результатов исследований и их обсуждений, выводов и перечня цитируемой литературы, состоящего из 171 источников (65 отечественных и 106 зарубежных). Рукопись содержит 6 таблиц и 47 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Причины развития осложнений в послеоперационном периоде дентальной имплантации

Концепция остеоинтеграции была введена более 50 лет назад [35]. С тех пор дентальная имплантация превратилась из экспериментального изобретения в успешный метод замены отсутствующих зубов. Зубные имплантаты приобрели популярность, так как их использование позволяет сохранить соседние зубы, кость и окружающие ткани.

Лонгитюдные наблюдения показывают успешную эксплуатацию дентальных имплантов: в исследованиях, проводимых в течение 20 лет, средняя выживаемость составила 91,2% (стандартное отклонение 12%) [36, 37]. В 2002 году в систематическом обзоре, анализирующем лонгитюдные исследования продолжительностью до 5 лет, наблюдалась приживаемость имплантатов 97,5% до второго этапа операции. В другом исследовании наблюдалась приживаемость 96,5% для 1583 имплантатов в различных областях ротовой полости с последующим наблюдением в течение 5 лет [38].

Осложнения, связанные с дентальной имплантацией, делятся на интраоперационные (перфорация верхнечелюстного синуса, травма ветвей тройничного нерва, повреждения соседних зубов, артерий и вен челюстно-лицевой области и зависят только от квалификации хирурга) и послеоперационные (кровотечение, мукозит, периимплантит, перелом имплантата) [39]. Согласно данным современной литературы, осложнения дентальной имплантации подразделяются на 6 категорий: хирургические осложнения, потеря костной ткани, элиминирование имплантата, механические осложнения (нарушения биомеханики имплантата); осложнения, развивающиеся в мягких тканях, и нарушения эстетического плана, а также речевого звуковоспроизведения [40, 41].

Для осуществления качественной остеоинтеграции врач-стоматолог должен определить тактику профилактических мероприятий на этапе подготовки к операции с учетом анамнеза пациента, определить вид дентальной имплантации,

оптимальные характеристики имплантата. В послеоперационный период регулярный мониторинг остеоинтеграции позволяет контролировать процесс заживления.

Постановка дентального имплантата связана с травмирующей хирургической операцией в виде разреза десны, формирования ложа под имплантат в костной ткани, что приводит к развитию острого воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде. Данный процесс представлен закономерными альтеративно-дистрофическими, сосудисто-экссудативными и пролиферативными реакциями и носит обратимый характер [42]. Особенностью проведения таких операций является контаминация операционной раны микрофлорой полости рта. Отсутствие надлежащего ухода послеоперационной раны, и, как следствие, бактериальное обсеменение поверхности супраструктуры имплантата; неправильное изготовление коронки на имплантат; качество обработки материалов; герметичность соединения имплантата с аббатментом, приводят к появлению воспалительных явлений как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде в виде мукозита и периимплантита [43]. Большое значение для результатов операции приобретает выполнение врачебных рекомендаций и соблюдение гигиены полости рта [10].

Без ранней диагностики и лечения инфекционно-воспалительный процесс затягивается и проявляется уже деструкцией костной ткани вокруг имплантата с замещением грануляционной тканью, нагноением и элиминированием имплантата [44]. При развитии данного осложнения часто приходится удалять имплантат [43].

Американская академия пародонтологии (American Academy of Periodontology, AAP) и Европейская федерация пародонтологии (European Federation of Periodontology, EFP) на основе современной научной доказательной базы выработали общее мнение об инфекционно-воспалительных и деструктивных процессах в области установленных дентальных имплантатов и предложили выделять следующие воспалительно-деструктивные процессы: периимплантатный мукозит – воспаление окружающих имплантат мягких тканей без нарушения остеоинтеграции, а также дентальный периимплантит – воспаление тканей [22], окружающих остеоинтегрированный имплантат, с появлением

рентгенологических и клинических признаков разрушения костной ткани вокруг имплантата [45] и потерей опорной кости [46]. Лечение воспалительно-деструктивных процессов периимплантатных тканей предусматривает проведение консервативных и хирургических мероприятий [2, 46, 47, 48]. По данным отдельных авторов, периимплантит как процесс, затрагивающий костную ткань, является определяющим фактором функциональной несостоятельности имплантата у 49–71% пациентов [49].

Наиболее вероятной причиной развития периимплантита является проникновение инфекции полости рта в зону контакта имплантата с окружающими тканями [43, 50]. Поэтому эффективность функционирования дентального имплантата напрямую зависит от ранней диагностики интра- и послеоперационных осложнений.

Согласно данным современной литературы, большинство осложнений при использовании зубных имплантатов возникают по причине инфицирования. М. Kilian и соавт. [51] отмечают микробную колонизацию области контакта имплантата с десной как одну из серьезнейших угроз длительному и эффективному функционированию дентальных имплантатов.

Источники возможного инфицирования периимплантационной зоны, по данным R. Rokrowiecki и соавт. [52], многообразны. Это могут быть кариозные зубы, воспалительный процесс в парадонте, нарушение гигиены полости рта с накоплением микробного налета.

J.R. Keenan и соавт. [53] выделяют микробную инфекцию в качестве патогенного фактора, действующего как один из компонентов системы комплекса патогенных воздействий, причем местного и системного характера. Такова ситуация, когда речь идет о воздействии курения (эффект местного, помимо системного, воздействия табачного дыма), а также при системных формах патологии, в частности, при гепатите С и сахарном диабете.

С развитием учения о микробиоме проблема микробной колонизации периимплантационной зоны и развитие методов борьбы с этим явлением приобрели новую актуальность [54].

J. Si и соавт. [55] в исследовании последних лет показали, что микрофлора полости рта зависит от системных нарушений. Использование микробных биомаркеров позволило выявить связь нарушения микробиома полости рта с метаболическим синдромом, который включает в себя компоненты, связанные с гормональными нарушениями, нарушениями жирового обмена и патологическими изменениями регуляции давления крови т.д.

Таким образом, на сегодняшний день проблема приживления имплантата зависит от многофакторного воздействия микробиома и состояния организма, что требует разработки новых методов ранней диагностики послеоперационного периода.

1.2. Факторы, препятствующие интеграции дентальных имплантатов

Дентальные имплантаты являются специфическими техническими устройствами. В отличие от других интраоссальных имплантатов (например, титанового штифта, для фиксации переломов трубчатых костей в области тазобедренного или коленного сустава, несущего нагрузку лишь части органного образования), дентальный имплантат замещает собой целый орган (зуб), многообразие функций которого в значительной мере определяет функциональную комфортность существования человека.

К факторам, которые препятствуют интеграции дентальных имплантатов, относятся:

а) отсутствие конгруэнтности имплантатов по отношению к сохранившимся зубам, либо другим имплантатам;

б) наличие очагов хронической инфекции в полости рта;

в) ограничение либо противопоказания для проведения оперативных вмешательств, примером может служить гемофилия, либо системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания крови и т.д. [56];

г) различия пространственных смещений, которые совершают зуб и дентальный имплантат при акте жевания: шаг вертикального смещения для зуба составляет 28 мкм, для имплантата – 2-3 мкм. Горизонтальная подвижность: зуба –

56-108 мкм, имплантата – менее 73 мкм [57];

д) разная эластичность материала имплантата: Ti6Al4V – 110 GPa и костной ткани: 3-20 GPa [58], в которую погружается имплантат;

е) отсутствие зубодесневого соединения обуславливает «открытость» подлежащих тканевых структур для проникновения инфекции, формирования под десной микробной пленки, развития воспалительных инфильтратов и даже грануляционной ткани [59];

ж) высокая коррозионность обычных для имплантатов марок титана и его сплавов и гальванических эффектов, развивающихся при наличии в полости рта различных сплавов, припоев и т.д. [60 – 65].

Отрицательными для достижения остеоинтеграции факторами являются также атрофия альвеолярного гребня, разреженность его костной ткани, вследствие возрастных изменений и рарефикация костной ткани, типичной для постменопаузального периода у женщин, а также иногда у мужчин [66].

Согласно данным А. Kozlovsky и соавт. [67], негативную роль для интеграции имплантатов играют окклюзионные перегрузки. Они чрезвычайно важны как с точки зрения этиологии, так и патогенеза, поскольку превращают систему взаимосвязанных патологических реакций тканей периимплантационной зоны в самодвижущийся процесс, который часто завершается элиминированием имплантата.

Х.К. Wu и соавт. [68] указывают также на негативное воздействие на процессы интеграции дентальных имплантатов некоторых лекарственных препаратов, например, антидепрессантов. Авторы отметили двукратное увеличение числа неудач интегрирования имплантатов в кость (при значимом торможении костеобразования) у пациентов, принимавших антидепрессанты, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты этой группы.

В целом, следует говорить о комплексе факторов, определяющих уровень риска неудач дентальной имплантации [69].

1.3. Формы реакции на воздействия патогенных факторов в области контакта «дентальный имплантат–прилежащие ткани»

Основной формой реакции на воздействия патогенных факторов в области контакта «дентальный имплантат–прилежащие ткани» является воспаление. Воспалительный процесс в области альвеолярного гребня и даже непосредственно вокруг имплантата, по мнению Park Hyo-Sang и соавт. [70], как фактор риска, имеет относительно невысокое значение. Отягощающий момент связан скорее с увеличением мобильности имплантата из-за резорбции костной ткани на фоне воспаления.

Ниже описываются некоторые из механизмов этого патологического процесса [71]. Прежде всего, миграция лейкоцитов в область повреждения тканевых элементов или инвазии чужеродных организму частиц и микроорганизмов является важнейшим защитным механизмом в общей многоуровневой системе гомеостаза.

Кроме того, местная миграция лейкоцитов сквозь соответствующим образом активированные стенки венул, является формой иммунной реакции, которая предшествует вовлечению в воспалительный процесс таких эффекторных клеток, как нейтрофилы, моноциты и Т-клетки, которые мигрируют по мере развития воспаления в область повреждения тканевых структур.

Стимуляция лейкоцитов – это преходящее явление, сопровождающееся временным контролируемым увеличением адгезивности лейкоцитов к внутренней стенке кровеносных сосудов, а изменение адгезивности происходит за счет экспрессии на мембране лейкоцитов и эндотелиоцитов молекул адгезии – селектины (L-селектин, E-селектин), интегрины (CD54), что, в свою очередь, приводит к замедлению их движения в кровяном потоке, округлению, фиксации к стенке сосуда и последующего выхода за пределы сосудистого русла. Описанный процесс регулируется воздействием ряда цитокинов из очага воспаления (например, IL1, ФНО α). Одновременно в очаге воспаления высвобождается ряд регуляторов, воздействующих на проницаемость сосудистой стенки, таких как гистамин, кинины и т.д. В результате значимо возрастает проницаемость

сосудистых стенок.

Периваскулярные клеточные элементы, такие как макрофаги и тучные клетки, активированные соответствующими сигналами со стороны интерлейкинов и хемокинов, подключаются к регулированию процесса экстравазации лейкоцитов. Циркулирующие в кровотоке лейкоциты реагируют на повреждение тканевых структур и внедрение чужеродных тел и микроорганизмов посредством миграции в область повреждения с целью устранения патогена. Система рецепторов и молекул, распознающих патоген (pathogen-association pattern – PAMPs), включает Толл-подобные рецепторы, NOD-белки, CD 14-рецептор, липополисахарид связывающий белок, маннозо(маннан) – связывающий лектин, маннозный рецептор макрофагов, пептидогликан распознающие белки, скавенджер рецепторы, рецептор комплемента третьего типа (CR3).

Важное место в этих процессах занимают механизмы, связанные с повреждением собственных тканевых структур. Образующиеся в результате указанного деструктивного процесса субстанции (damage-associated molecular patterns (DAMPs) обуславливают провоспалительный статус тканей в области их повреждения. Указанные факторы являются триггерами воспалительного процесса. Их функционирование представляет собой сложную сеть взаимодействий, которые и являются главным объектом исследований, посвященных патофизиологии воспаления [71].

1.4. Стадии процесса интеграции дентальных имплантатов

А.С. Григорьян и соавт. [72] выделяют на тканево-органном уровне в процессах остеоинтеграции дентальных имплантатов 3 стадии.

Первая стадия – стадия образования первичного матрикса на поверхности имплантата (у человека и крупных млекопитающих эта стадия протекает в первые двое суток) (Рисунок 1, А).

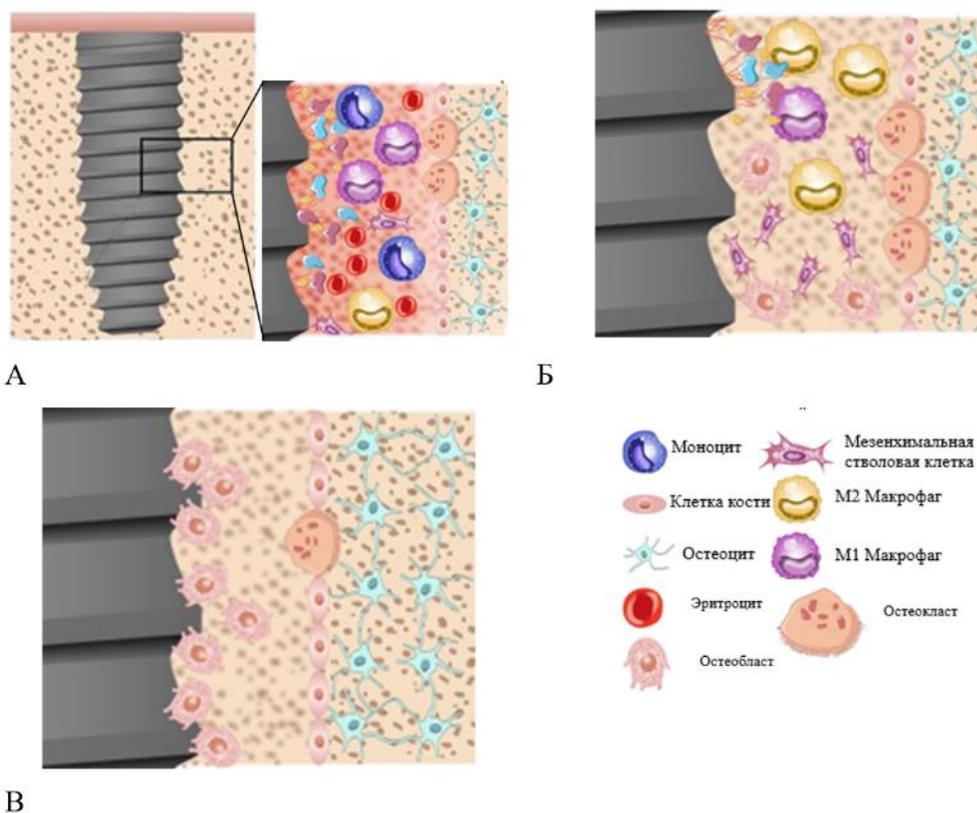


Рисунок 1. Схема составных элементов процесса интеграции имплантата.

Адаптировано из [73]

На данной стадии наблюдается выпадение на поверхности имплантата фибрина, глобулярных белков, протеогликанов [74, 75]. Показано, что важнейшую роль уже на этой ранней фазе процесса играют стволовые клетки [76], а также характер поверхности имплантата [77, 78].

О. Омаг и соавт. [79] в экспериментах на крысах исследовали роль провоспалительных цитокинов, хемокинов и маркеров адгезии в первые 24 часа после имплантации в большую берцовую кость. Объектами исследования явились оксидированные анодированием и обработанные машинным способом дентальные имплантаты. Сроки наблюдений составляли 3, 12, 24 часа. Авторы проводили иммуногистохимический анализ, а также сканирующую микроскопию поверхности имплантата для определения типа и количественной оценки заселенности поверхности имплантатов клетками. Согласно данным авторов, значительно большее количество клеток определялось на оксидированной поверхности. Однако, в группе с машинной обработкой поверхности

обнаруживались более высокие показатели фактора некроза опухоли α -TNF (3 часа), а также интерлейкина-1 бета (24 ч.). Авторы на основании полученных данных заключили, что свойства поверхности материала модулируют рецепторы в области интерфейса и определяют скорость и «отбор» клеток, адгезирующих на поверхности имплантатов.

Миграция мононуклеаров и их адгезия на поверхности имплантатов, трансформация этих клеток в макрофаги, начало прикрепления стволовых клеток и трансформация части из них в фибробласты, синтез коллагена II и III типов – важные события, с которых начинается синтез биоорганического матрикса на поверхности имплантатов (Рисунок 1, А). Именно благодаря этому происходит заселение поверхности имплантатов стволовыми клетками. В последующем развиваются их интенсивная пролиферация и распространение по поверхности имплантата [80, 81].

Таким образом, на этой фазе процесса интеграции дентальных имплантатов особо важную роль играют мультипотентные стволовые клетки (Рисунок 1, Б) [82, 83].

Затем следует стадия фибриллизация первичного матрикса, его дифференциация путём уплотнения [79]. Предполагается, что наличие имплантата в костной ткани с самого начала его постановки само по себе стимулирует процесс остеогенеза на поверхности артефакта, каковым является имплантат [84]. Именно поэтому характер обработки поверхности дентальных имплантатов является важным фактором, определяющим качество интеграции имплантатов в костную ткань [85].

По наблюдениям L.F. Cooper и соавт. [86], очень часто клетки, прилежащие к участкам ранней «оссификации» (участкам образования гомогенного остеοидного или цементоподобного вещества), ещё не имеют фенотипических признаков остеобластов. Благодаря синтетической активности этих клеток, начинается построение костеподобного вещества. Этот процесс продолжается в более активной форме на следующей стадии остеοинтеграции – стадии дифференцировки остеοгенных клеток на поверхности «прекостного» матрикса

при регулирующем воздействии факторов роста, поступающих из резорбирующегося матрикса материнской кости.

Ведущими факторами интеграционного процесса являются: активная резорбция костного края и выход в пространство факторов роста, миграция и адгезия на поверхности имплантата предшественников костных клеток, адгезия на поверхности имплантата ряда веществ (гексоаминогликаны, протеогликианы, фибронектин, остеопонтин, остеокальцин) и формирование на поверхности имплантата аморфного бесклеточного вещества, дифференциация адгезировавших на поверхности имплантата клеток-предшественников и начало синтеза коллагенов. [72].

На этой стадии наблюдается активный синтез коллагена I костеобразующими клетками и фибробластами, дифференцировавшимися на поверхности имплантата. На поверхности имплантатов формируются участки фиброзного костного матрикса (вторые сутки и далее). При этом параллельно в костной стенке ложа имплантата развиваются явления остеокластической резорбции. В области интерфейса накапливаются вещества, необходимые для построения костного матрикса: гексоаминогликаны, остеопонтин, фибронектин, остеокальцин, протеогликианы. Они фиксируются в матриксе на поверхности имплантата и вместе с синтетически активными клеточными элементами строят костное вещество [87, 88].

Третья стадия – фаза вторичной перестройки или ремоделирования (Рисунок 1, В). Эта стадия начинается с момента формирования остеоидного матрикса на поверхности имплантата (с 7–14-х суток) и сопровождается построением юной трабекулярной костной ткани в области активной остеокластической резорбции недифференцированного костного вещества. В дальнейшем процесс вторичной перестройки (12 месяцев и более) продолжается с нарастающей интенсивностью, в результате чего происходит замена несовершенной новообразованной костной ткани функционально детерминированными зрелыми костными структурами.

В литературе имеются многочисленные работы, посвященные исследованию динамики заживления костной раны, образующейся в результате удаления зуба и постановки дентального имплантата с последующим длительным по срокам

динамическими наблюдениями за процессами остеоинтеграции и ремоделирования вновь образованной костной ткани, описанные обычно в экспериментальных условиях [89, 90].

Т. Berglundh и соавт. [91] наблюдал в первые часы опыта деструктивные изменения в области имплантации, появление «детрита», разрастаний грануляционной ткани и т.д. Но о состоянии самой кости информации в литературе немного. По-видимому, это связано с техническими трудностями исследования костной ткани. Roberts W.E. (1988) приводит данные об образовании краевой зоны некроза в виде безостеоцитной полоски костной ткани шириной до 1 мм в кортикальной кости.

А.С. Григорьян и соавт. [72] также описывал некротическую зону, появляющуюся вокруг имплантата непосредственно после постановки дентальных имплантатов. Образование указанной зоны «первичного некроза» имеет естественным следствием развитие в окружающей имплантат костной ткани резорбтивного процесса, который может приводить к подвижности имплантатов.

Роль фактора микромобильности имплантатов, как одной из превалирующих причин резорбции костного вещества, обсуждается в целом ряде работ [92, 93, 94]. Что касается механизмов остеоинтеграционного процесса, то данные литературы свидетельствуют, что при дентальной имплантации определённую (но не ведущую) роль, наряду с контактным, играет также и дистантный остеогенез [95, 96, 97, 98]. Авторы указанных исследований приходят к выводу, что в зависимости от методов имплантологических манипуляций, локальных условий (ширина альвеолярного гребня и вид хирургической операции) процесс остеоинтеграции в значительной мере может осуществляться за счет дистантного остеогенеза. А.С. Григорьян и соавт. [72] отмечают особое значение механизма дистантного остеогенеза, в частности, при стимуляции указанного процесса костно-пластическими материалами, вводимыми при немедленной имплантации в пространство между имплантатом и стенкой лунки удалённого зуба.

Общепризнанно, что на протяжении всего срока функционирования дентального имплантата прилежащие тканевые структуры находятся в постоянном

взаимодействии с ним и испытывают с его стороны активное воздействие. Адаптация к этим воздействиям – это сложный процесс перестройки тканевых структур. Он в значительной мере обуславливается характеристиками самой конструкции.

По данным V. Mathieu и соавт. [99], из-за отсутствия периодонтальной связки остеоинтегрированный дентальный имплантат, а также прилежащая часть абатмента, в отличие от зуба, воздействует на окружающие ткани как раздражитель. Он в большей степени «склонен» создавать условия для перегрузок и образования травматических узлов [52, 100]. Именно с этими патогенетическими факторами связан риск возникновения осложнений и почти закономерного развития резорбционных реакций костной ткани [72].

1.5. Особенности структурной организации и физиологии тканей периимплантационной зоны

Ряд вопросов, касающихся особенностей функциональных отношений и поведения тканевых элементов периимплантационной области на протяжении длительного времени являются предметом обсуждения и споров. Один из вопросов, требующих объяснения, состоит в том, почему не происходит прорастания эпителия в направлении верхушки имплантата. T. Berglundh и соавт. [101] считают, что это связано с образованием на поверхности титановых имплантатов слоя оксида титана.

Другим вопросом является то, как устроена область контакта «имплантат–прилежащие ткани». Показано, что между слизистой оболочкой десны, ее эпителием с подлежащей соединительной тканью и имплантатом формируется плотное соединение [91]. Структурные элементы, образующие это соединение, представляют собой гемодесмосомы [102].

Romanos G. и соавт. [103] обсуждают также компенсаторные механизмы, обуславливающие возможность функционирования дентальных имплантатов, отмечая при этом, что компенсаторным и защитным механизмом является накопление мукополисахаридов в области контакта «десна–имплантат».

Несмотря на определенное сходство тканевых элементов пародонта и тканей периимплантационной зоны, между ними имеются принципиально важные различия, которые определяют разные функциональные возможности этих двух типов тканевых образований [104]. Принципиально важно различие пространственной 3d-организации фибриллярных структур пародонта и тканей периимплантационной зоны. Зуб как бы «подвешен» на расходящихся веером пучках коллагена. При жевании нагрузки частично гасятся, перераспределяясь в пространстве таким образом, что на костные стенки альвеол приходится лишь минимальная часть суммарного давления.

Silva E. и соавт. [105] описали различие пародонтальной и периимплантной зоны. Коллагеновые волокна вокруг дентальных имплантатов ориентируются иначе, чем в пародонте, они направлены параллельно поверхности имплантатов. Ткань этой области бедна клеточными элементами и аналогична во многих отношениях рубцовой ткани. В ней мало кровеносных сосудов, клеточных элементов и практически отсутствует эластичность.

Все это приводит к крайне низкому уровню метаболизма и создает условия для возникновения и поддержания стрессовой ситуации, в результате которой происходит повреждение части клеточных элементов тканей, прилежащих к имплантату. Как следствие создаются условия для возникновения и развития воспалительных реакций, приобретающих в части случаев хронический характер.

Специфика взаимодействия дентального имплантата и окружающих тканевых структур делают обязательным условием его эффективного функционирования достижение минимального напряжения/нагрузки на дентальный имплантат, что ставит вопрос о планировании построения ортопедического устройства таким образом, чтобы происходило оптимальное распределение силовых линий напряжения по поверхности устройства и несущим его элементам.

Отвечая этим требованиям, стоматологическая ортопедия в последние десятилетия основывается на высоких технологиях, включающих математическое моделирование, использование 3d-визуализации объектов с развитием как одного

из важнейших направлений исследований – материаловедение [106].

1.6. Факторы риска остеоинтеграции дентальных имплантатов

Следует отметить, что на успех имплантологического лечения оказывают влияние правильная гигиена полости рта пациента, наличие соматической патологии, а также вредных привычек [5].

Курение в данное время остается наиболее распространенной вредной привычкой среди населения. П.В. Иванов и соавт. (2018) отмечают, что курение вызывает снижение оксигенации тканей и нарушение работы микроциркуляторного русла костной ткани. Длительное курение снижает плотность костной ткани, увеличивает время заживления и ухудшает прогноз имплантации [107].

Проведенные систематические обзоры, показали более высокий риск неблагоприятного исхода имплантации у курящих пациентов [108, 109]. В большинстве исследований сообщается о выживаемости имплантатов у курильщиков в диапазоне от 80 до 96%, большинство исследований выявили статистически значимо более низкие показатели выживаемости, чем у некурящих. Так, повышенный риск развития периимплантита у курильщиков по сравнению с некурящими составляет по соотношению шансов - 3,6 - 4,6. Сочетание перенесенного в анамнезе пародонтита и курения еще более увеличивает риск потери имплантата и резорбции костной массы после имплантации [109].

Также на остеоинтеграцию и состояние мягких тканей дентальных имплантатов влияют общие соматические заболевания, такие как сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени и др.

Грудянов и соавт. [33] отмечают высокую частоту поражений органов ротовой полости, до 90%, при сахарном диабете, что обусловлено нарушением микрососудистой системы, резорбцией костной ткани, снижением местных иммунных реакций. Это приводит к снижению выносливости пародонта и восприимчивости к жевательной нагрузке.

По современным данным, при медленно прогрессирующей гипергликемии сохраняется стадийность воспалительного процесса в периимплантных тканях со значительным удлинением фазы экссудации и задержкой регенерации, что снижает его интеграцию в окружающие ткани; быстро прогрессирующая гипергликемия нарушает типовую стадийность процесса воспаления в тканях, характеризуется развитием длительно существующих зон некроза, кровоизлияний без формирования клеточных реакций, а также неполноценно протекающими регенераторными процессами в тканях, окружающих имплантат [110]. У старых животных с длительно существующей гипергликемией не происходит интеграции имплантата в окружающие ткани в силу снижения регенераторных возможностей и сосудистых нарушений, связанных с высокой концентрацией глюкозы крови. Результат имплантации у экспериментальных животных определяется сочетанием тяжести гипергликемии и возрастом животного [111].

Данные, полученные при ретроспективном анализе историй болезни пациентов, имеющих сопутствующую патологию эндокринной системы, соответствуют данным литературы и эксперимента подтверждающих, что при повышении значений уровня глюкозы в крови у лиц пожилого возраста протезирование зубов с опорой на дентальные имплантаты в 60-70% случаях не результативно, и требует применение альтернативных способов ортопедической реабилитации [110].

Заболевания желудочно-кишечного тракта могут приводить к появлению остеопении. Хронические заболевания печени связаны с многочисленными нарушениями минерального обмена и склонностью к гипокальциемии.

По данным П.В. Корой (2009) [112], при хронических заболеваниях печени наблюдается повреждение эндотелия с гиперпродукцией эндотелиальных медиаторов, в частности, эндотелина-1 и оксида азота. Причиной активации и дисфункции эндотелия при хронической вирусной патологии печени могут быть оксидативный стресс, вирусы, иммунные комплексы, цитокины. Функциональный дисбаланс эндотелиоцитов оказывает негативное влияние на воспаление, рост и пролиферацию клеток, тканевое ремоделирование.

Общие соматические заболевания, хронические очаги инфекции полости рта, заболевания пародонта, появление биоплёнки на поверхности имплантата, нарушения гигиены полости рта пациента и другие факторы являются причиной развития воспаления вокруг имплантатов. На этапе операции, послеоперационного периода, а также эксплуатации ортопедической конструкции необходим контроль воспалительного процесса в ранние и поздние сроки.

1.7. Современные методы диагностики воспаления и остеоинтеграции имплантатов

Для диагностики воспалительного процесса используют: клинический осмотр, зондирование импланто-десневой борозды, определение подвижности имплантатов, рентгенологическое обследование. Результаты лечения оценивают по сокращению кровоточивости, глубины периимплантатного кармана, а также по отсутствию увеличения резорбции костной ткани на рентгенограмме [50]. Ещё на первой согласительной конференции по имплантологии в Гарварде (1978 г.) для оценки успешности проведенной дентальной имплантации рекомендовали использовать: степень подвижности имплантата (< 1 мм в любом направлении); рентгенологическую картину убыли костной ткани ($< 1/3$ длины имплантата); клинические признаки развития гингивита в области проведенной имплантации, отсутствие признаков присоединения инфекции, отсутствие патологических изменений на рентгенологической картине верхнечелюстных пазух и носовой полости для верхней челюсти, а также 75% успеха лечения после 5 лет [10]. Позже эти критерии стали более жесткими: одиночные и не связанные в блок имплантаты клинически должны быть устойчивыми; рентгенологические исследования свидетельствовать об отсутствии изменений в периимплантатных тканях [113], через год после операции имплантации средняя убыль костной ткани не должна превышать 0,2 мм; субъективное отсутствие боли у пациентов, парестезии; удовлетворённость эстетическими показателями проведенной стоматологической реабилитации; 85% успеха спустя 5 лет после имплантации и 80% - спустя 10 лет [114]. Н. Spiekermann et al. (1995) для объективизации критериев успешности

лечения предложил использовать прибор для оценки степени костной интеграции «Периотест», измерение глубины периимплантатных карманов - показатель не должен превышать 5 мм [115, 116].

Клиническая диагностика в ранний период (в течение одного месяца после дентальной имплантации) – в период приживления дентального имплантата: распространенные отек и гиперемии в периимплантатной области, нагноение, выраженный болевой синдром, расхождение швов [117, 118, 119]. Данные осложнения могут сохраняться от нескольких дней до нескольких недель, а в случае отсутствия эффективного лечения, оно может развиваться в периимплантный мукозит, а затем - в дентальный периимплантит с потерей имплантата, поэтому на первый план всегда встает вопрос ранней диагностики наличия воспалительного процесса на максимально доклиническом этапе, когда еще нет клинических проявлений обширного воспаления.

В этом контексте становятся важными регулярные профилактические осмотры лиц с установленными дентальными имплантатами в декретированные сроки. Ранняя диагностика позволит разработать комплекс эффективных терапевтических мероприятий [120]. Именно поэтому наибольший интерес представляют исследования ранней неинвазивной диагностики воспаления и прогнозирования дентальной интеграции. Так, О.А. Зекий [121] проводил анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки адаптации к дентальным имплантатам. По полученным данным, у пациентов с пародонтитом в анамнезе достоверно уровень маркеров был превышен в 5-6 раз. Также исследования ротовой жидкости для диагностики периимплантита проводили по клинико-метаболическому критерию [122]. Существуют исследования состава ротовой жидкости, в которых показана возможность диагностировать начальные проявления изменений в периимплантатных тканях до возникновения специфической клинико-рентгенологической картины, в том числе по содержанию металлопротеиназ в слюне или десневой жидкости [26, 27, 28, 29], однако данные изменения имеют место в ротовой жидкости и при адентии без операционного вмешательства и при наличии воспалительного процесса вне ротовой полости, что

будет затруднять раннюю диагностику [30, 31]. А уже достоверные признаки воспалительной реакции в ротовой полости по уровню показателей в слюне возможно обнаружить только на стадии дентального периимплантита [123].

Е.С. Головина и соавт. [124] провели рентгенологическое обследование 1153 имплантатов, обнаружив деструктивные процессы в области имплантатов. Рентгенологический метод является точной диагностикой и «золотым стандартом» воспаления тканей вокруг имплантатов. Недостатком метода является поздняя диагностика, уже произошедшей, возможно, запущенной резорбции костной ткани, что в дальнейшем может привести к обострению воспаления, а также потере имплантата.

Стабильность имплантата является показателем состояния удерживающих его тканей. Использование резонансно-частотного метода для определения стабильности имплантата на разных сроках имплантации позволяет оценить плотность костной ткани, а также сделать косвенный вывод о состоянии и функции имплантата [125]. С помощью этого метода возможно измерить первичную стабильность во время операции, а также косвенно судить о приживлении имплантата, но невозможно оценить появление воспалительного процесса в периимплантанных тканях.

Известно, что в воспалительном процессе активно участвуют клетки, окружающие рану. Несмотря на разнообразие литературы, в настоящее время нет метода контроля состояния процесса остеоинтеграции по характеристикам клеток импланто-десневой борозды. Ранее А.С. Григорьян и соавт. использовали клеточный состав зубодесневой борозды для диагностики гингивита и пародонтита, а также для контроля эффективности применяемых средств и методов лечения. С 2008 г. авторский коллектив под руководством проф. А.С. Григорьян предложил использовать цитоморфометрический метод для оценки состояния тканей пародонта, основанный на цифровых показателях, отражающих состояния клеточных популяций в цитограммах отпечатков со слизистой десны [32]. Преимущество цитоморфометрического метода перед другими клинико-лабораторными методами в случае пародонтита состояло в том, что данный метод

позволял провести раннюю диагностику воспалительных заболеваний пародонта до развития клинической стадии [33, 34].

Цитоморфометрия - метод, который дает представление о количественной оценке состава клеточных популяций в отпечатке с поверхности тканей [33], в нашем случае - с поверхности десны, прилежащей к дентальному имплантату. Поиск наиболее информативного метода диагностики воспаления на ранних сроках без проявления костной резорбции, а также подвижности имплантата является актуальным и практически значимым в дентальной имплантации.

Учитывая схожесть механизма развития воспаления в тканях, окружающих зуб и имплантат, цитоморфометрия, основанная на исследовании количественного соотношения клеток и качественных изменений состава эпителиальных и соединительнотканых клеток, представляет особый интерес и может рассматриваться как наиболее перспективное направление поиска метода контроля состояния тканевого субстрата, прилежащего к имплантату, на различных фазах его интеграции [126].

1.8. Методы количественной оценки в морфологии

В настоящее время применение методов математического анализа и статистики стало обязательным способом проверки достоверности результатов, полученных в экспериментальных и клинико-морфологических исследованиях.

Использование математических методов и их адаптация для применения в медицине, в частности, математического моделирования процессов, протекающих в тканях в норме и в условиях патологии – это проблема, требующая углубленной разработки, в соответствии с выбранными объектами исследования и специфическими его задачами. Естественно, критерием достоверности, как и прежде, остается практика.

Опыт позволяет не только проверить и оценить степень достоверности данных на практике, но и определить пути дальнейшего развития медицинских технологий. Повышение эффективности применяемых средств и методов лечения является целью диагностической и лечебной деятельности врача и мерой ее

эффективности.

Один из крупнейших российских ученых Г.Г. Автандилов говорил о наступлении важнейшего этапа в развитии патологической анатомии, который он обозначил как «Количественная патологическая анатомия – наука, основывающаяся на данных математического изучения объективно учтенных морфологических изменений в организме больного» [127]. Количественная патологическая анатомия рассматривает процессы, протекающие в организме человека и животных, как явления системного порядка, которые организованы в сети отношений обратных связей на всех уровнях организации живых систем. Такие отношения, естественно, поддаются математическому анализу и могут отображаться в виде математических моделей, что целиком и полностью соответствует концепции доказательной медицины.

В связи с вышеизложенным, целесообразно рассмотрение данных литературы о применении методов морфометрии для оценки состояния тканевых и органных систем. О.А. Фролова [34] на обширном клиническом материале установила статистически достоверные корреляции между цитопатологическими изменениям в эпителиальных клетках (индекс деструкции – ИД), а также количественными соотношениями соединительнотканых клеток (воспалительно-деструктивный индекс – ВДИ), с одной стороны, и выраженностью воспалительного процесса в пародонте (гингивит, пародонтит в различных их формах и степени тяжести), с другой. Автор изучила корреляцию цитоморфометрических показателей в динамике в статистически репрезентативных группах пациентов, получавших различное лечение, в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания (общее количество пациентов превышало 500) и эффективностью проведенного лечения. Это исследование послужило основой, которая позволила отработать модели мерного/количественного изучения показателей, а также графического способа математического моделирования [33].

Методы количественной оценки признаков активно используется в биологии и медицине для повышения достоверности результатов исследований,

включающих значительные объемы статистического материала. Представляет определенный интерес, как пример реализации метода статистического анализа в целях получения информации о факторах, определяющих эффективность дентальной имплантации, работа, опирающаяся на данные мета-анализа 20050 имплантатов по критерию длительности их функционирования. Авторы заключили, что факторами, предопределяющими успешность имплантатов, являются (в прямом переводе): «...Количество и качество кости, локализация имплантата, длина имплантата, угловая нагрузка, возраст пациентов, гигиена полости рта, а также мастерство хирурга» [128]. Главными причинами неудач, по мнению авторов, являются: «низкое качество» костной ткани, хронический периодонтит, системные заболевания, курение, нелеченый кариес зубов, инфекционные очаги в полости рта, значительный возраст пациентов, короткие имплантаты, нецентрированная нагрузка на имплантат, неадекватное количество имплантатов, парафункциональные привычки и отсутствие или потеря интеграции имплантата с плотными или мягкими тканями.

1.9. Пути повышения эффективности дентальных имплантатов

Из литературы известно, что важным фактором, влияющим на эффективность дентальной имплантации, является качество используемого материала [129]. Кроме того, эффективность дентальных имплантатов в определенной мере достигается совершенствованием средств и методов, используемых на хирургическом этапе [130], а также разработке и совершенствованию методов ранней диагностики воспалительных осложнений в мягких тканях вокруг имплантатов. Вместе с тем, отмечается, что эффективность хирургического этапа достигается благодаря следующим стратегиям. Принципиально важным элементом хирургического этапа установки дентальных имплантатов является достижение их конгруэнтности структуре костной ткани, в которую погружен имплантат [131]. Положение имплантата должно обеспечивать оптимальное направление создаваемых им силовых эпюр будущей жевательной нагрузке. Такая оптимизация сводит к минимуму повреждающие эффекты

операции. При всем этом направление окклюзионных нагрузок, естественно, должно максимальным образом соответствовать оси имплантата, распределением силовых напряжений, максимально приближенных к направлению окклюзионных нагрузок.

М. Danza и соавт. [132] установили, что угловой наклон для винтообразных имплантатов, не превышающий 15° , является оптимальным по критерию длительности их функционирования. При превышении этого показателя наклона имплантата отмечались признаки горизонтальной и, в меньшей степени, вертикальной резорбции костного вещества.

А.А. Кулаков и соавт. [133] подчеркивают, что важным элементом стратегий является повышение аттрактивных свойств поверхности имплантатов, в частности, посредством увеличения уровня развитости поверхности, создания поверхностных покрытий, обладающих повышенной аттрактивностью. А.К. Топоркова [134] для повышения эффективности дентальных имплантатов использовала покрытия, которые модифицировали поверхность титана, придавая ему новое качество и повышенный адгезионный потенциал. Важными для развития дентальной имплантологии были работы, основанные на применении принципов биомиметики [51]. Наряду с этим успешно развивались разработки, основанные на наноструктурных технологиях [135, 136].

В последнее время появился ряд работ с обнадеживающими результатами (в основном экспериментального характера), в которых производилась попытка стимулировать остеогенез в зоне имплантации титановых устройств введением в область имплантации стволовых клеток [137]. Представляет несомненный интерес использование МСК на стадии подготовки к имплантологической операции. Задача использования МСК состоит в том, чтобы с помощью клеточной технологии повысить плотность костной ткани альвеолярного гребня, адаптировав ее тем самым к условиям взаимодействия с имплантатом [138].

По современным представлениям, остеоинтеграция представляет собой процесс, который включает в себя адгезию на поверхности дентального имплантата белков и клеточных элементов предшественников с одновременной или

последующей сосудистой инвазией и, наконец, с формированием костного вещества и его созреванием, обеспечивающим достижение первичной и вторичной стабильности имплантата [139].

Этот процесс может быть ускорен путем изменения шероховатости поверхности имплантата, разработки биомиметического интерфейса, или посредством доставки его в область стимуляторов роста [140]. В настоящее время появились данные по результатам доклинических и клинических оценок биомеханических показателей, которые продемонстрировали разнообразие корреляций структурных параметров тканей вокруг имплантатов и функционально интегрированных вокруг имплантатов структур за счет оптимизации интеграционного процесса. Это открывает путь к контролируемому управлению биомеханикой на стадиях процесса интеграции [114].

1.10. Учение о клеточной смерти и ее роли в осуществлении гомеостатических реакций

Клеточные элементы в мазках-отпечатках, по данным О.А. Фроловой [34], включают клетки с характеристиками клеточной смерти, согласно международной номенклатуре. Нас интересует исследование механизмов клеточной смерти в свете повреждающего воздействия дентальной имплантации на ткани периимплантационной зоны.

При рассмотрении базовых механизмов клеточной смерти большое внимание уделяется модулям сигнальных путей, участвующих в инициации, выполнения и распространения процесса гибели клеток, а также патологической физиологии каждого из основных типов клеточной смерти, а также и их значению для поддержания гомеостаза в многоклеточных организмах, каковыми являются животные и человек [141].

Клеточная смерть как нормальная физиологическая функция участвует в осуществлении основных этапов онтогенеза – процесса, при котором происходит смена клеточных поколений. В результате этих изменений поддерживается структура и функция тканей. Такие полностью физиологические формы клеточной

смерти рассматриваются как запрограммированная клеточная смерть (PCD – programmed cells death) [142].

В то же время, клеточная смерть может явиться результатом процессов деструкции и выраженных функциональных нарушений во внеклеточном и внутриклеточном микроокружении. Указанные стрессорные воздействия в силу их интенсивности и длительности могут на определенных этапах исчерпывать адаптивный потенциал клеток как форму гомеостатических реакций, приводя к смерти клеток [121].

Случайная гибель клеток (Accidental cell death – ACD). Эта форма смерти наступает в результате неконтролируемого разрушения плазматической мембраны клеток под воздействием физических, химических или температурных факторов. Этот вид смерти является в определенном смысле инкурабельным, т.к. не может быть предотвращен ни посредством генетических, ни лекарственных вмешательств [20].

Тем не менее примечательно, что ряд механизмов, в частности сигнальные пути, могут быть вовлечены в реакции на этот тип повреждения, в частности, включение в указанный процесс митохондриальных каспаз, а также цитохрома С, которые играют важную роль в окислительно-восстановительных процессах и осуществлении гомеостатических реакций клеточных систем.

Жизнедеятельность клеток регулируется внутриклеточными сигнальными путями и внеклеточным микроокружением, т.е. факторами внешней среды. В то же время, клетки, используя свой функциональный и энергетический потенциал, оказывают воздействие на внешние живые и мертвые объекты. Таким образом, в систему современных представлений должны входить понятия о многополярных сетевых отношениях, в которых каждая конкретная клетка является субъектом и объектом указанных взаимодействий [143].

Под воздействием сигналов, поступающих на рецепторы плазматических мембран клеток, они подвергаются пространственным и временным изменениям в соответствии с этими внеклеточными и внутриклеточными сигналами. При этом можно говорить о 3d характере протекающих в указанных

микроокружениях взаимодействиях. Изложенные представления полностью согласуются с концепцией взаимодействий в живых системах, изложенной в работах П.К. Анохина.

Проявление воспалительного процесса при физиологичном и патофизиологичном течениях находят свои закономерности в виде появления клеток с признаками клеточной смерти в тканях периимплантационной области.

Таким образом, анализ современной литературы показал, что одним из важных методов современной восстановительной стоматологии является дентальная имплантация. Несмотря на значительные успехи в этом направлении, отмечается высокая вероятность патологических изменений и нарушений процесса приживления имплантата, что обусловлено множеством факторов, вызывающих воспаление периимплантатных тканей.

Эффективность приживления и нормального функционирования имплантата, а также профилактика осложнений зависит от своевременной диагностики появления воспалительного процесса в периимплантационной области. В литературе известны методы контроля и диагностики воспаления, такие как: рентгенологическое исследование, измерение стабильности имплантата, определение маркеров воспаления в ротовой жидкости. Однако вышеизложенные методы обладают недостатками, заключающимися в том, что не позволяют проводить раннюю диагностику, сложны в исполнении, субъективны, а «золотой стандарт» - рентгенодиагностика – регистрирует воспалительный процесс на уже далеко зашедшей стадии и имеет лучевую нагрузку на пациента, что ограничивает частоту его назначения. Все это приводит к тому, что диагностика воспаления происходит на достаточно позднем этапе.

В то же время известно, что в воспалительном процессе активно участвуют клетки, окружающие рану, однако, несмотря на многочисленные исследования [30, 31, 144], в настоящее время нет точного (количественного) метода оценки состояния периимплантатных тканей по морфологическим характеристикам клеток, поэтому исследование состояния клеточных элементов в мазках-отпечатках с помощью цитоморфометрического метода и возможность контроля

развития воспалительной реакции в процессе остеоинтеграции при имплантации зубных имплантатов представляется актуальной научной и практически значимой задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Оптимизация цитоморфометрического метода оценки состояния тканей пародонта для выявления воспалительных изменений в динамике послеоперационного периода при дентальных имплантологических операциях

Для выявления воспалительных изменений в динамике послеоперационного периода при дентальных имплантологических операциях был адаптирован метод цитоморфометрии клеточного состава импланто-десневой борозды, успешно зарекомендовавший себя при лечении пародонтита [32, 33]. Цитоморфометрический метод оценки состояния тканей пародонта основан на цифровых показателях, отражающих состояния клеточных популяций в цитограммах отпечатков со слизистой десны. Данная методика не требует использования дорогого уникального оборудования. Сбор материала проводится в условиях стоматологического кабинета, окраска и анализ образцов в стандартных условиях цитологической лаборатории. В процессе микроскопического изучения отпечатков – мазков с исследуемой поверхности десны или, как в нашей работе, импланто-десневой борозды, фиксируется соотношение эпителиальных клеток разной степени зрелости, клеток с патологиями и клеток, являющихся маркерами воспалительного процесса. По результатам анализа вычисляются два индекса: индекс деструкции (ИД) и воспалительно-деструктивный индекс (ВДИ).

а) ИД дает количественную и качественную (признаки цитопатологии) характеристику эпителиальных клеток;

б) ВДИ основан на количественной характеристике соотношения клеток, которые связаны с развитием воспалительного инфильтрата.

Авторы выражают благодарность Е.В. Симаковой, врачу КЛД, заведующей клинико-диагностической лабораторией ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДМЗ за помощь в анализе цитологического материала.

В целом, оба эти цитологических индекса, как установлено в исследованиях [32], плотно коррелируют с характером и тяжестью воспалительно-деструктивного процесса, развивающегося в пародонте.

Благодаря применению формализованных показателей, метод позволяет проводить динамические наблюдения за состоянием тканей пародонта у пациентов на этапах лечения и в различные сроки после него, а также осуществлять сопоставление эффективности различных средств и методов лечения. Применение цитоморфометрического метода вполне осуществимо при обследовании пациентов в поликлинических условиях. Преимуществом данного метода перед другими клиничко-лабораторными методами является возможность проведения ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта, в том числе в доклинической стадии.

2.2. Забор материала для исследования и адаптация методики

Функциональная эффективность дентальных имплантатов определяется тем, насколько они, проникая через слизистую оболочку, осуществляют плотное замыкание внутренней среды периимплантационного тканевого комплекса, надежно отделяя ее от пространства полости рта. Считается, что такой эффект достигается при остеоинтеграции, в процессе прямого контакта кости с дентальным металлическим имплантом, состоящим из титана и его сплавов. Благодаря исключительным свойствам биологической и биомеханической совместимости этот металл получил широкое применение в клинической практике [145, 146]. Мягкие ткани, окружающие имплантат, т.е. слизистая оболочка, прилежащая к имплантату, имеет сходное морфологическое строение со слизистой оболочкой десны. Полость между имплантом и мягкими тканями формирует импланто-десневую борозду.

В оригинальной методике А.С. Григорьяна отпечатки с десны получали с помощью мишени: клиновидного фрагмента резинки – ластика [147]. Однако, в процессе работы техника забора была усовершенствована, и погружение в импланто-десневую борозду (между десной и поверхностью имплантата)

проводили в 3 точках, используя одноразовый стерильный стоматологический аппликатор Microbrush XS, получая 6 отпечатков одного имплантата во временной точке исследования (в каждой точке 2 отпечатка - с наружной и внутренней поверхности аппликатора) [126, 149] (Рисунок 2).

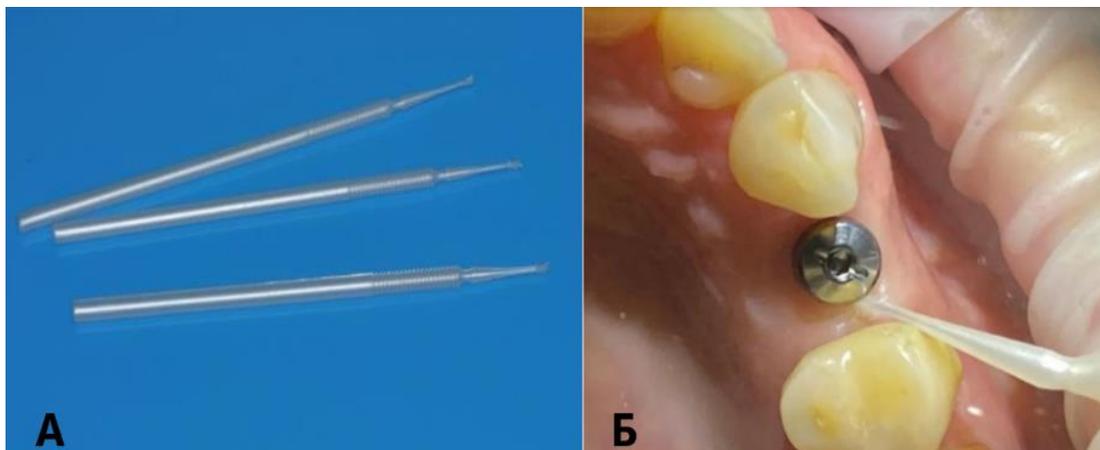
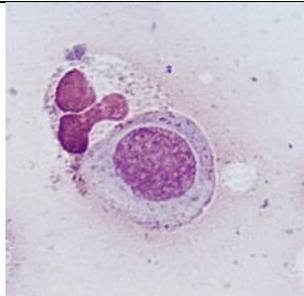
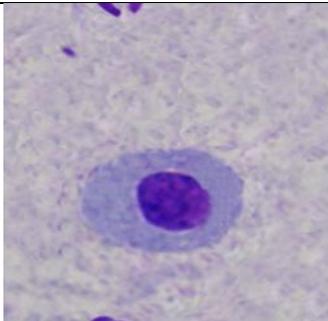
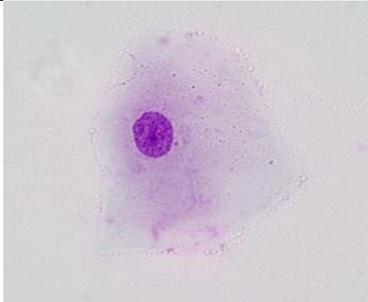


Рисунок 2. Инструмент и процесс получения материала для мазков-отпечатков. **А.** Аппликатор Microbrush XS. **Б.** Забор цитологического материала.

Отпечатки наносили на заранее подготовленное посредством обезжиривания предметное стекло, несущее на себе номер протокола цитологического исследования и разметку, произведенную с помощью стеклореза, на квадранты, в свою очередь промаркированные в соответствии с областью забора отпечатков. На каждом стекле удавалось поместить отпечатки, взятые из области 4-6 участков поверхности имплантата.

Забор материала проводили в послеоперационном периоде после постановки дентальных имплантатов в срок 1, 5, 10, 15, 25, 30, 60, 180, 240, 360, 270 сутки. Отпечатки брали с язычной поверхности через 2-4 часа после проведения гигиены полости рта. Из двух отпечатков, полученных с внутренней и с наружной стороны аппликатора, использовали для анализа те, где содержание клеточного материала было выше. Далее стекло высушивали на воздухе при комнатной температуре. Препараты окрашивали по стандартной методике Романовского-Гимза (МиниМед-Р, Россия) (Таблица 1).

Таблица 1. Основные формы эпителиальных клеток, представленных в мазках-отпечатках.

Описание клеток	Фото
<p><u>базальные клетки</u> – мелкие округлые, с овальным ядром и с относительно узким ободком базофильной цитоплазмы, диаметр клетки 16,5 – 22,5 мкм, ядерно-цитоплазматическое соотношение – около 0,6.</p>	 <p>X100 Окраска Романовский-Гимза</p>
<p><u>молодые плоскоэпителиальные клетки</u> глубоких слоев шиповатого слоя, представляющие собой более крупные клетки с довольно большим ядром, относительно широким ободком слабо базофильной либо бесцветной цитоплазмы; нередко эти клетки имели вытянутую, иногда овальную форму</p>	 <p>X100 Окраска Романовский-Гимза</p>
<p>ядросодержащие поверхностные клетки – клетки наружных отделов эпителиального пласта, размер клеток 31,0 – 82,5 мкм ядерно-цитоплазматическое соотношение 0,2</p>	 <p>X100 Окраска Романовский-Гимза</p>
<p>ороговевшие клетки, поверхностные элементы, закончившие свой жизненный цикл – имеют вид чешуек, лишенных ядер</p>	 <p>X100 Окраска Романовский-Гимза</p>

Подсчет клеточных элементов в мазках-отпечатках проводили на световом микроскопе Olympus CX41 в 3 –х полях зрения. Далее выводилось среднее количество клеток на один имплантат. Исходя из количества клеток, определяли ИД и ВДИ для имплантата на день исследования по формулам. При этом учитывали, что ИД позволяет оценить количественную и качественную характеристики клеточных популяций, а ВДИ отражает наличие или отсутствие воспалительной реакции. Увеличение микроскопа варьировали в зависимости от режима исследования. В режиме обзора на больших полях использовали увеличение $\times 80 - \times 100$ крат. При необходимости изучения деталей клеточных структур в некоторых случаях использовали максимальное увеличение (иммерсия, $\times 1000$), а при дифференцированном подсчете патологически измененных клеток применяли увеличение $\times 200 - \times 400$ крат.

2.2.1. Правила подсчёта клеток

При анализе мазков соблюдали следующие правила:

1. Анализ клеток производили не менее, чем в 3-х полях зрения под микроскопом.

2. При подсчете эпителиальных клеток сначала устанавливали их общее число в поле. Затем в том же поле зрения производили подсчет клеток с явными признаками цитопатологии и выводили относительный (к общему числу эпителиальных клеток) показатель содержания клеток с каждым из типов цитопатологии: базофилия цитоплазмы, дистрофические изменения (вакуолизация цитоплазмы, деструкция ядра и т.д.), «фагоцитирующие» клетки, апоптоз. Для клеток с указанными типами цитопатологии выводили средние относительные (в процентах) показатели, которые и использовали для вычисления ИД.

3. При анализе соединительнотканых клеток учитывали лейкоциты, моноциты. Определяли клетки, сохранившие цитоплазму и «голаядерные» элементы, фибробласты и эндотелиоподобные клетки. Подсчитывали в 3 полях зрения их число, фиксировали в абсолютных цифрах, выводили средние показатели, которые служили материалом для вычисления ИД и ВДИ.

Цитоморфометрический метод успешно зарекомендовал себя при обследовании пациентов с заболеваниями пародонта, установлена связь полученных показателей с выраженностью и тяжестью воспалительного процесса [34].

2.2.2. Определение индекса деструкции

При изучении цитограмм при нормальном течении постимплантационного периода и у пациентов с разными формами патологии, было отмечено, что, хотя отдельные измененные клетки можно встретить и в норме, однако в условиях патологии они возрастают в количестве и, при этом, нарастает число сочетаний («сопряжений») различных типов цитопатологии.

Формализуя указанное свойство комплекса показателей цитопатологии, выстраивали эти показатели по возрастающей (по рангам) в ряд. При этом вес вклада в интегральный показатель ИД каждого из последующих членов ряда, по сравнению с предыдущим, возрастает на какую-то большую величину, по мере продвижения по ряду слагаемых.

Если показатели a , b и c (показатели содержания эпителиальных клеток с базофильной цитоплазмой, дистрофически измененных клеток и фагирующих клеток) образуют ряд $X_1 \text{ } \& \text{ } X_2 \text{ } \& \text{ } X_3$ ($\text{ИД} = X_1 + X_2 + X_3$), то возрастание вклада каждого члена ряда можно выразить, вводя коэффициент, который ранее авторами метода был назван «коэффициентом сопряжения».

В качестве этого коэффициента использовали эмпирическую функцию распределения. Известно, что, будучи расставленными по возрастающей величине члены выборки образуют ряд, в котором $X_{(1)} \text{ } \& \text{ } X_{(2)} \text{ } \& \text{ } \dots \text{ } \& \text{ } X_{(i)} \text{ } \& \text{ } \dots \text{ } \& \text{ } X_{(n)}$, где $X_{(i)}$ – i -й цитологический признак, i – ранг, порядок ряда.

Эмпирическая функция распределения F , отражающая величину возрастания веса каждого члена ряда в зависимости от его ранга имеет вид (1):

$$F_{n1}(X_i) = m_x/n_1; (1),$$

где: m_x – число членов ряда, меньших X ;

$n_1 = n + 1$ – число членов ряда + 1.

Формула ИД, в связи с включением в нее коэффициентов сопряжения (F_{n1}), принимает вид (2):

$$\text{ИД} = F_1X_1 + F_2X_2 + \dots + F_iX_i + \dots + F_nX_n. (2),$$

Для того, чтобы еще больше увеличить гетерогенность ИД, использовали специфическую черту изучаемых групп цитопатологических показателей. Оказалось, что с увеличением интенсивности патологических изменений в тканевом материале (в материале авторов метода таковым был пародонт) возрастала разница между минимальными и максимальными величинами соответствующего показателя цитопатологии $R = X_{\max} - X_{\min}$. В статистике эту разность называют размахом (R) ряда. Для того, чтобы ввести эту характеристику в формулу ИД был использован «коэффициент дисперсии» (3):

$$K = R/\overset{\circ}{a}_{\text{эп.}} \times 100 (3),$$

где: R – размах ряда, (возрастающий) величин показателей в % содержания эпителиальных клеток с базофилией цитоплазмы, дистрофией и внутриклеточной инвазией лейкоцитов/ мононуклеаров.

$\overset{\circ}{a}_{\text{эп.}}$ – общее число эпителиальных клеток.

В результате величина ИД определяется по формуле (4):

2.2.3. Расчет воспалительно-деструктивный индекса

Активность воспалительно-инфильтративных процессов в тканях оценивали с помощью ВДИ, величину которого рассчитывали по формуле (5):

$$\text{ВДИ} = \underline{Л+Г+Ф} (5),$$

М

где:

Л – количество сегментоядерных лейкоцитов;

Г – количество поврежденных мононуклеаров;

Ф – количество фибробластов и эндотелиальных клеток;

М – количество неповрежденных мононуклеаров.

Значения этих цитоморфометрических показателей (ИД и ВДИ) представляются логически обоснованными для интерпретации данных исследования, в частности, для понимания биологической сущности процессов, которые свидетельствуют о количественных соотношениях клеток и качественных их характеристиках, представленных в цитограммах.

2.3. Группа исследования

Исследование проводилось на базе стоматологической клиники «Микроскопная стоматология» в период с 2016 по 2019 гг. В работе использовали мазки-отпечатки, полученные из импланто-десневой борозды в течение проводимого лечения. Забор материала осуществляли строго с соблюдением правил этического комитета и Закона об охране здоровья граждан (№5487 «Об охране здоровья граждан» от 22 июня 1993 (в ред. Указа Президента РФ от 24.12.1993 №2288; Федеральных законов от 02.03.1998 № 30-ФЗ, от 20.12.1999 №214-ФЗ) и при подписании информированного согласия пациента (разрешение этического комитета ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» № 7-23-1 от 22 февраля 2023 г.). Все пациенты оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Предварительная отработка методики цитоморфометрической оценки была проведена на 11 пациентах (4 – мужчины, 7 – женщин среднего возраста 30-60 лет). Во всех наблюдениях был использован метод одноэтапной постановки имплантатов для стандартизации условий. В качестве «нормальных» показателей ИД и ВДИ изначально были приняты результаты, полученные ранее разработчиками метода для интактного пародонта: ИД – 1000 усл.ед., ВДИ – 20

усл.ед. [126]. Сроки забора цитологического материала: 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120 дней после постановки 111 имплантатов. Цитоморфометрические показатели определяли для каждого имплантата в отдельности.

Основной объем образцов был получен от 90 пациентов с общим количеством имплантатов 223, женщин в исследовании – 44; мужчин – 46, средний возраст составил 55 ± 18 лет, большую часть пациентов (90%) составили люди от 39 до 63 лет. Материал используемого имплантата - титан марки Grate 4 с поверхностью SLA. Группу считали однородной и далее рассматривали полученные в динамике исследования с оценкой влияния факторов риска. Обследование пациентов проводили в соответствии с протоколами клинических исследований [149]. Операции проводили по единым протоколам, принятым в Российской Федерации с использованием инструментов, рекомендованных производителем дентальных имплантатов.

Распределение пациентов по видам имплантации представлено в таблице 2:

а) одноэтапная имплантация - характеризуется постановкой дентального имплантата в костную ткань вместе с формирователем десны;

б) двухэтапная имплантация - на первом этапе проводится постановка имплантата и ушивание десны. На втором этапе, через 2-3 месяца устанавливается формирователь десны. Забор цитоморфометрического материала в этом случае проводился после проведения второго этапа.

Таблица 2. Распределение пациентов по полу и виду имплантации, абс.

Вид имплантации	Количество пациентов, из них: женщин/мужчин	Количество имплантатов
Одноэтапная	75 (ж – 36, м – 39)	183
Двухэтапная	15 (ж – 8, м – 7)	40
Всего	90 (ж - 44, м - 46)	223

В предоперационном периоде при поступлении в клинику пациентам

проводили диагностическую компьютерную томографию, общий анализ крови, анализ крови для исключения инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатит В и С). В исследовании участвовали условно здоровые лица (в компенсированном состоянии при наличии хронических заболеваний) только с удовлетворительной и хорошей гигиеной полости рта (определяли индекс гигиены полости рта Грина-Вермилиона). За сутки до операции проводили профессиональную чистку зубных рядов в стоматологическом кабинете. За 2 часа до операции осуществлялся прием антибиотика.

В послеоперационном периоде пациентам назначали:

а) антибактериальную терапию в профилактической дозировке («Амоксиклав» 625 мг 1 таблетка – 2 раза в сутки в течение 3 дней (не осложненные случаи);

б) антигистаминные препараты («Кларитин» 1 таб. на ночь в течение 3 суток);

в) обезболивающие препараты («Кетанов» 1 таб. каждые 6 часов 1-е сутки, далее при появлении боли);

г) «Линекс» – в качестве пробиотика для поддержания нормального микробиоценоза кишечника.

В полости рта назначали:

а) полоскания раствором хлоргексидина 0,05% 3 раза в день;

б) холод местно – первые сутки (лед).

Снятие швов, как правило, производили на 7 сутки.

Сроки наблюдения: 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120, 180, 240, 720 сут от момента наложения формирователя десны. Марки использованных имплантатов: Dentmol Germany, Dentium Superline (ФРГ).

2.5. Методы статистической обработки данных

Обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf. Числовые данные представлены в абсолютных цифрах и %, средние показатели как $M \pm SD$.

Достоверность различий между средними величинами определяли по критериям t-критерию Стьюдента, нормальность распределения – по критерию Шапиро-Уилки. Непараметрические данные сравнивали по критерию χ^2 и тесту Фишера.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Определение референсных значений цитоморфометрических показателей в пилотной серии

Предварительная отработка методики была проведена на 11 пациентах (4 – мужчины, 7 – женщин, средний возраст 30-60 лет). Во всех наблюдениях был использован метод одноэтапной постановки имплантатов для стандартизации условий. Оценивали состояние эпителиальных клеток, учитывая наличие или отсутствие цитопатологии, а также сопоставляли состояние клеток воспалительного инфильтрата с клинической картиной течения послеоперационного периода. В качестве референсных значений показателей ИД и ВДИ изначально были приняты результаты, полученные ранее разработчиками метода для интактного пародонта: ИД – 1000 у.е., ВДИ – 20 у.е. [126].

Сроки забора цитологического материала: 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120 дней после постановки 111 имплантатов. Цитоморфометрические показатели определяли для каждого имплантата в отдельности. Общий массив, использованный для вычисления показателей, составил 2550 образцов. В раннюю фазу послеоперационного периода (30 дней после имплантации) во всех наблюдениях отмечали значимое повышение показателей индексов, что было ожидаемо и в значительной степени отражало острую воспалительную реакцию в области имплантатов вследствие чрезвычайной травматизации.

В процессе работы группа была разделена на две подгруппы: с неосложненным и осложненным течением (таблица 3).

В подгруппе с осложнениями динамика ЦМП характеризовалась сохранением у пациентов во всех временных точках исследования высоких показателей ИД и ВДИ (n=4, 35 имплантатов). При изучении клинической картины у этих людей было установлено наличие высоких факторов риска развития и длительного поддержания воспалительной реакции. Высокие ЦМП до 120 дней после постановки имплантатов объяснялись обострением хронических заболеваний, а также вредными привычками.

Таблица 3. Средние показатели ИД и ВДИ периимплантационной зоны у пациентов в динамике послеоперационного наблюдения.

Показатель	1 сутки	5 сутки	15 сутки	25 сутки	30 сутки	60 сутки	120 сутки
ИД	7600±2200	7500±2830	6050±1050	6100±1200	4300±1060	1100±240 **, °	950±180 **, °
ВДИ	125±52	105±81	82±23	56±19 &	61±22	21±7 &, #	19±3 **, #
Группа без осложнений. n=7; 76 имплантов							
ИД	7800±1890	6200±1400	7180±2000	8200±2130	7000±2020	10000±3100	9200±2100
ВДИ	130±46	115±60	118±19	126±20	108±32	120±41	105±30
Группа с осложнениями. n=4; 35 имплантов							

**p< 0.01, t-критерий Стьюдента при сравнении средних величин по сравнению с группой с осложнениями,

° p< 0.01, t-критерий Стьюдента при сравнении с показателями 1-30 сутки в группе ИД,

p< 0.01, t-критерий Стьюдента при сравнении с показателями 1-15 сутки в группе ВДИ,

& p< 0.05, t-критерий Стьюдента при сравнении средних величин по сравнению с группой с осложнениями

Злостное курение в 2 случаях отягощало процесс заживления послеоперационной раны.

В подгруппе пациентов с осложненным течением послеоперационного периода (n = 4, 35 имплантов) состояние пародонта и импланта было нестабильным, требовало постоянного наблюдения и проведения дополнительных терапевтических мероприятий.

Для второго, достоверно более частого варианта динамики показателей у пациентов (n=7, 76 имплантов, p<0,0001) было характерно их снижение. У всех пациентов данной группы к 60-м суткам наблюдения снижение уровня ИД до 1000±240 у.е. и ВДИ до 21±7 у.е., что было расценено нами как снижение острой воспалительной реакции на хирургическую травму и развитие остеоинтеграции дентальных имплантов. В дальнейшем при сравнении с клиникой течения послеоперационного периода было без осложнений, что позволило нам считать данные цифры референсными для нашей адаптации методики.

Полученные нами данные позволили считать методику цитоморфометрии приемлемой и адекватной для контроля состояния тканей периимплантационной

зоны и ранней диагностики послеоперационных осложнений в зоне «десна-имплантат» и требовали в дальнейшем накопления массива данных для оценки эффективности применения.

Значения индексов для здорового пародонта определены как ИД ≤ 1000 у.е., ВДИ ≤ 20 у.е. [126].

Проведение пилотной серии позволило определить референсные значения индексов (ИД до 1000 ± 240 у.е. и ВДИ до 21 ± 7 у.е), характеризующих качественно прошедшую остеоинтеграцию имплантата.

3.2. Характеристика клеточных элементов в области контакта дентальных имплантатов с десной

Благодаря применению формализованных показателей, цитоморфометрический метод открывает возможность для проведения динамических наблюдений за состоянием тканевого комплекса, прилежащего к имплантату и осуществления контроля процесса интеграции имплантатов, а также ранней дифференциальной диагностики послеоперационных осложнений в различные сроки после имплантации, проводить сопоставление эффективности различных средств и методов лечения осложнений имплантационных операций.

Следует подчеркнуть, что важные характеристики цитоморфометрического метода – это его неинвазивность и доступность выполнения в поликлинических условиях.

3.2.1. Цитоморфометрические показатели при неосложненном течение послеоперационного периода

При заборе цитологического материала инструмент контактирует с соединительным эпителием и частично с эпителием верхушки десны. В основном соединительный эпителий представляет собой недифференцированный, многослойный плоский эпителий с очень высокой скоростью обновления клеток. В своей апикальной части он состоит из нескольких слоев клеток (Рисунок 3).

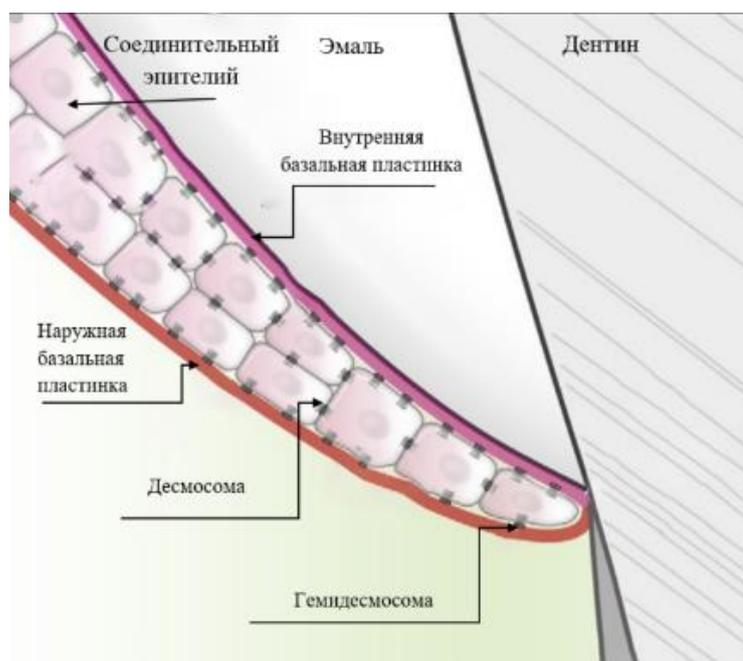


Рисунок 3. Строение соединительного эпителия. Адаптировано из [150].

Клетки соединительного эпителия значительно отличаются от клеток эпителия десны. Они больше по размеру, содержат более развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум и тельца Гольджи. У них меньше тонофиламентов и десмосом, а также более широкие межклеточные пространства. Последние, заполненные жидкостью, в норме содержат полиморфноядерные лейкоциты и моноциты, которые проходят из субэпителиальной соединительной ткани через соединительный эпителий в десневую борозду. Мононуклеарные клетки вместе с секретируемыми ими молекулами и другими молекулами, происходящими из соединительных эпителиальных клеток, крови и тканевой жидкости, представляют собой первую линию защиты в борьбе с микроорганизмами [151].

При неосложненном послеоперационном течении общим можно считать появление большого количества эритроцитов в первые сутки после имплантации, что связано с травмирующим воздействием (Рисунок 4).

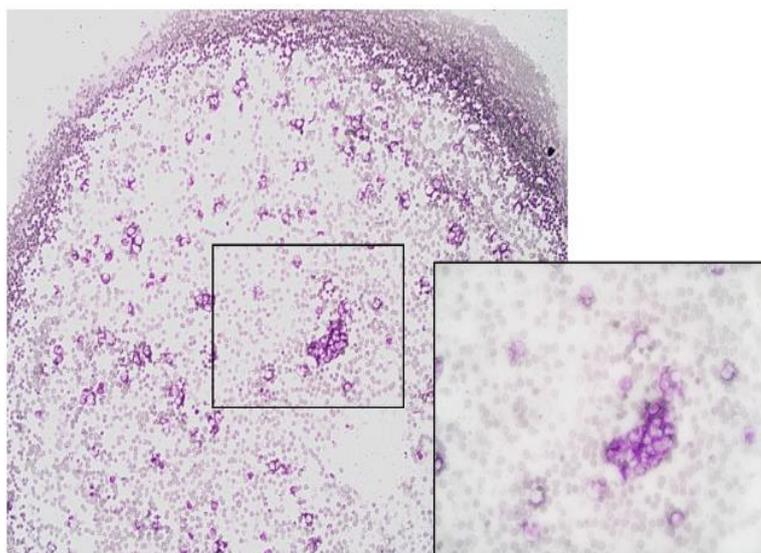


Рисунок 4. Репрезентативная фотография 1 сутки. Основная часть клеток - эритроциты, 10x10. На вставке – группа лейкоцитов, 10x40. Окраска Романовский – Гимза.

На вторые – пятые сутки в отпечатках наблюдается значительная инфильтрация нейтрофилами и макрофагами – развивается картина острой воспалительной реакции в ответ на травму и внесение чужеродного материала. После постановки импланта соединительный эпителий формируется *de novo*. Появление в этот период агломератов, состоящих из 5-8 молодых эпителиоцитов, вероятно, свидетельствует о усиленном размножении клеток базального слоя (Рисунок 5).

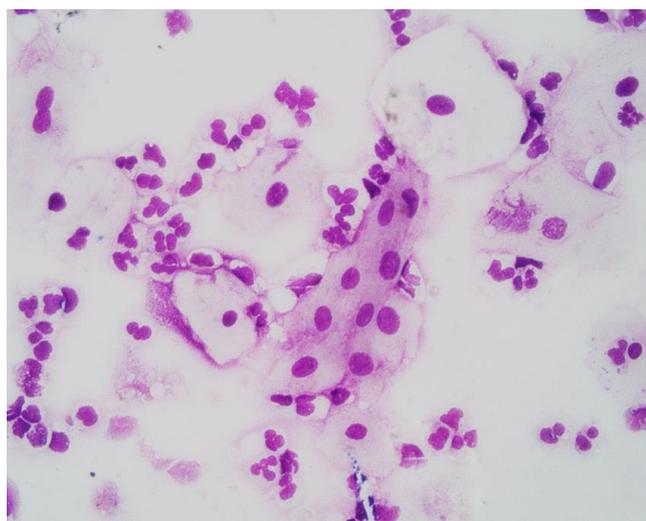


Рисунок 5. Репрезентативная фотография 5 сутки. На фото агломерат из 8 молодых эпителиоцитов, 10x40. Окраска Романовский – Гимза.

Эпителиальные клетки, закономерно встречающиеся в цитограммах, характеризовались разным уровнем зрелости. Наблюдались как ядродержащие клеточные элементы, так и полностью ороговевшие безъядерные клетки эпителия. Вместе с тем следует отметить, что в мазках присутствовали сегментоядерные лейкоциты (Рисунок 6).

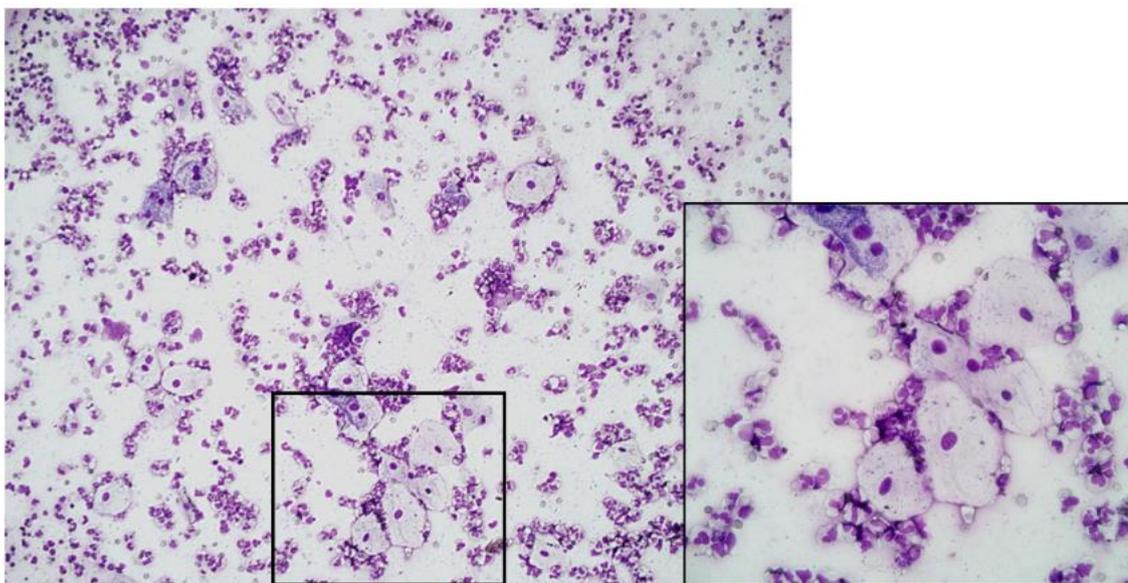


Рисунок 6. Динамика цитологической картины при нормальном течении имплантации 5 сутки, увеличение 10×10 , на выноске – зрелые эпителиоциты в окружении нейтрофилов и макрофагов, 10×40 . Окраска Романовский-Гимза

В последующие сроки наблюдений, как правило, в цитограммах отмечалось нарастание количества лейкоцитарных элементов. Однако структурные характеристики эпителиальных клеток оставались без выраженных признаков патологических изменений.

В процессе остеоинтеграции и заживления раны в мазках отмечали нарастание общего количества клеток, в том числе за счет плоскоэпителиальных элементов, часто сопровождавшееся контаминацией микроорганизмами, локализующимися внутри клеток, либо на их поверхности, имеющих вид мелких базофильно окрашенных гранул, иногда палочек (Рисунок 7).

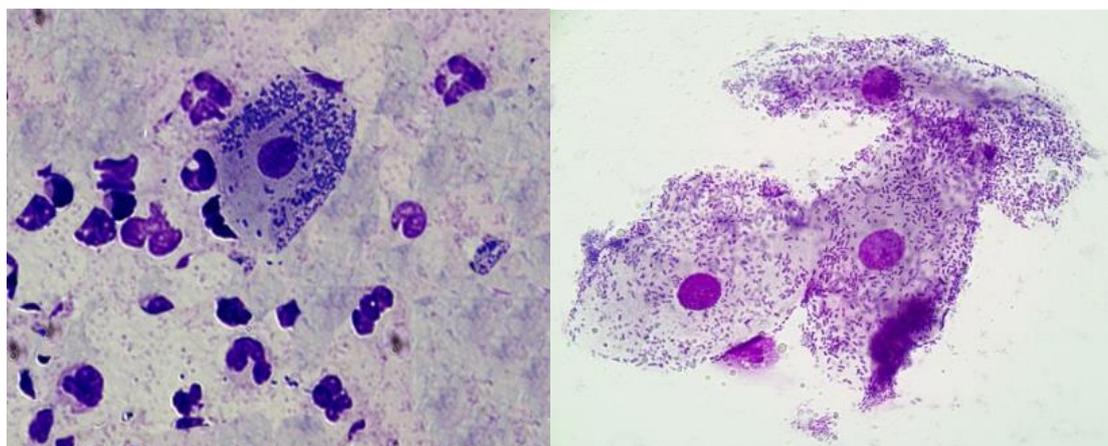


Рисунок 7. Микробная контаминация цитоплазмы эпителиальной клетки, окраска по Романовскому-Гимза X40, 100.

Значительную роль в процессе восстановления тканей играют нейтрофилы. Оказывая антимикробное действие, они взаимодействуют и с эпителиоцитами, участвуя в разрушении нефункциональных клеток (Рисунок 8). В области воспаления отдельный нейтрофил функционирует в течение нескольких суток, далее апоптотические нейтрофилы начинают активно тормозить рекрутирование макрофагов из кровотока и смещать соотношение цитокинов в сторону противовоспалительных процессов. [152].

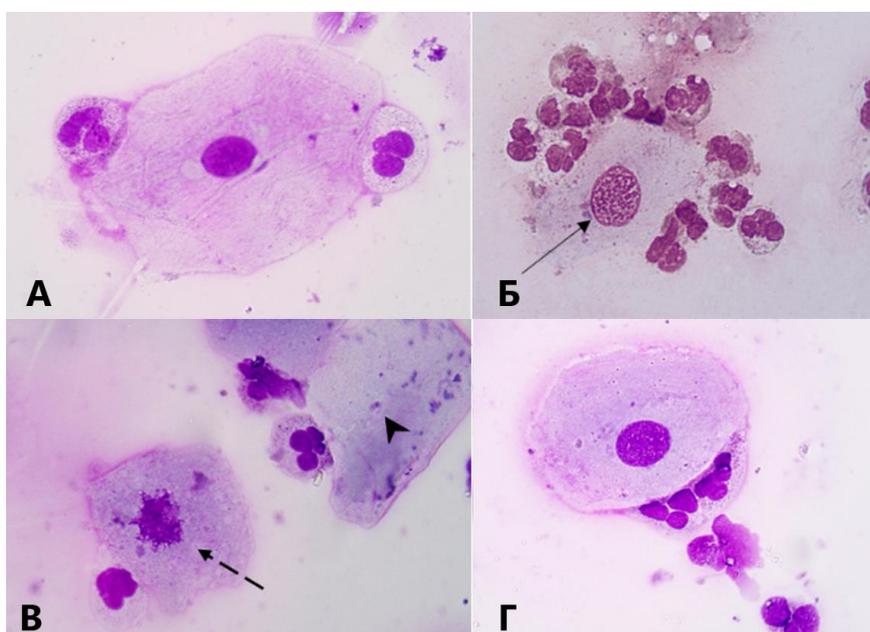


Рисунок 8. Репрезентативные фотографии взаимодействия нейтрофилов и эпителиоцитов. Стрелка на рисунке Б – конденсация хроматина, пунктирная стрелка на фото В – ядро эпителиальной клетки в состоянии лизиса, наконечник

стрелы – эпителиоцит без ядра. Увеличение 10x100. Окраска Романовский-Гимза.

Присутствие значительных количеств нейтрофилов может приводить к разрыхлению эпителиальных клеток и появлению большого числа обширных эпителиальных комплексов 10 клеток и более свидетельствует, по нашему мнению, об усилении процесса десквамации. Кроме того, высокие уровни нейтрофилов помимо своей основной функции – противодействия микробной флоре, могут вызывать местные патологические повреждения эпителиальной ткани.

К 30 суткам у пациентов с неосложненным течением имплантации в мазках – отпечатках наблюдается небольшое количество зрелых эпителиоцитов и единичные нейтрофилы в поле зрения (Рисунок 9).

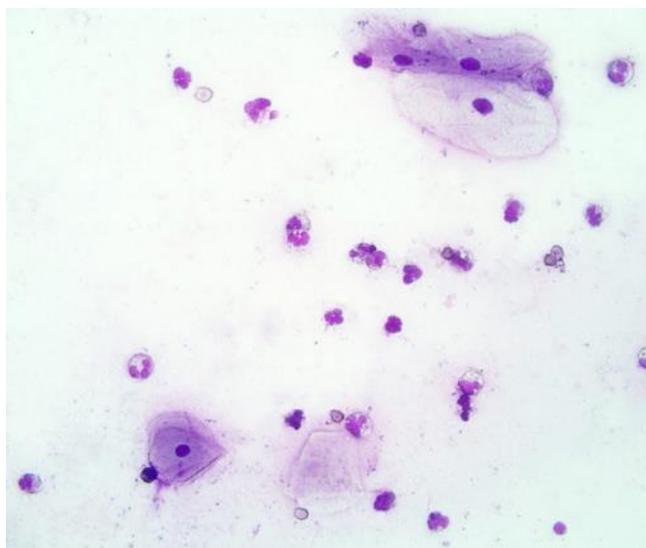


Рисунок 9. Репрезентативная цитограмма на 30 сутки, 10x40. Окраска Романовский-Гимза

В цитограммах пациентов с осложнениями после имплантации в мазках-отпечатках наблюдали эпителиальные клетки с нарушением структуры цитоплазмы (вакуолизация) и ядра (вакуолизация, перетяжки, протрузии) (Рисунок 10, 11).

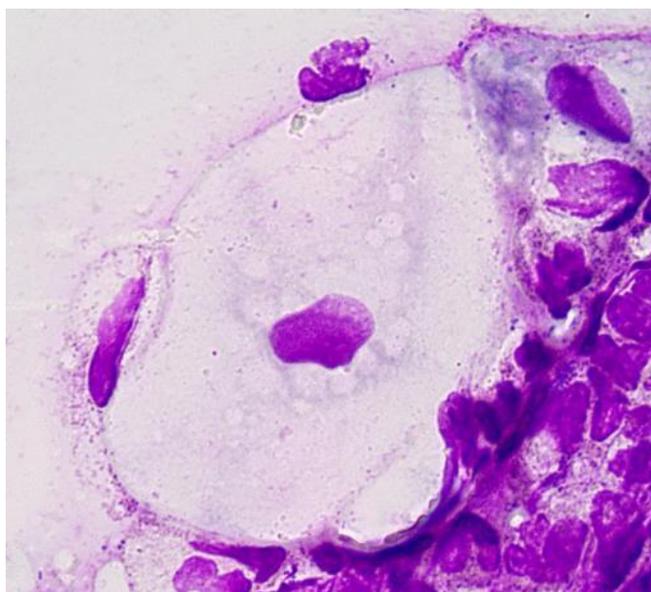


Рисунок 10. Плоскоэпителиальная клетка в мазке-отпечатке пациента с осложненным течением после имплантации. Вакуолизация цитоплазмы эпителиальной клетки, мелкие вакуоли, расположенные вокруг ядра, влияют на его форму. X100. Окраска Романовский-Гимза

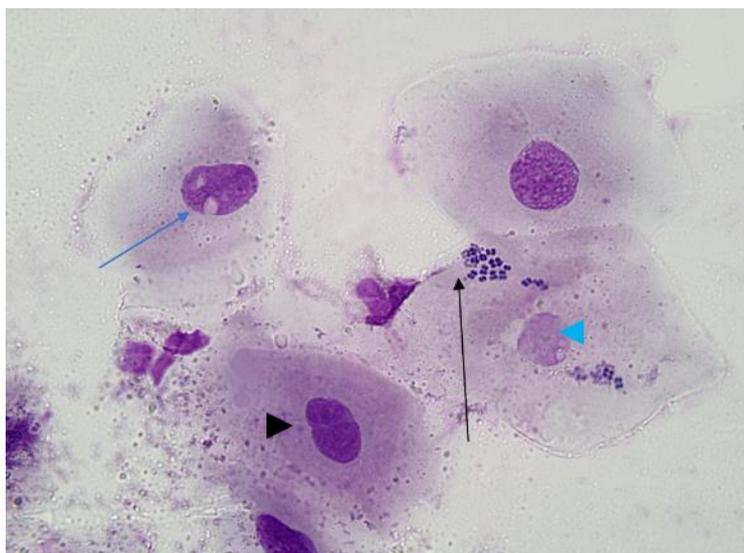


Рисунок 11. Цитограмма пациента с осложненным течением после имплантации. Синяя стрелка - вакуолизация ядра эпителиальной клетки, черный наконечник стрелки - перетяжка ядра, черная стрелка - контаминация бактериями эпителиальной клетки с лизированным ядром (синий наконечник стрелы). X100. Окраска Романовский-Гимза

Появление перинуклеарных вакуолей считается надежным признаком

некроза клетки и наблюдается при болезнях накопления, воспалении [153].

Таким образом, нормальное течение имплантации характеризуется на начальных этапах развитием воспалительного процесса, значительную роль в котором играют нейтрофилы. Их миграция в зону травмы повышает защиту от бактериальных клеток, уменьшает адгезию эпителиальных клеток, стимулируя сдвиг поврежденных, или функционально неактивных клеток. Ослабление адгезии между клетками эпителия проявляется присутствием в поле зрения клеток разной степени зрелости: от базальных до клеток, лишенных ядра. Успешная остеоинтеграция импланта характеризуется уменьшением числа нейтрофилов в поле зрения и наличием преимущественно зрелых эпителиоцитов.

3.2.2. Прогностическая ценность цитоморфометрических показателей при осложненном течении

Оценка цитоморфометрических показателей является полезным дополнением при клиническом осмотре пациента. Пациенты могут успешно использовать имплант в течение длительного времени и не предъявлять жалоб, однако цитоморфометрические индексы показывают, что происходит хронизация воспалительного процесса.

Представляют интерес два наблюдения цитологической картины у пациентов контрольной группы через год после имплантации. В обоих случаях была проведена одноэтапная имплантация, в одном случае был поставлен имплантат в области нижнего правого 6-го, в другом – имплантат на нижней челюсти слева в области моляров. Пациенты не предъявляли жалоб.

Пациентка Е. Ш-а 32 лет не выполняла рекомендаций по гигиене полости рта. В цитограмме этой пациентки наблюдалось большое число плоскоэпителиальных клеток с лизированными ядрами, сегментоядерными лейкоцитами с примесью макрофагов. Следует отметить также присутствие большого количества эритроцитов (более 50 в поле зрения).

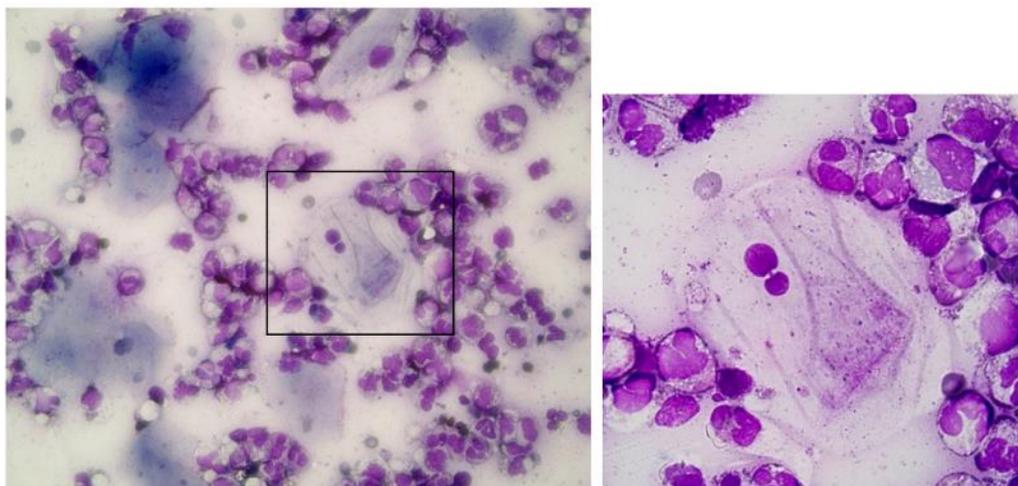


Рисунок 12. Цитологическая картина мазка-отпечатка III-ной Е. Возраст 32 г. через год после имплантации (Контрольная группа). X40. Увеличенный фрагмент X100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

В мазке также встречаются клетки с аномалиями ядра, как, например, ядро с протрузией типа «битое яйцо», являющееся следствием разрыва хромосом или нарушения веретена деления (Рисунок 12). Высокий уровень плоскоэпителиальных клеток с лизированными ядрами свидетельствует о дистрофических процессах в тканях пародонта.

Цитоморфометрические показатели на этом момент составляли: ИД=2100 усл.ед., ВДИ=68,7 усл.ед., выше показателей контрольной группы.

Во втором наблюдении, у пациента Р-ль. 42 лет, мужчины, через год в цитограмме были обнаружены в небольшом количестве частично ороговевшие эпителиальные клетки с небольшими примесями макрофагов (Рисунок 13), что было расценено как признак благоприятного состояния тканей периимплантационной зоны. Цитоморфометрические показатели: ИД=940 усл.ед., ВДИ=38,7 усл.ед., что было близко к показателям нормы в исследовании.

В заключение следует подчеркнуть, что морфологическое изучение клеточных элементов пациентов выявило в цитограммах ранних сроков наличие преимущественно эпителиальных клеток, частью подвергающихся ороговению. Отмечалось незначительное количество макрофагов (1-3 в поле зрения). По мере увеличения сроков наблюдения количество сегментоядерных лейкоцитов

нарастало, в среднем с 3 до 100 числа в поле зрения.

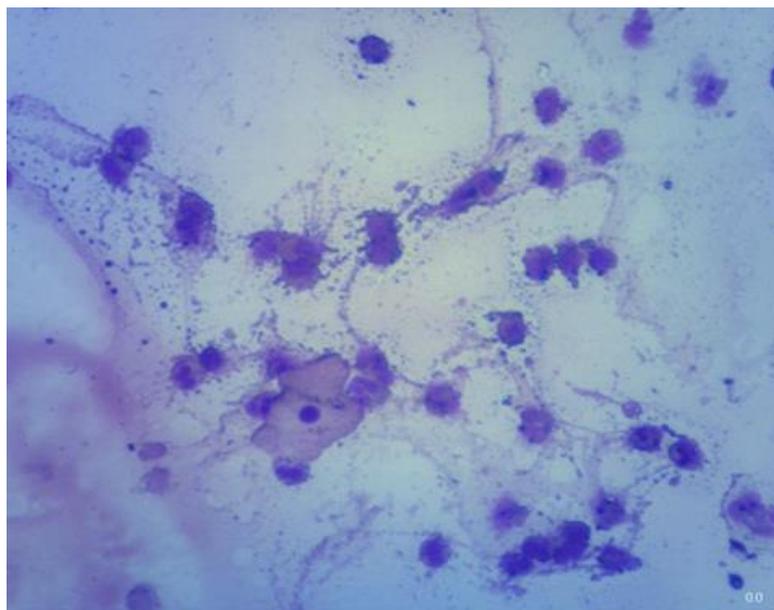


Рисунок 13. Цитологическая картина мазка-отпечатка пациента Р-ля 42 г. через 1 год после имплантации. В цитограмме наблюдаются единичные эпителиальные клетки шиповатого слоя и большое число лейкоцитов с превалированием макрофагов. Х40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

По нашему мнению, общий относительно «спокойный» характер течения клинического процесса свидетельствует о скомпенсированном состоянии защитно-приспособительных сил тканей периимплантационной зоны. Однако, это не исключает возможность развития при определенных условиях, обострения воспалительного процесса с симптомами мукозита и периимплантита. Несоблюдение гигиены полости рта, курение, обострение заболеваний, связанных с изменением иммунного статуса, для таких пациентов играют важнейшую роль в качестве факторов риска. Со стороны врача-стоматолога требуется постоянный и регулярный контроль состояния тканей пародонта.

3.2.3. Цитоморфометрический анализ отпечатков

Одна из задач настоящего исследования состояла в изучении динамики изменения цитоморфометрических показателей в течении послеоперационного периода. Исследовали клеточный материал, полученный от пациентов, отражающий состояние десны, примыкающей к имплантату, в разные сроки после

постановки имплантатов.

3.2.3.1. Динамика ИД и ВДИ в течении послеоперационного периода имплантации у пациентов

Согласно данным цитоморфометрического исследования, был рассчитан ИД в мазках-отпечатках от пациентов (Таблица 4).

Таблица 4. Средние показатели ИД периимплантационной зоны у 90 пациентов в динамике послеоперационного наблюдения (223 имплантата)

Показатель	1 сутки	5 сутки	15 сутки	25 сутки	30 сутки	60 сутки	120 сутки	180 сутки	240 сутки	720 сутки
ИД	7400±2100	7800±1830	6920±1250	6100±1200	5100±1400	1190±215*	1250±160*	980±105*	1050±110*	965±90*
n=90; 223 имплантата										
ИД	7450±1290	7280±1390	5090±1800	4250±1300	2000±920×	1050±200××	1100±110××	1050±200××	1100±95××	1150±80××
n= 183 имплантата при одноэтапной имплантации										
ИД	4600±1400	6800±1600	7180±1800	4200±2230	1800±600°	1120±380°°	990±100°°	1040±150°°	920±90°°	965±130°°
n= 40 имплантатов при двухэтапной имплантации										

* $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 1-30 сутками

× $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 1-5 сутками

×× $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 1-25 сутками

° $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 5-15 сутками

°° $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 1-15 сутками

Как и ранее в исследовании, в 1-15-е сутки индексы были значительно повышены, а начиная с 25-х суток у большей части пациентов средние значения ИД снижаются, а затем выходят на плато, которое, на наш взгляд, отражает наступление состояние равновесия между компенсаторным потенциалом тканевого субстрата в периимплантационной зоне и стрессорными воздействиями, вызванными постановкой имплантата.

С нашей точки зрения, в данном случае, происходит стабилизация реактивности тканевого комплекса, прилежащего к имплантату. На этом этапе интеграции дентального имплантата возможно поддержание скомпенсированного

состояния функций тканевых элементов, прилежащих к имплантату.

Мы проанализировали значения ИД после одноэтапной и двухэтапной имплантации (Рисунок 14). При одноэтапной имплантации постановка импланта, формирование окружающей ткани десны происходит за одно посещение врача-стоматолога. При двухэтапной имплантации первоначально происходит остеоинтеграция титанового штифта в кость, и регенерация тканей десны в течение 2-3 месяцев. На втором этапе устанавливается формирователь десны для создания индивидуального профиля под коронку. Получено, что показатели после двухэтапной имплантации в первые сутки заметно ниже, чем после одноэтапной. Однако в последующем, на 5-е и 15-е сутки, они резко идут вверх и лишь к 25-м суткам «выравниваются» со значениями одноэтапных имплантатов, что может свидетельствовать о закономерном заживлении отражающимся в ИД, а с 60-х суток выходят на плато.

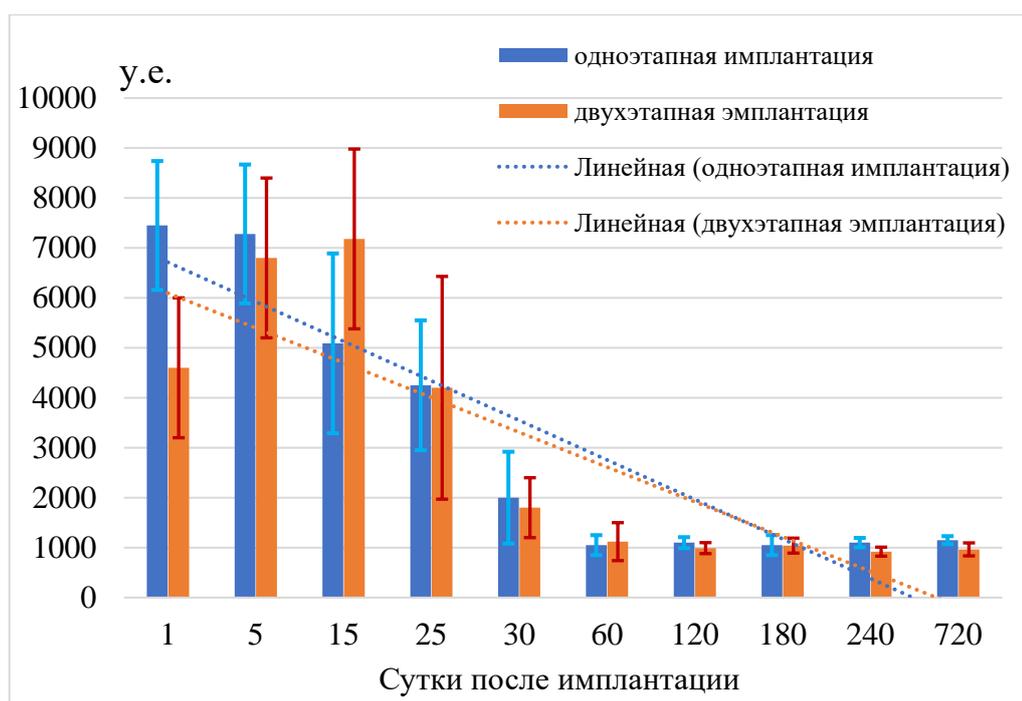


Рисунок 14. Сравнительная динамика изменений значений ИД клеток в мазках-отпечатках в области 1- и 2-этапных имплантатов (y.e.) (нет значимой разницы).

Кроме того, при одноэтапной имплантации параллельно идут два процесса: остеоинтеграция и формирование десны вокруг импланта. В первые 24 часа после

операции в месте контакта кости и титановой части импланта наблюдается нейтрофильная инфильтрация. В последующие 2-4 дня в очаге воспаления увеличивается количество моноцитов и макрофагов, которые, наряду с устранением поврежденных клеток, высвобождают целый ряд цитокинов и факторов роста, ответственных за стимуляцию, рекрутирование и пролиферацию мезенхимальных клеток, ангиогенеза и отложения коллагенового матрикса. Образование новой кости на поверхности имплантата наблюдается через 5–7 дней. Через 4 недели на поверхности имплантата наблюдается образование новой кости. Через 8–12 недель периимплантатный интерфейс полностью заменяется зрелой пластинчатой костью, находящейся в прямом контакте с поверхностью имплантата, что завершает начальную фазу остеогенеза. Вместе с этим происходит и восстановление мягких тканей. При неосложненном течении событий через 8 недель кость и десна восстанавливаются. Однако, если воспалительная реакция поддерживается в одном из компонентов, это влияет на скорость восстановления системы в целом. Воспаление на границе имплант – кость через цитокины влияет и на заживление мягких тканей. И, наоборот, сохранение высокого уровня лейкоцитов в тканях десны, например, вследствие высокой микробной контаминации, тормозит процесс остеоинтеграции.

В случае с двухэтапной имплантацией формирование десны происходит уже после остеоинтеграции, и воспалительные процессы, связанные с чужеродным телом в организме, уже закончены. Имеет место воспаление, вызванное травмой мягких тканей.

Вероятно, различие значений ИД при одно- и двухэтапной имплантации в первые сутки объясняется тем, что при двухэтапной методике имплантат на первом этапе оказывался в относительно изолированном от внешних воздействий положении и в результате этого стабилизировался благодаря образовавшейся вокруг него плотной ткани.

Лишь в последующем, начиная с 5 суток, окружающая имплантат ткань начинает реагировать на нагрузки, как на «неадекватные», в результате чего и возникает состояние стресс-реакции, находящее свое отражение в повышении

показателей ИД.

Определение с помощью t-теста показало значимое различие показателей ИД между временными точками одноэтапной имплантации на 5-15 сутки по отношению к 30 суткам и 5-25 сутки по отношению к 60-720 суткам. В двухэтапном варианте имплантации подобное сопоставление данных ИД – достоверные различия на 5-15 сутки по отношению к 30 суткам и 1-15 сутки по отношению к 60 - 720 суткам. Общая картина ИД суммарно по всем видам имплантации – достоверное различие значений в 1-30-е сутки по отношению к 60-720-м суткам. На рисунках 8-10 присутствует линия тренда – она идентична во всех 3 случаях, то есть динамика изменения показателя ИД как при одноэтапной, так и при 2-этапной имплантации и при совместном варианте оценки. Согласно линии тренда, ожидаемое выздоровление (нормализация показателя) – 60 дней.

Плато значений ИД, наблюдаемое с 60 суток после имплантации, отражает, на наш взгляд, наступление состояния равновесия между компенсаторным потенциалом тканей периимплантационной зоны и испытываемым стрессорным воздействием.

Исследование представлялось целесообразным, поскольку полученные данные позволяли обосновать гипотетическое представление о том, что состояние тканевого комплекса в области контакта «имплантат–десна» при двух различных методах имплантации является идентичным в плане характеристики их реакционного потенциала.

3.2.3.2. Динамика ВДИ в течение послеоперационного периода имплантации у пациентов

Одним из наиболее серьезных осложнений имплантологических операций в стоматологии являются мукозиты и периимплантиты. Обычно эта форма патологии развивается в условиях воздействия комплекса патогенных факторов (плохая гигиена, курение, сопутствующие заболевания, например, сахарный диабет, иммунные заболевания и т.д.).

Согласно данным цитоморфометрического исследования, был рассчитан

ВДИ в мазках-отпечатках от пациентов (Таблица 5).

Таблица 5. Средние показатели ВДИ периимплантационной зоны у 90 пациентов в динамике послеоперационного наблюдения (223 имплантата)

Показатель	1 сутки	5 сутки	15 сутки	25 сутки	30 сутки	60 сутки	120 сутки	180 сутки	240 сутки	720 сутки
ВДИ	127±52	105±81	82±23	57±19	61±22	23±7*	19±8*	20±5*	21±7*	19±6*
n=90; 223 имплантата										
ВДИ	120±73	112±10	90±19	60±21	56±12	33±13	22±7*	19±6*	19±8*	20±11*
n= 183 имплантата при одноэтапной имплантации										
ВДИ	80±26	125±30	110±25	55±18×	62±22	21±7*	19±7*	20±8*	21±12*	19±9*
n= 40 имплантатов при двухэтапной имплантации										

* $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 1-15 сутками в группе

× $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента по сравнению с 5 сутками в группе

При анализе изменения средних значений ВДИ в целом отмечали приблизительно ту же динамику, что и ИД в тех же временных точках (Таблица 5, Рисунок 15).

При сравнении показателей ВДИ при одно- и двухэтапной имплантации во все временные промежутки значимых различий не было (Рисунок 15).

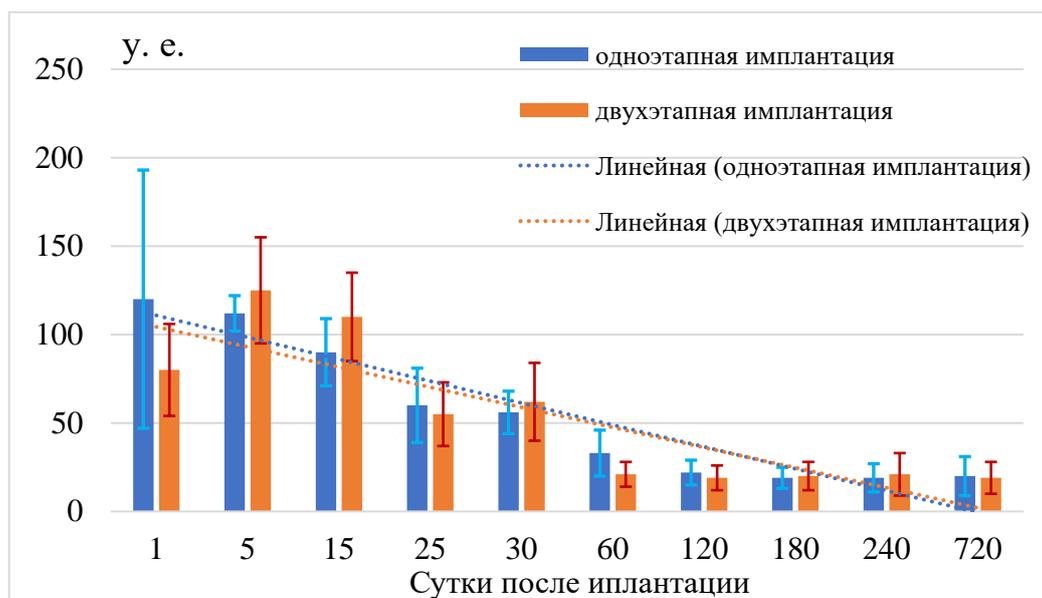


Рисунок 15. Сравнительная динамика показателей ВДИ (у.е.) с линиями тренда (значимой разницы между значениями в группах нет).

Результаты сопоставлений показателей ИД и ВДИ свидетельствуют о том, что явных различий между эффектами указанных двух методов имплантации нет.

- Данные представленные в этой главе опубликованы в работах: **Рыбалко А.С.**, Орлов А.А., Григорьян А.С. Новые подходы в эстетической и функциональной реабилитации больных с травмой альвеолярных отростков и челюстей при полном и неполном вывихе зубов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2016. - № 1. С. 158-163. DOI: [10.12737/18447](https://doi.org/10.12737/18447); **Рыбалко А.С.**, Григорьян А.С., Орлов А.А. Цитоморфометрическая характеристика отпечатков из области контакта десны и дентального имплантата при одноэтапной имплантации // Патогенез. - 2017. - Т. 15, № 2. - С. 77-82. DOI: [10.25557/GM.2017.2.7306](https://doi.org/10.25557/GM.2017.2.7306)

3.3. Влияние курения на течение послеоперационного периода по данным цитоморфометрии

Курение является довольно распространенной вредной привычкой. Наша страна в этом плане не представляет исключения. В связи с этим мы предприняли специальное исследование вопроса о влиянии курения на периимплантационные ткани и возможности эффективного контроля их состояния с помощью цитоморфометрического метода у курильщиков.

Для оценки курения как фактора риска развития послеоперационных осложнений было проведено сравнение 2 групп пациентов обоего пола, не имеющие соматических и эндокринных заболеваний, т.е. практически здоровые, с одноэтапной имплантацией, поскольку эта группа была наиболее многочисленная. Группу разделили только по признаку курения: в группе курящих женщин было 16, мужчин — 26, общее число имплантатов — 97; в группе некурящих – женщин 20, мужчин — 13, общее число имплантатов — 86. Курящие пациенты выкуривали в

день 15—20 сигарет, некоторые из них — до 25 (обычно пачку в день: 20 сигарет).

С помощью t-теста провели сопоставление значимости различий ВДИ и ИД у курящих и некурящих пациентов в установленные сроки в динамике наблюдений послеоперационного периода.

3.3. Курение, как фактор риска потери импланта

3.3.1. Морфологическая характеристика клеточных элементов цитогрaмм курящих пациентов

При клинических исследованиях внутрикостных имплантов курение рассматривается как один из основных факторов потери импланта. В различных исследованиях сообщается о частоте потери имплантатов у курильщиков по сравнению с некурящими в диапазоне от 6,5% до 20%. [154], а механизмы отторжения могут быть опосредованы как местными, так и системными биологическими путями. Курение увеличивает риск заболеваний пародонта, предраковых и раковых поражений полости рта, кариеса корней и периимплантита.

Точный механизм, посредством которого курение ставит под угрозу заживление ран, неизвестен. Различные гипотетические механизмы включают цитотоксичность никотина, угарного газа и цианистого водорода в отношении клеток, участвующих в заживлении ран, сужение сосудов и снижение тканевой перфузии из-за высвобождения катехоламинов, повышенную адгезивность тромбоцитов и вязкость крови, что приводит к повышенному риску окклюзии микрососудов, повышенный уровень фибриногена, карбоксигемоглобина и нарушенная функция полиморфноядерных лейкоцитов [154]. Курение повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, что способствует увеличению повреждения тканей и резорбции альвеолярной кости. Никотин может оказывать влияние на синтез клеточного белка и ухудшать способность фибробластов десен прилипать, тем самым препятствуя заживлению ран и/или усугубляя заболевания пародонта [155].

При микроскопическом изучении цитогрaмм курящих пациентов на начальных сроках наблюдений в препаратах отмечали большое число плоскоэпителиальных клеток, относящихся по типу преимущественно к

шиповатым. Иногда в цитограммах регистрировали преобладание ороговевших клеток (Рисунок 16).

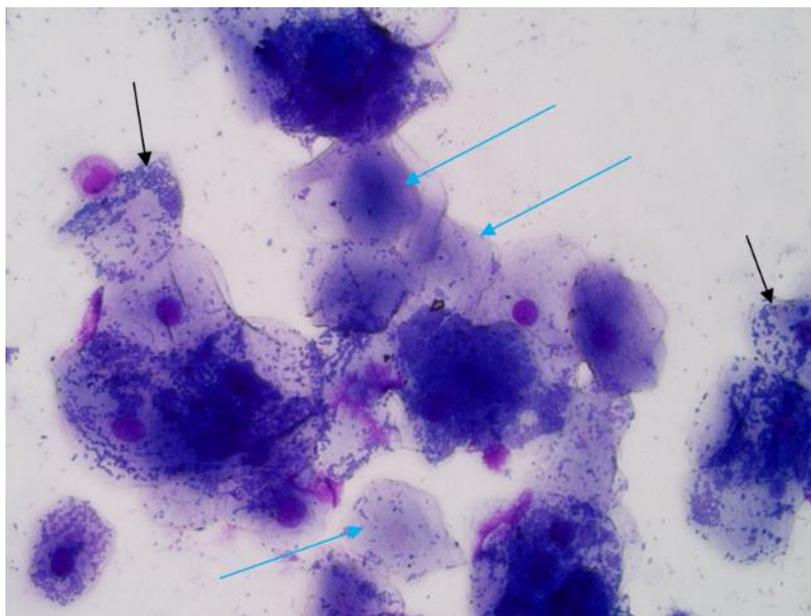


Рисунок 16. Цитограмма пациентки К-в Д.О., 43 г., одноэтапная имплантация, 1 мес. наблюдений. Плоскоэпителиальных клеток преимущественно с лизированными ядрами (голубые стрелки). Цитоплазма многих клеток контаминирована кокковыми формами микроорганизмов (черные стрелки). Х40.

В некоторых случаях в цитограммах наблюдалось повышение числа лейкоцитов от 5 до 20 в поле зрения, изредка встречались образования мелких гнезд из 3 – 4 макрофагов (Рисунок 17).

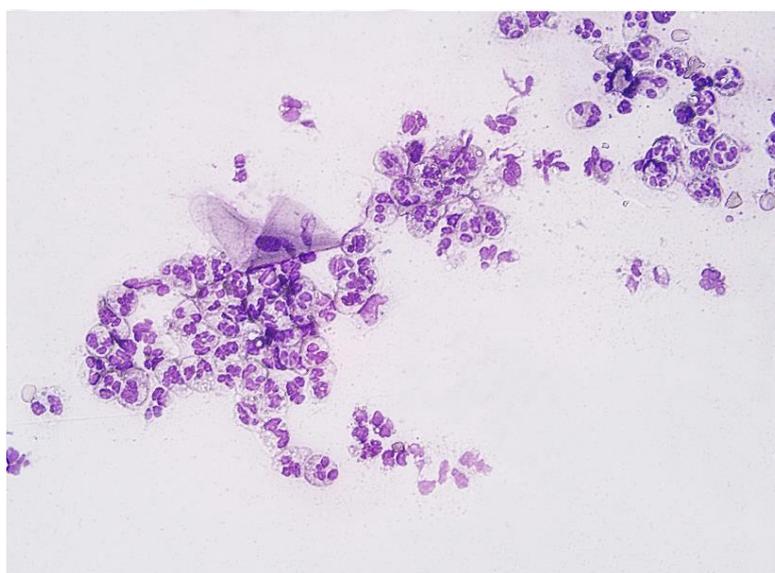


Рисунок 17. Цитограмма пациентки П-ва А.Г., 39 лет, одноэтапная имплантация, 5

сут. наблюдений. Отмечается значительное число лейкоцитов. Изредка отмечается образование мелких гнезд из 2 – 3 клеток макрофагального типа. 10x10. Окрашено по Романовскому-Гимза.

В отдельных случаях встречались крупные гроздевидные скопления лейкоцитов, плотно прилежащих друг к другу (Рисунок 18). Часто в цитограммах наблюдалось контаминирование цитоплазмы эпителиальных клеток микроорганизмами.

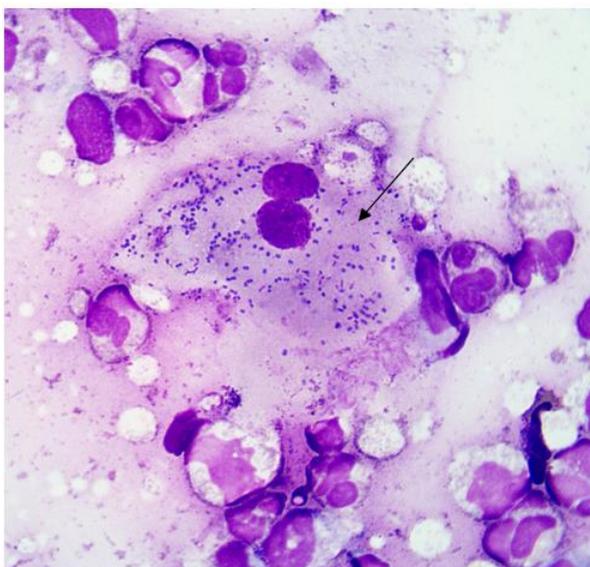


Рисунок 18. Двухъядерная эпителиальная клетка (черная стрелка), контаминированная бактериями, окружена лейкоцитами, увеличение 10x100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

В более отдаленные сроки после имплантации, через 1–2 месяца и далее, в цитограммах наблюдались плотно лежащие массы лейкоцитов, что свидетельствовало о развитии в области имплантации воспалительного процесса (Рисунок 19, 20).

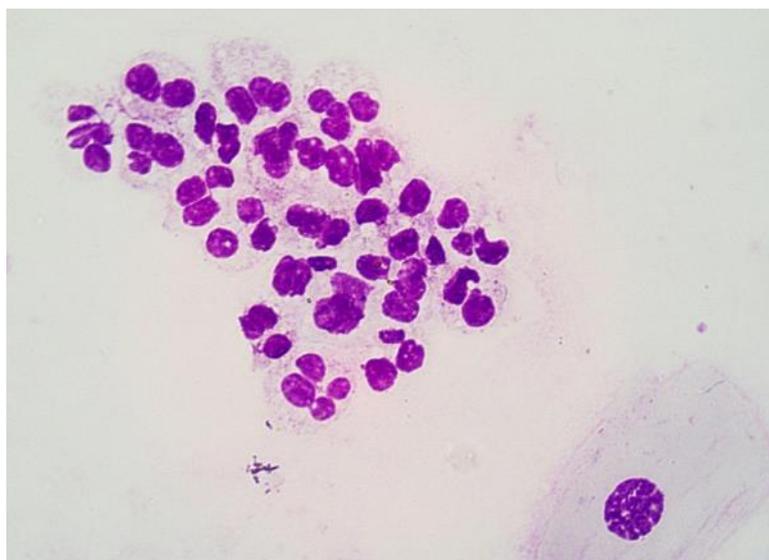


Рисунок 19. Цитограмма М-к Е.Б., 42 г., одноэтапная имплантация, 7 сут. наблюдений. Гроздевидный тромбо-лейкоцитарный комплекс. Х40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

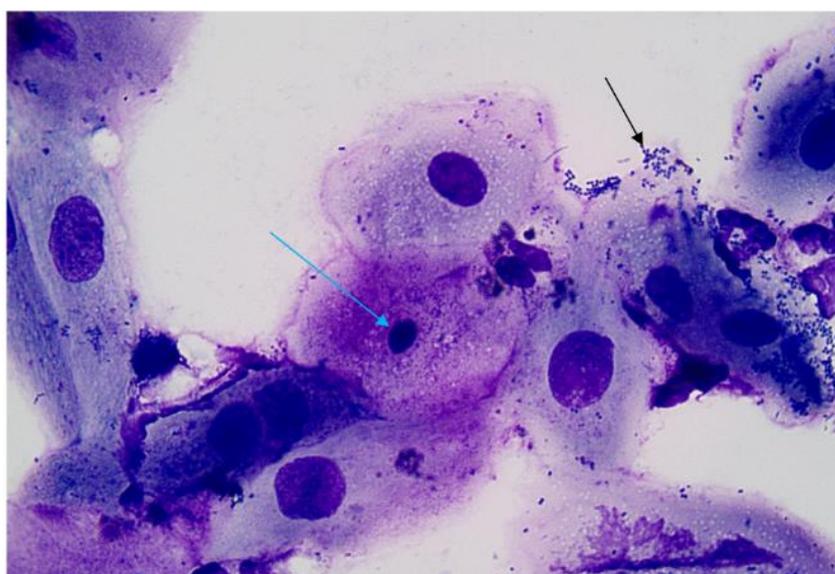


Рисунок 20. Цитограмма П-ва А.Г., 39 л. Одноэтапная имплантация, 6 сут. Отмечаются эпителиальные клетки с контаминированной микроорганизмами цитоплазмой (черная стрелка). На фото эпителиальные клетки разных стадий зрелости. Клетка с пикнотическим ядром (голубая стрелка). Х100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Типичным для этой группы наблюдений было образование в цитограммах комплексов, в которых помимо сегментоядерных лейкоцитов, можно было видеть большое количество макрофагов, как представлено на рисунке 21.

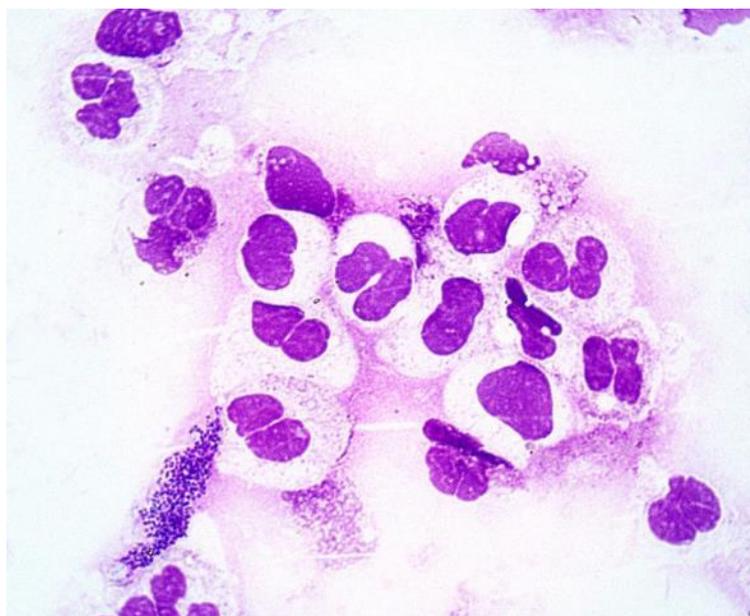


Рисунок 21. Цитограмма К-на И.А., 36 лет. Однаэтапная имплантация, 2 мес. после имплантации. Комплексы из лейкоцитов. 10x100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Для случаев, когда в цитограммах имело место скопление обширных полей лейкоцитов (что свидетельствовало о развитии в области имплантации воспалительного процесса) наблюдалось образование тромбо-лейкоцитарных комплексов. Помимо лейкоцитов, были видны тромбоциты, иногда они располагались на лейкоцитах или вне связи с другими форменными элементами. Часть тромбоцитов были набухшими.

Таким образом, как показало изучение морфологических характеристик клеточных элементов в цитограммах, на ранних этапах после имплантации в отпечатках обнаруживались преимущественно плоскоэпителиальные клетки шиповатого типа, а также ороговевающие клетки. Однако, в части случаев уже на ранних сроках в цитограммах появлялись сегментоядерные лейкоциты и макрофаги.

Следует отметить, что анализ морфологии и состава клеток показал, что типичным было формирование сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами комплексов, число которых возрастало в более отдаленные сроки.

Через 6 месяцев в цитограммах, помимо лейкоцитов, обнаруживались в большом числе молодые эпителиальные клетки, что расценивалось как проявление

репарационных тенденций в тканях, прилежащих к имплантатам. Вещества, содержащиеся в сигаретном дыме, оказывают токсическое действие на метаболизм эпителиальных клеток. Это характеризуется появлением клеток со значительными повреждениями ядра: появляются клетки с кариорексисом, пикнотическими ядрами и протрузиями ядра (Рисунок 22).

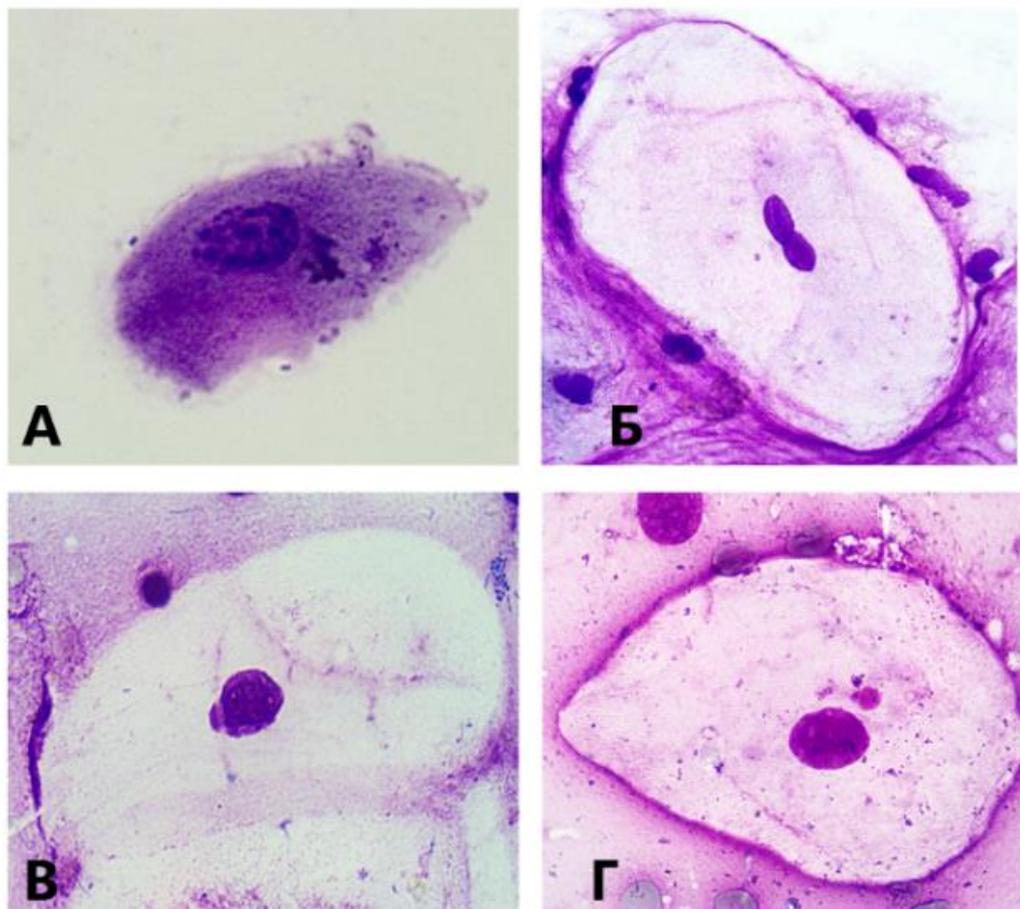


Рисунок 22. Аномалии ядер эпителиоцитов. А - явление кариорексиса, Б – двуядерная клетка, В – протрузия ядра, Г – микроядро, увеличение 10x100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Курение на сегодняшний день является распространенной вредной привычкой, которая является причиной развития воспалительных заболеваний полости рта, включая пародонтит и периимплантит. Много научных трудов подтверждают этот факт. Также развитие воспалительного процесса и увеличение сроков заживления показало цитоморфометрическое исследование.

3.3.2. Сравнительный анализ ВДИ и ИД у курящих и некурящих пациентов в динамике послеоперационного периода

Результаты сравнительного анализа показателей ИД у курящих и некурящих пациентов в динамике послеоперационного периода приведены в таблице 6.

Таблица 6. Средние показатели ИД у курящих и некурящих (n=183).

Сутки после операции	ИД курящие	ИД некурящие	ВДИ курящие	ВДИ некурящие
1	7599±1090	7300±1100	150±56	90±25
5	6900±1000 *	3800±1210	135±45	86±43
15	4900±1100 (p=0,07)	2000±1280	100±13	63±14 *
25	4190±1000 *	1600±1050	83±15	50±11 (p=0,07)
30	2560±520	1320±680 *	75±13	38±14*
60	1490±500	1080±480	44±15	24±11
120	1200±200	960±180	27±8	18±9
180	1100±89	890±90	23±7	14±7
240	960±81	900±65	24±6	15±8
720	1050±76	925±70	23±8	17±6

* $p < 0,05$ при сравнении курящих и некурящих пациентов

Как видно из таблицы 6, по результатам исследования достоверно значимые различия наблюдаются между показателями значений ИД и ВДИ у курящих и некурящих пациентов после одноэтапной дентальной имплантации от 15 до 30 суток.

На рисунке 23 приведена графическая картина соотношения показателей ИД у курящих и некурящих пациентов.

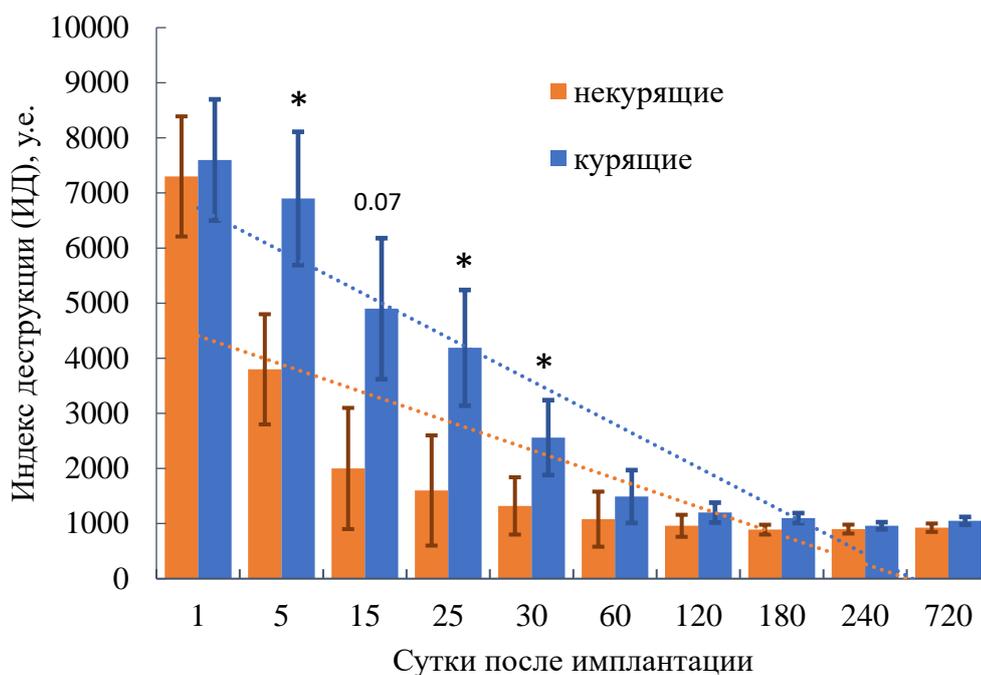


Рисунок 23. Динамика изменения средних значений индекса деструкции (ИД, у.е.) у курящих ($n = 43$) и некурящих пациентов ($n = 47$). Пунктиром соответствующего цвета обозначен статистический тренд (линейная функция). Статистическая значимость межгрупповых различий приведена по t-критерию Стьюдента, * – $p < 0,05$.

Графики демонстрирует очевидное повышение показателей ИД у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами. Линия тренда предсказывают «выздоровление» курящих пациентов на 1 срок наблюдения позже, чем у некурящих пациентов (не 180, а 240 сутки).

Соотношение средних значений ВДИ представлено на рисунке 24.

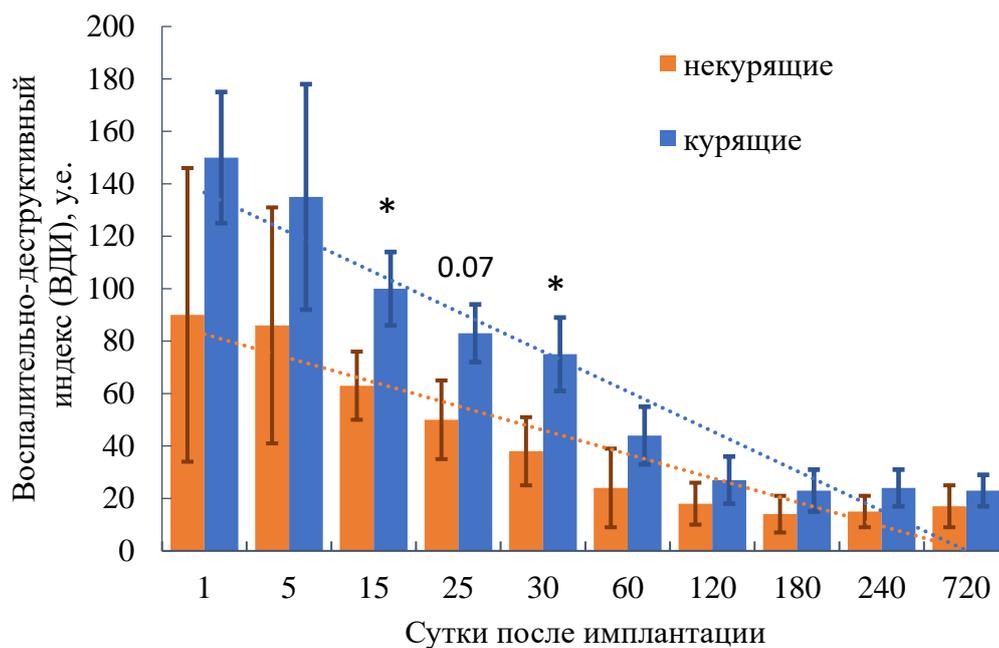


Рисунок 24. Динамика изменения средних значений воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ у.е.) у курящих ($n = 43$) и некурящих пациентов ($n = 47$). Статистическая значимость межгрупповых различий приведена по t-критерию Стьюдента, * – $p < 0,05$.

На рисунке наглядно видно, что средние значения ВДИ у курильщиков в сроки от 15 и до 30 суток были достоверно выше, чем у некурящих пациентов, что можно объяснить нарушением метаболизма за счет токсического действия компонентов табачного дыма, приводящим, вероятно, при некоторых дополнительных условиях к развитию воспалительной реакции.

- Данные представленные в этой подглаве опубликованы в работе: Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С. Влияние курения на состояние тканей, прилежащих к дентальным имплантатам, по данным цитоморфометрического исследования // Стоматология. - 2019. - Т. 98, № 1. - С. 21-24. DOI:[10.17116/stomat20199801121](https://doi.org/10.17116/stomat20199801121)

3.4. Применение цитоморфологического метода при крайних формах воспалительного процесса при дентальной имплантации.

Крайними формами воспаления при дентальной имплантации являются периимплантационный мукозит - воспаление мягких тканей и периимплантит – воспаление костной ткани.

Периимплантатный мукозит определяется как воспалительное поражение слизистой оболочки, окружающей внутрикостный имплантат, без потери, поддерживающей периимплантатной кости.

Клиническим признаком воспаления является кровотечение при зондировании, а дополнительные признаки могут включать эритему, отек и нагноение. Периимплантатный мукозит затрагивает здоровую слизистую оболочку вокруг имплантата вследствие накопления бактериальных биопленок вокруг остеоинтегрированных зубных имплантатов. Причинно-следственная связь между экспериментальным накоплением бактериальных биопленок вокруг титановых дентальных имплантатов у пациентов и развитием воспалительной реакции была подтверждена в ряде работ [156].

Базальный эпителиальный слой слизистой оболочки полости рта характеризуется быстрым клеточным обновлением, однако повреждение клеток, вызванное имплантацией, микробная колонизация раны и, как следствие, высокая активность нейтрофилов приводит к торможению заживления и нарушению остеоинтеграции [157].

Прямое механическое повреждение клеток приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6, которые нацелены на подслизистую оболочку и базальный эпителий, что вызывает повреждение более глубоких тканей. Возникающее в результате воспаление и повреждение тканей приводят к изъязвлению и последующей бактериальной колонизации, что еще больше подпитывает порочный круг опосредованного воспалительными цитокинами повреждения [158]

Как пример возникновения мукозита, причиной которого стала

бактериальная инфекция можно привести данные пациента Б. В. Клиническая картина развилась через 2 недели после имплантации (Рисунок 25, 26).

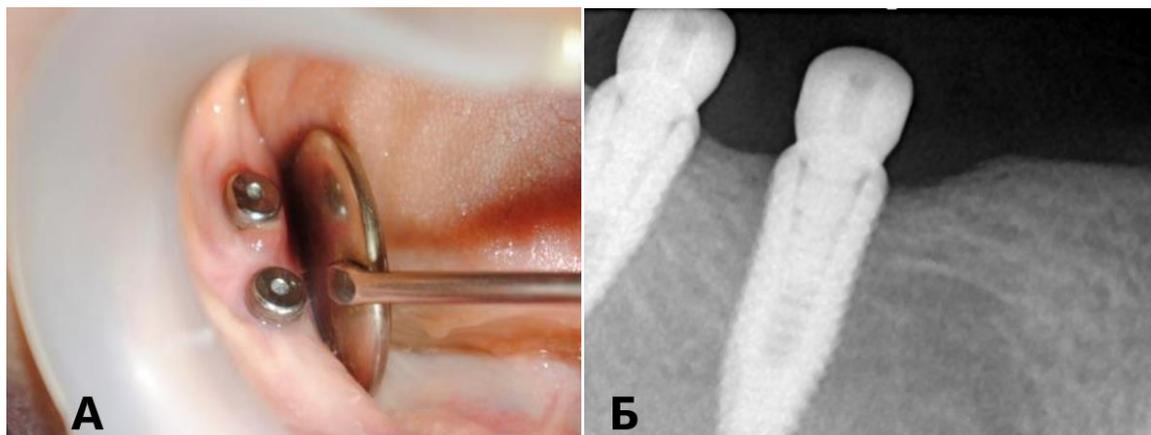


Рисунок 25. А. Фотография воспалительного процесса вокруг формирователя десны имплантата 4.7 Б. Рентгенограмма

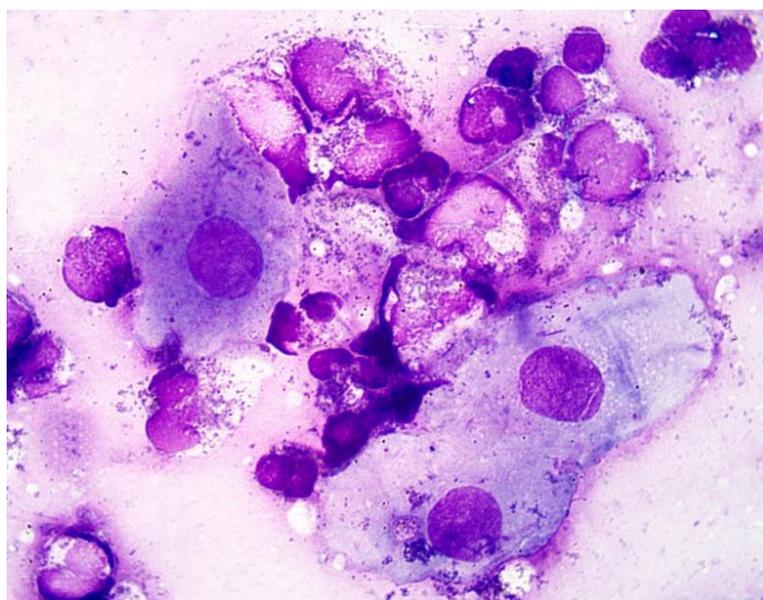


Рисунок 26. Цитограмма при периимплантном мукозите. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Цитоморфометрические показатели ИД=6500 у. е, ВДИ=89 у. е. Через месяц на фоне активной терапии, проведения профессиональной гигиены, приема антибиотиков, цитоморфометрические показатели проявили тенденцию к снижению: ИД=1100 у. е, ВДИ=47,8 у.е.

Периимплантный мукозит является обратимым воспалительным процессом мягких тканей. Однако его типичные признаки на начальных этапах заболевания

видны нечетко. Использование ЦМП позволяет своевременно диагностировать возникновение воспалительного процесса.

3.4.1. Морфологическая характеристика клеточных элементов цитогрaмм пациентов с гепатитом С.

Периимплантный мукозит часто является следствием обострения тяжелого соматического заболевания. В нашей работе, в частности, развитие мукозита наблюдалось у пациента с гепатитом С.

Гепатит С является тяжелой формой патологии, оказывающей выраженное негативное воздействие на регенеративные процессы в организме и реактивность его иммунной системы. В настоящем исследовании методики приведены данные от 2 пациентов с гепатитом С. В обоих случаях проводилась одноэтапная имплантация. У одного из пациентов после операции произошло расхождение швов, и развилась клиническая картина мукозита.

В ранние сроки после имплантации в цитогрaммах пациентов с гепатитом С обнаруживались ороговевшие клетки, имеющие вид чешуек. Следует отметить, что уже в эти ранние сроки в цитогрaммах отмечались признаки повреждения клеточных элементов, о чем, в частности, свидетельствовали обнаруживаемые здесь многочисленные апоптозные тельца (Рисунок 27).

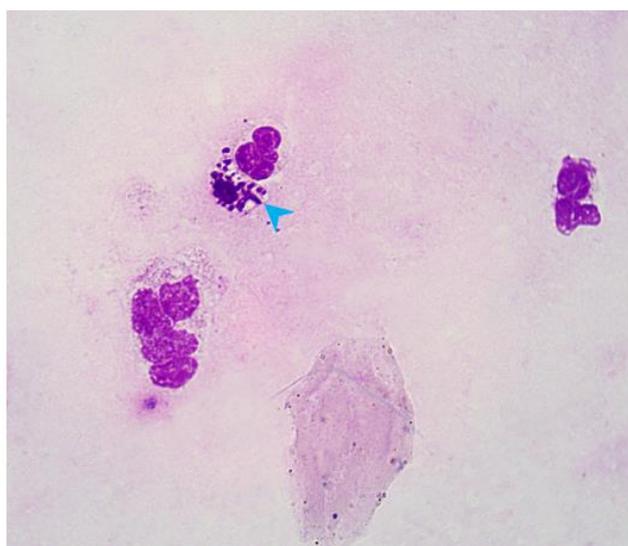


Рисунок 27. Апоптозные тельца (голубой наконечник),10x100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Наряду с этим в цитограммах отмечалось большое количество макрофагов, эпителиальных клеток, подвергшихся аутофагии. Отмечалось присутствие клеток с признаками кариолизиса (Рисунок 28).

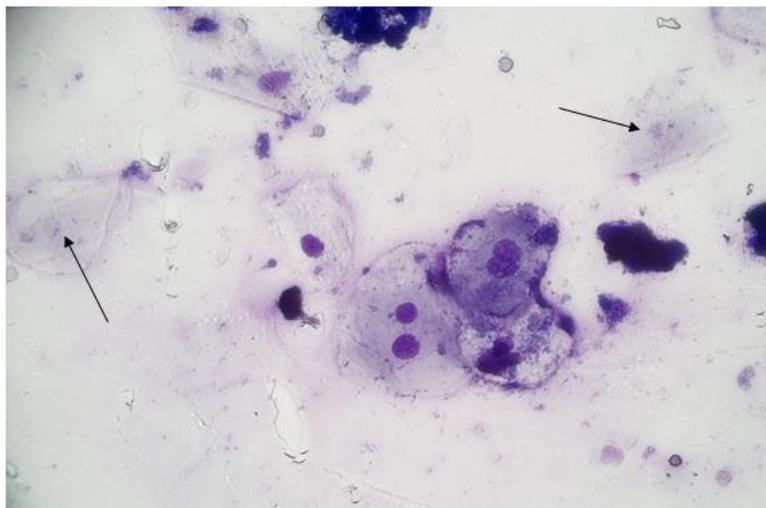


Рисунок 28. Клетки с кариолизисом (черные стрелки). 10x100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

К 30 суткам после имплантации на фоне интенсивного воспалительно-инфильтративного процесса, вызывающего гибель части эпителиальных клеток, происходила компенсаторная регенерация эпителиальных клеток. В результате этого в цитограммах наблюдалось резкое возрастание числа молодых эпителиальных клеток базального слоя (Рисунок 29).

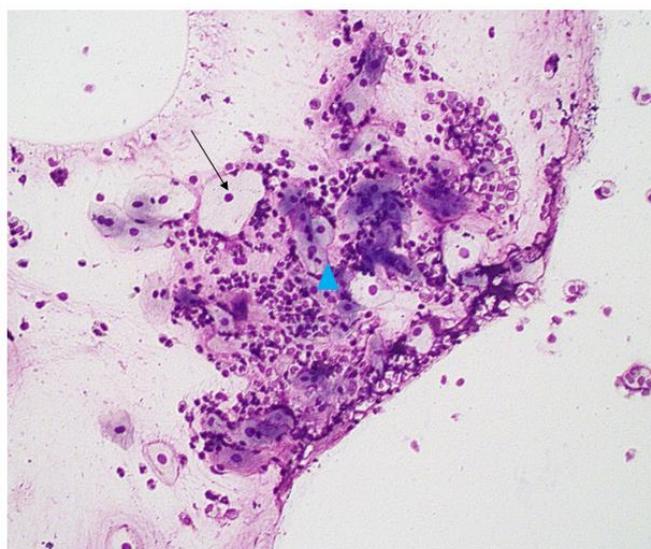


Рисунок 29. Цитограмма на 30 сутки, зрелые эпителиоциты – черная стрелка, молодые эпителиоциты - голубой наконечник стрелы, 10x10, окраска по

Романовскому - Гимза

Описанные картины являются ярким примером развития компенсаторных гомеостатических реакций, развивающихся в тканях, прилежащих к дентальным имплантатам, даже в ситуации испытываемых ими тяжелых патогенных воздействий. Обычно во все сроки после имплантации можно было наблюдать проявления агрессивности макрофагальных клеток, которые адгезировали на поверхности эпителиальных клеток (Рисунок 30).

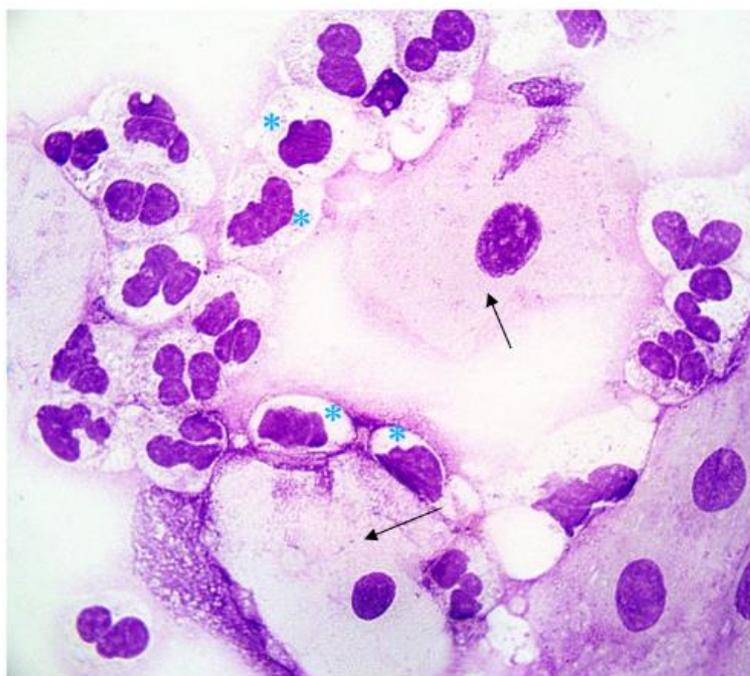


Рисунок 30. Адгезия макрофагов и нейтрофилов на плоскоэпителиальные клетки. Черные стрелки – эпителиоциты, голубые звездочки – макрофаги. Увеличение 10x100, окраска по Романовскому - Гимза

В лейкоцитах, помимо их распада встречались проявления аутофагии (Рисунок 31, 32, 33).

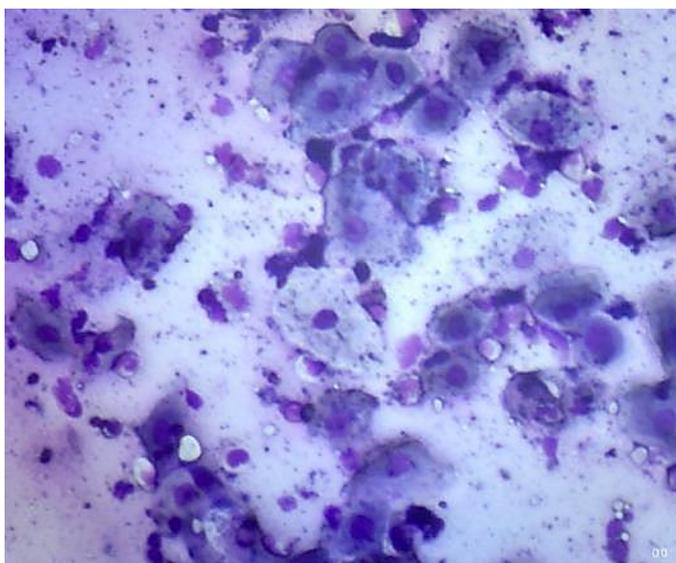


Рисунок 31. Цитограмма Пациент К. с гепатитом С, 30 суток после имплантации. Нарастание числа молодых (базальноклеточных) эпителиальных клеток (стрелки углом) – результат компенсаторной регенерации эпителиальных клеток в ответ на повреждающие эффекты воспаления. X10. Окрашено по Романовскому-Гимза.

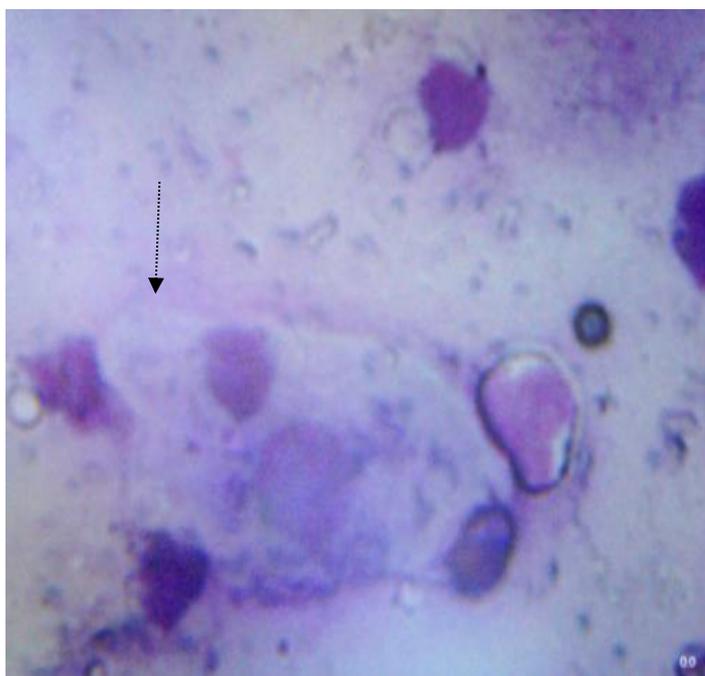


Рисунок 32. Цитограмма Пациент К. с гепатитом С, 30 суток после имплантации. Виден лейкоцит, прикрепившийся к поверхности эпителиальной клетки (сдвоенные стрелки), подвергающийся аутофагии, о чем свидетельствует двойная мембрана вокруг клетки. X40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

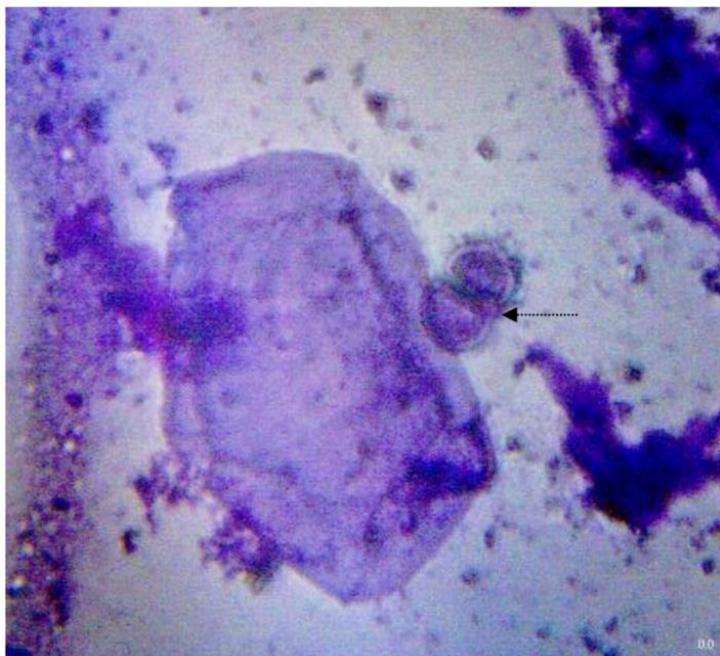


Рисунок 33. Цитограмма. Б-нко С.В., 42 лет, пациент с гепатитом С, немедленная имплантация. 5 суток после имплантации. Некротизирующая эпителиальная клетка и апоптозные тельца (одинарная стрелка). Х40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Часто на мазках, иногда в нескольких полях зрения, можно было видеть картины разрушения клеточных элементов, сопровождавшегося образованием апоптозных телец, фрагментов распавшихся клеток, ядерного детрита. Здесь в больших количествах располагались макрофаги с адгезированными на их поверхности тромбоцитами.

Иногда встречались небольшие группы мелких безъядерных клеток типа моноцитов с гомогенизированной в результате некроза цитоплазмой.

Таким образом, результаты исследования показали выраженное многообразие патологических процессов и проявлений повреждения клеток. Важно подчеркнуть, что у пациентов с гепатитом С эти изменения наблюдались уже на ранних стадиях.

3.4.2. Цитоморфометрические показатели у пациентов с гепатитом С

При изучении индексов ИД определялось выраженное увеличение значений ИД и ВДИ во все сроки наблюдения. Несмотря на активные лечебные мероприятия, направленные на предупреждение послеоперационного осложнения, показатели ИД практически во всех точках наблюдений значительно превосходили нормальные значения. Клинически у 1 пациента наблюдалось развитие мукозита. Данные ИД и ВДИ пациентов представлены на рисунках 34 и 35.

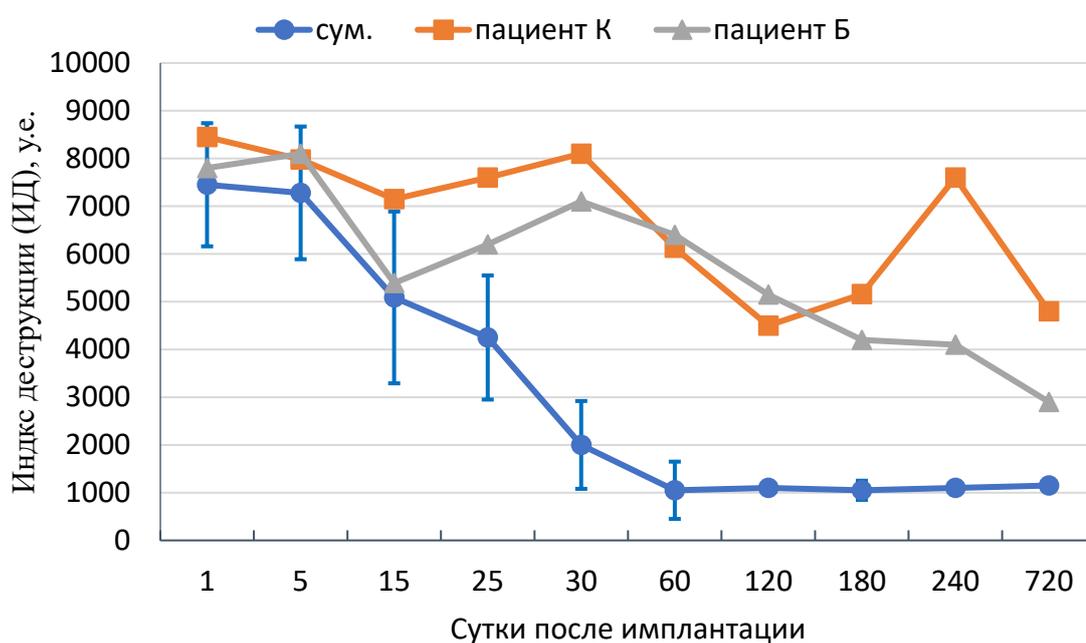


Рисунок 34. Сравнительная динамика показателей ИД (у.е.) пациентов К. и Б. с гепатитом С и общими показателями в исследуемой группе.

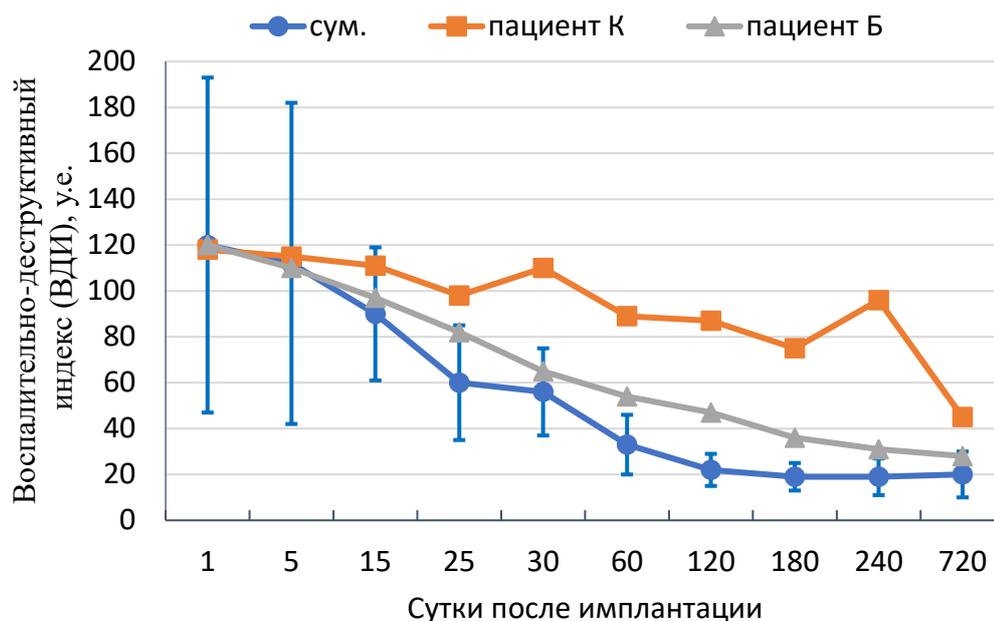


Рисунок 35. Сравнительная динамика показателей ВДИ (у.е.) пациентов К и Б с гепатитом С и общими показателями в исследуемой группе.

Значения ВДИ у пациентов с гепатитом С также заметно выше (Рисунок 35), чем в общей группе, что, очевидно, свидетельствует о повышении по сравнению с нормой выраженности воспалительно-инфильтративных реакций тканей в периимплантационной области.

Периимплантатный мукозит, в первую очередь, вызывается нарушением гомеостаза хозяин-микроб на границе имплантат-слизистая оболочка и является обратимым состоянием на уровне биомаркеров хозяина. Оптимальный контроль над биопленкой в экспериментальных исследованиях периимплантного мукозита может занять более 3 недель для полного разрешения на клиническом уровне. Факторы, связанные с периимплантным мукозитом, включают накопление биопленки, курение и лучевую терапию, системные заболевания, связанные с нарушением иммунного статуса. Регулярная поддерживающая периимплантационная терапия с удалением биопленки является важной профилактической стратегией против конверсии здоровья в периимплантатный мукозит, а также против прогрессирования периимплантного мукозита в периимплантит.

3.5. Цитоморфологические показатели при периимплантите

В отличие от мукозита, периимплантит является прогрессирующим и необратимым заболеванием твердых и мягких тканей, окружающих имплантат, и сопровождается резорбцией кости, снижением остеоинтеграции, повышенным образованием карманов и гноетечением. По литературным данным у пациентов с периимплантитом можно обнаружить целый спектр патогенных микроорганизмов, таких как *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus constellatus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*. Рамс и др. выявили 71,7% резистентности как минимум к одному противомикробному веществу в группе из 120 пациентов [159]. Периимплантит представляет собой полимикробную анаэробную инфекцию. Однако, в отличие от пародонтита, периимплантитные поражения содержат бактерии, которые не являются частью типичной пародонтопатической микробиоты. В частности, золотистый стафилококк, по-видимому, играет преобладающую роль в развитии периимплантита [160].

У одного из пациентов в области имплантата рентгенологически была выявлена картина костной деструкции, перимплантит. Показатели ИД и ВДИ на протяжении длительного периода оставались чрезвычайно высокими: ИД - 14000 у.е., а ВДИ - 100 у.е. и выше. Однако, активное применение антибиотиков и вовремя проведенный кюретаж позволили сохранить имплантат. После 120 суток у этого пациента выявлено снижение ИД до 1700 у.е., а ВДИ - до 60 у.е., что можно было рассматривать как проявление позитивной динамики.

В настоящем исследовании также были рассмотрены результаты применения дентальной имплантации у 2 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом 2-го типа. Опыт многочисленных клинических исследований убедительно свидетельствует о крайне низкой эффективности применения дентальной имплантации у пациентов с диабетом. И даже попытки вести этих пациентов под гормональной защитой и в условиях высокого уровня ортопедического обеспечения послеоперационного периода оказывался в большинстве случаев малоэффективным

На рисунке 36 представлен характерный внешний вид тканей области имплантации при развитии периимплантита у пациента Б-в В.М., болен инсулинозависимой формой сахарного диабета на протяжении 4 лет, эндокринологические контроль и лечение были нерегулярные.

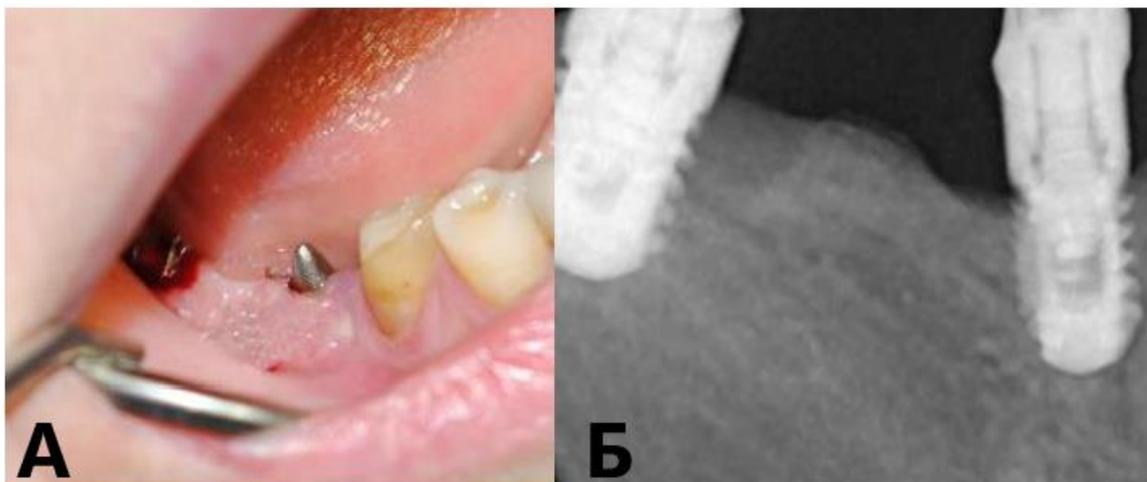


Рисунок 36. Пациент Б-в В.М. с сахарным диабетом. А - визуально: отек, гиперемия слизистой оболочки десны, развитие грануляций, гнойное отделяемое из-под десны, Б - рентгенологически: интенсивная резорбция костной ткани в области имплантатов.

В обоих случаях у пациентов развилась тяжелая форма воспалительных осложнений. Так, у пациента Б-на В.В. (65 лет) уже на 7 сутки после постановки дентального имплантата наблюдалось расхождению швов. У другого пациента, Б-ва В.М., также 65 лет, наблюдалась картина воспаления (прослежена до 1 года). Пациенту неоднократно проводили кюретаж в области разрастаний грануляционной ткани, антибиотикотерапию, но все эти мероприятия оказались безуспешными.

В обоих случаях попытки сохранить имплантаты посредством активных терапевтических мероприятий были безрезультатны. Учитывая тяжелый характер клинического течения осложнения, неподдающегося комплексным лечебным мероприятиям и крайне неблагоприятный прогноз, а также опасность, которую представляло развитие этого осложнения для общего здоровья пациентов, имплантаты в обоих случаях были удалены

3.5.1. Морфологическая характеристика клеточных элементов в цитограммах при перимплантите у пациентов с сахарным диабетом.

В ранние сроки наблюдений (до 5 суток после имплантации) в цитограммах выявлялись многочисленные комплексы из полинуклеаров. В некоторых комплексах можно было видеть клетки, подвергшиеся кариолизису (Рисунок 37).

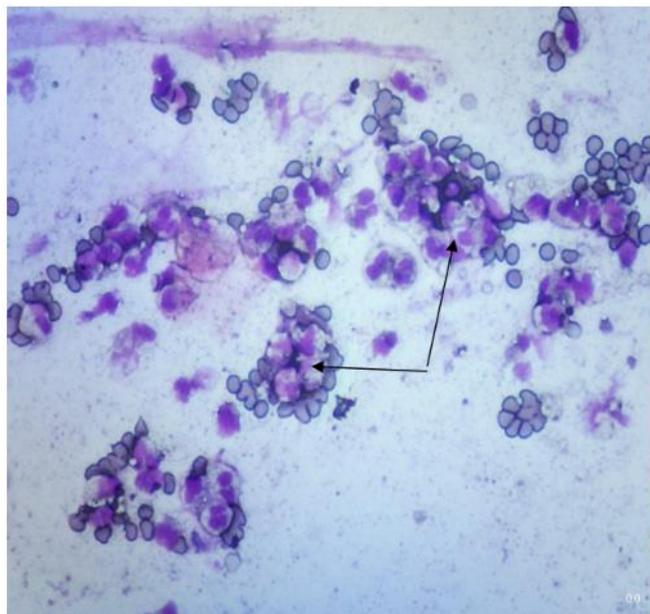


Рисунок 37. Цитограмма пациента Б-в В.М., 7 суток после имплантации. В цитограмме многочисленные комплексы из полинуклеаров (стрелки углом). В некоторых комплексах видны группы клеток, подвергшихся кариолизису (одинарная стрелка). X10. Окрашено по Романовскому-Гимза.

В эти сроки в цитограммах обнаруживались выраженные проявления деструкции лейкоцитов, в частности, можно было видеть картины патологии клеток, в том числе их цитоскелета. В цитограммах обнаруживались деструктированные, потерявшие форму клетки, по краям которых обнаруживался бордюр из опалесцирующих капель, предположительно, жира, что связано с разрушением цитоскелета клеток, в состав которых входят липиды (Рисунок 38).

По техническим причинам прямое подтверждение природы этих капель получить не удалось, т.к. при окраске по Романовского-Гимза препараты были обезжирены в соответствии с принятой методикой.

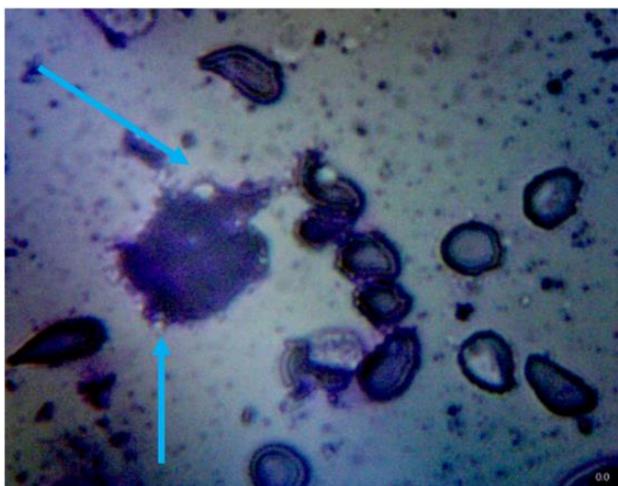


Рисунок 38. Цитограмма пациента Б-в В.М., 7 суток после имплантации. Отчетливо видны опалесцирующие капли жироподобного вещества (стрелки). X40 Окрашено по Романовскому-Гимза.

Важной характерной особенностью картин, наблюдаемых в цитограммах пациентов с сахарным диабетом, были часто встречающиеся в цитоплазме клетки полости типа аутофагосом. Такие полости обычно наблюдались в цитоплазме лейкоцитов. Как правило, в них содержался бесструктурный материал. Размеры описанных полостей могли достигать значительных размеров, превышая размеры расположенных по соседству клеток. Аутофагосомы, как правило, содержали бесструктурный материал (Рисунок 39).

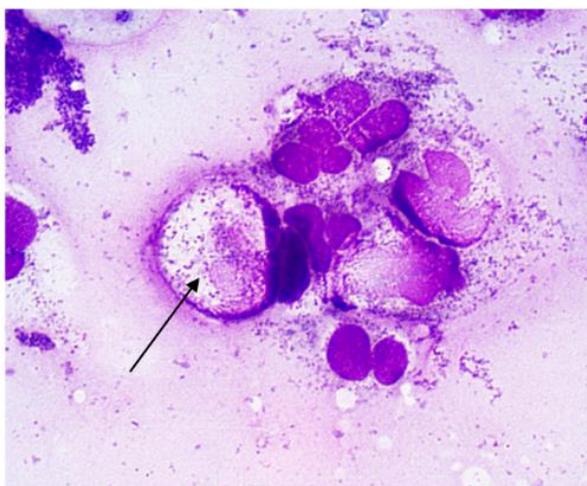


Рисунок 39. Цитограмма пациента Б-в В.М., 7 сут. после имплантации. Лейкоцит с образованием в нем аутофагосомы (одинарная стрелка), содержащей остатки разрушенного материала. 10X100. Окрашено по Романовскому-Гимза

В отдельных случаях подобного типа полостные образования обнаруживались также и в плоскоэпителиальных клетках (Рисунок 40).

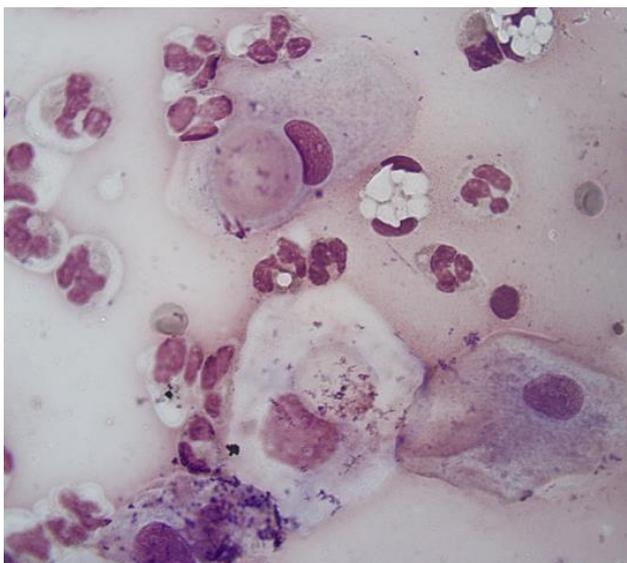


Рисунок 40. Цитограмма пациента Б-в В. М. 30 суток после имплантации. Полостное образование (различима лишь одна мембрана) в цитоплазме плазме плоскоэпителиальной клетки. Х40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Встречались гигантские аутофагосомы, которые секвестрировали не одну клетку. Помимо эпителиальной клетки в нее мог быть включен также моноцит либо его остатки. При этом хорошо была видна двуслойная мембрана аутофагосомы (Рисунок 41).

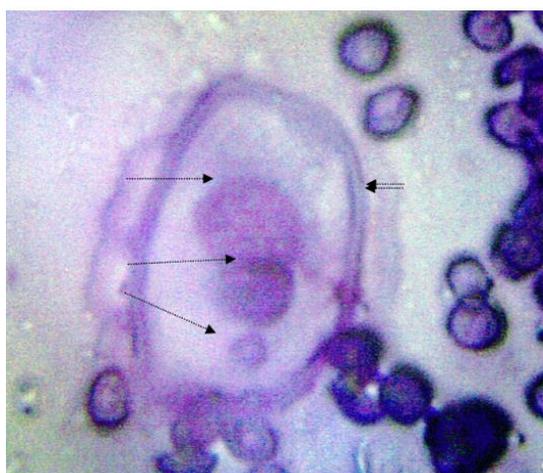


Рисунок 41. Цитограмма пациента Б-в В.М. с сахарным диабетом, 30 суток после имплантации. Эпителиальная клетка с отчетливо видимым ядром (одинарная стрелка) и ядра, внедрившихся в эпителиальную клетку, частью лизирующихся

макрофагов (стрелки углом). Эти структуры заключены в гигантскую аутофагосому с хорошо различимой двойной мембраной (сдвоенные стрелки). X100. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Зачастую в цитограммах обнаруживались разрушающиеся клетки с располагающимися вплотную к ним тромбоцитами, а также сегментоядерными лейкоцитами (Рисунок 42). Создавалось впечатление, что описываемые процессы клеточной деградации были «привязаны» к этим комплексам.

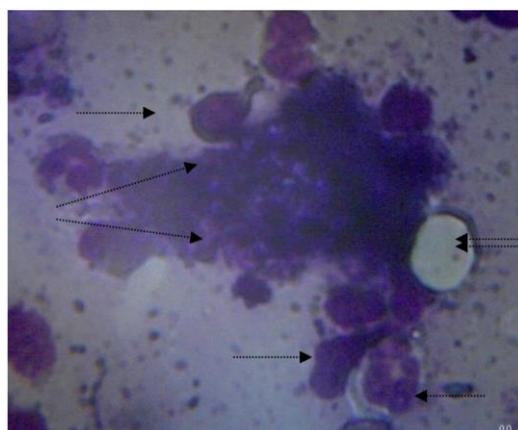


Рисунок 42. Цитограмма пациента Б-в В.М. с сахарным диабетом, 30 суток после имплантации. Макрофаги сегментоядерные лейкоциты, подвергающиеся аутофагии (одинарные стрелки), и сформировавшаяся аутофагосома (сдвоенные стрелки) у детритных масс на месте разрушенной клетки (стрелки углом). X40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

В цитограммах пациентов с постимплантационными воспалительными осложнениями нередко появлялись эндотелиальные клетки, булавовидно утолщенные на одном конце и истонченные – на другом (Рисунок 43).

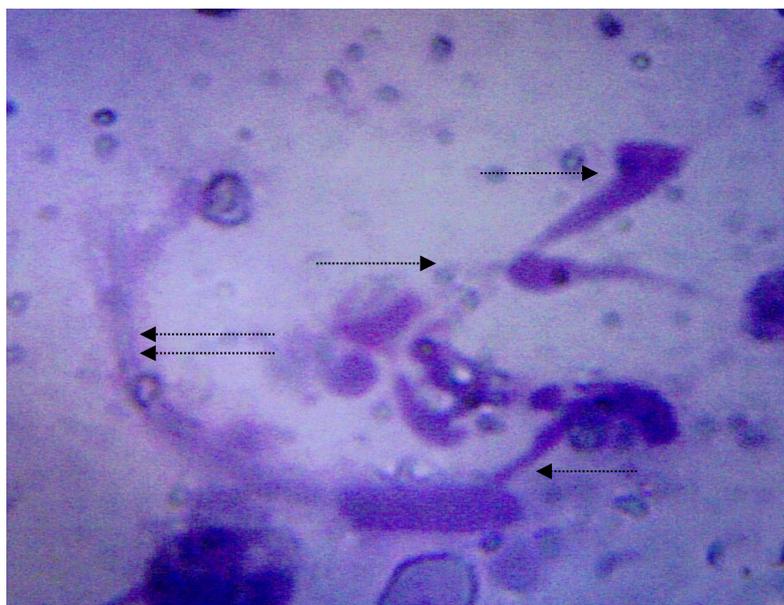


Рисунок 43. Цитограмма пациент Б-н с сахарным диабетом, 30 суток. Многочисленные эндотелиальные клетки (одинарные стрелки), с участком сосудистой стенки (сдвоенные стрелки), свидетельствующие, о развитии в области имплантации грануляционной ткани. Х40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Наращение числа этих клеток было связано образованием в области контакта «десна–имплантат» грануляционной ткани.

3.5.2. Цитоморфометрические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

На рисунке 48 представлен график изменения значений ИД у пациентов с сахарным диабетом после двухэтапной имплантации для наглядности в сопоставлении с пациентами исследуемой группы. Графики демонстрируют стойкий подъем значений ИД на протяжении всех сроков наблюдения (Рисунок 44).

Судя по графикам, представленным на рисунке 47, у пациентов с сахарным диабетом показатели ВДИ, по которым можно судить об интенсивности воспалительно-инfiltrативных процессов в области имплантатов, располагаются достаточно близко к показателям общей группы.

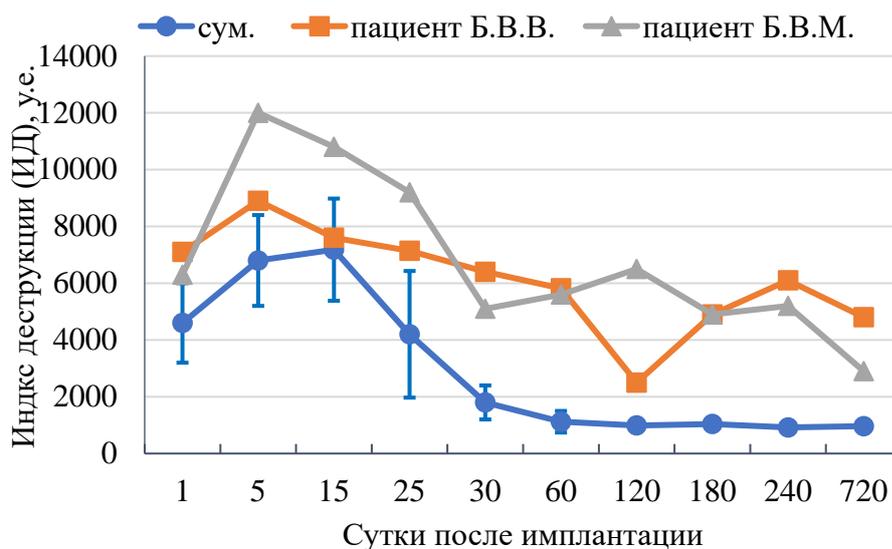


Рисунок 44. Сопоставление динамики ИД (у.е.) у пациентов Б.В.М. и Б.В.В. с сахарным диабетом (после 2-этапной имплантации) и суммарными значениями исследуемой группы после 2-этапной имплантации.

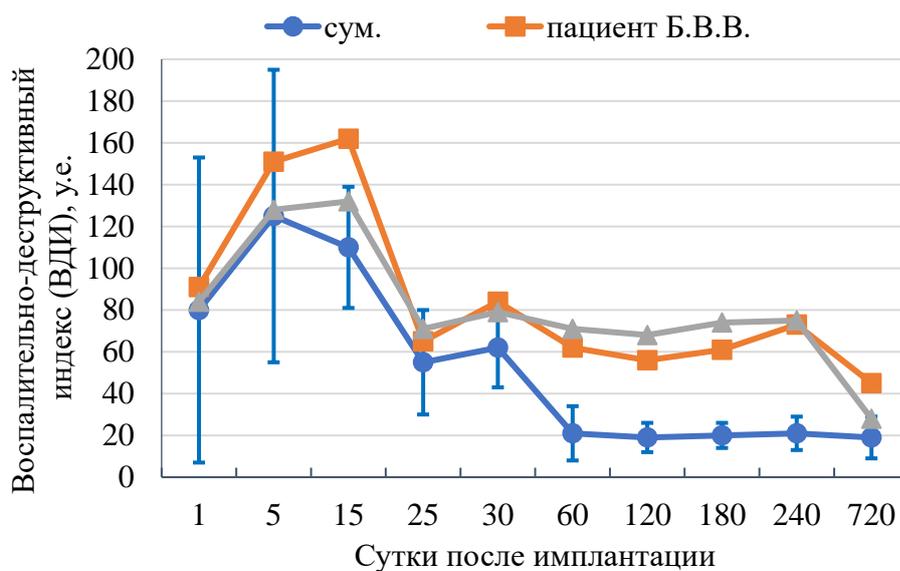


Рисунок 45. Динамика значений ВДИ (усл.ед.) у пациентов Б.В.В. и Б.В.М. с сахарным диабетом и в исследуемой группе с 2-этапной имплантацией.

Лишь в отдаленные сроки отмечается их резкий подъем. Воспалительная реакция (по данным ВДИ) у пациентов с диабетом объясняется низким уровнем реактивности тканевого субстрата, в котором преобладают деструктивные, патологические процессы.

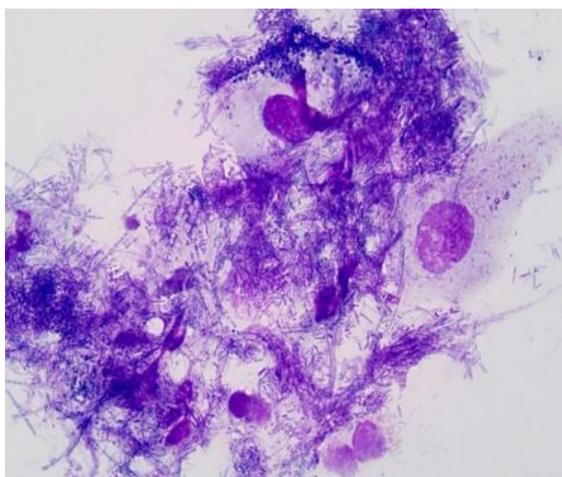
- Данные представленные в этой подглаве представлены в работах: **Рыбалко А.С.**, Орлов С.А. Факторы риска развития воспаления в послеоперационный период имплантации зубов // Патогенез.- 2022. -Т. 20, № 4. - С. 78-84. DOI:[10.25557/2310-0435.2022.04.78-84](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.78-84); Алчинова И.Б., **Рыбалко А.С.** Аномалии ядра в эпителиальных клетках имплантно-десневой борозды // Патогенез. – 2023. - Т. 21, № 2. – С. 70-73. DOI:[10.25557/2310-0435.2023.02.70-73](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2023.02.70-73)

3.6. Микробная колонизация клеточных элементов цитогрaмм

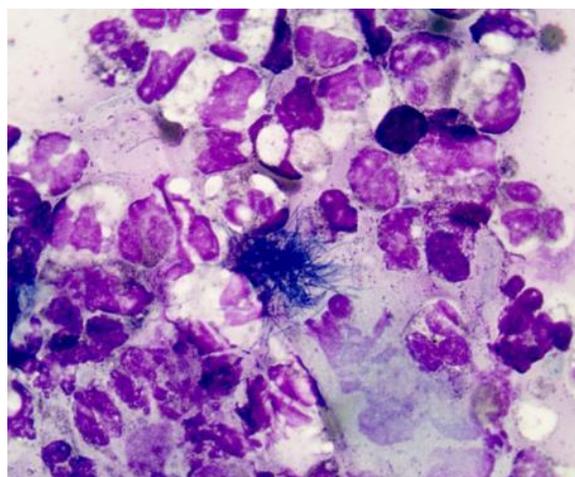
Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на эффективность и продолжительность функционирования дентальных имплантатов, являются микроорганизмы и дериваты их жизнедеятельности, заселяющие поверхность зубов и имплантатов.

В представленном материале наблюдались картины заселения микроорганизмами тканевых структур, прилежащих к имплантатам. Больше того, сочетание морфологических проявлений повреждения клеток и микробной активности было столь постоянным, что не оставалось сомнений в закономерной связи этих явлений.

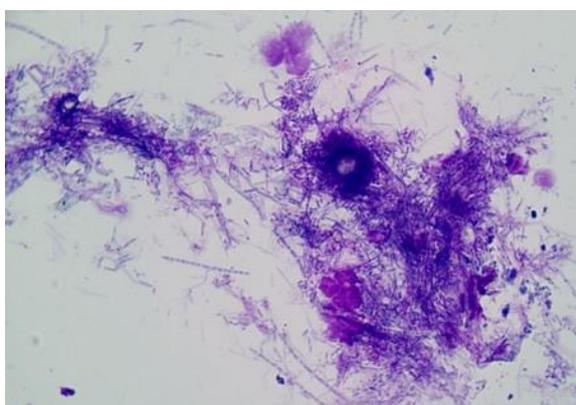
Общим для всех пациентов со злостным курением, течением гепатита С или сахарного диабета было такое часто встречающееся явление, как обильная микробная контаминация микроорганизмами, в том числе бактериальная внутриклеточная колонизация (Рисунок 46).



А



Б



В

Рисунок 46. Цитограмма пациент Б-в В.М. с сахарным диабетом, 2-этапная имплантация. Колонизация цитоплазмы плоскоэпителиальных клеток кокковыми и палочковыми формами бактерий. X40. Окрашено по Романовскому-Гимза.

Появление микроорганизмов в цитоплазме клеток (обычно речь идет об эпителиальных клетках) следует рассматривать как проявление нарушения тканевого гомеостаза в периимплантационной зоне. Микроорганизмы, очевидно, включаются в патогенез постимплантационных осложнений в качестве фактора, нарушающего гомеостаз тканей, прилежащих к дентальным имплантатам.

О том, что микроорганизмы принимают участие в патологических процессах, развивающихся в области имплантатов, свидетельствует часто наблюдаемое сочетание различных по характеру проявлений патологических реакций клеточных элементов, например, «атака» макрофагов на эпителиальную клетку и ее микробное контаминирование (Рисунок 47).

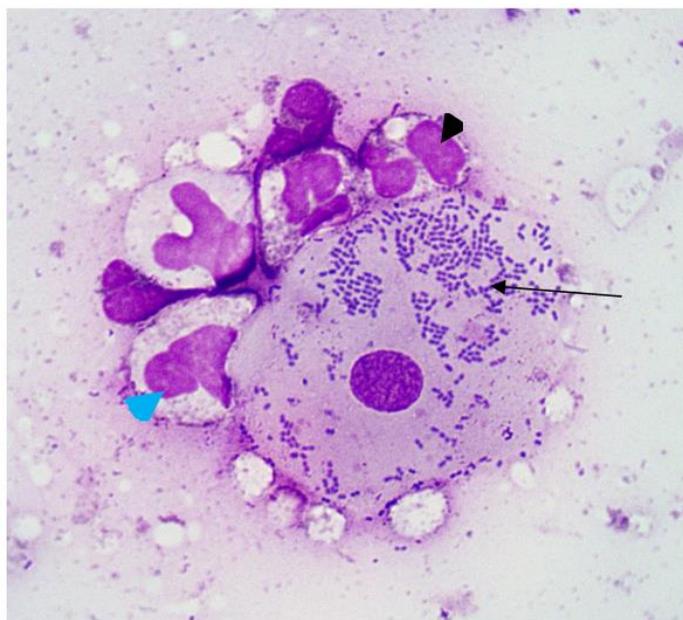


Рисунок 47. Эпителиальная клетка с контаминацией бактериями (черная стрелка) в окружении макрофагов (синий наконечник) и нейтрофилов (черный наконечник).

Наиболее частым типом микроорганизмов, которые обнаруживались при колонизации цитоплазмы клеток, были кокки. При этом клинически колонизация цитоплазмы клеток могла протекать бессимптомно. Изредка заселение цитоплазмы эпителиальных клеток осуществляли палочковидные бактерии, приводящие к патогенезу клеток.

Таким образом, приведенные результаты исследований показали, что микробная колонизация цитоплазмы клеток, легче и чаще визуально определяемая в эпителиальных клетках, является одним из частых следствий воспалительного процесса, развивающегося в тканях периимплантационной зоны и приводящего к нарушению локального гомеостаза. Продемонстрированное выше частое сочетание микробной контаминации с другими проявлениями патологического тканевого гомеостаза говорит о важной роли, которую играют микроорганизмы в патогенезе осложнений дентальной имплантации.

- Данные представленные в этой подглаве представлены в работах: Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С. Морфологическая характеристика клеточных элементов в отпечатках из области контакта дентальных имплантатов с

десной // Патогенез. - 2019. - Т. 17, № 2. - С. 70-75.
DOI:[10.25557/2310-0435.2019.02.70-75](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.02.70-75); **Рыбалко А.С.**,
Орлов С.А. Факторы риска развития воспаления в
послеоперационный период имплантации зубов //
Патогенез.- 2022. -Т. 20, № 4. - С. 78-84. DOI:[10.25557/2310-
0435.2022.04.78-84](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.78-84)

Заключение

Дентальные имплантаты чаще всего изготавливаются из титана и его сплавов. Эффективность их применения оценивается сегодня средним показателем 98%. В связи с этим частота применения дентальных имплантатов на современном этапе развития медицинских технологий характеризуется цифрами 100.000 – 300.000 имплантатов в год [3, 161].

Высокая значимость дентальных имплантов в том числе обусловлена и высокой потребностью в них. Тем не менее, в части случаев существует реальная угроза развития осложнений в виде мукозита и периимплантита. В свете изложенного оценка вероятности возникновения в конкретных клинических условиях осложнений имплантологического лечения представляется актуальной и практически значимой. Поэтому усилия многих исследователей направлены на разработку методов раннего выявления осложнения, их профилактики и лечения.

На сегодняшний день, исходя из данных литературы, ведутся поиски неинвазивного метода ранней диагностики проблем остеоинтеграции имплантата. Используются разные виды рентгенологического исследования, анализ ротовой и импланто-десневой жидкости для получения информации о воспалительном процессе.

Как указывалось, цитоморфометрический метод, основанный на использовании индексов, отражающих процессы деструкции и воспалительные по своей природе реакции воздействия патогенных факторов на околозубные ткани, был разработан в ЦНИИСиЧЛХ для диагностики заболеваний пародонта [162].

В настоящем исследовании впервые этот подход был использован для контроля и оценки угрозы развития постимплантационных осложнений. Метод в силу его неинвазивности и высокой диагностической эффективности рассматривается как одно из перспективных направлений развития средств и методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний, требующих проведения дентальной имплантации [17].

Полученные нами данные позволяют утверждать, что начало воспалительного процесса в периимплантатных тканях проявляется изменением

клеточного состава импланто-десневой борозды. При неосложненном течении послеоперационного периода в цитограммах мазков-отпечатков в нашем исследовании преобладали клетки эпителия 3-го типа. Иногда они образовывали комплексы из нескольких элементов. Появление большого числа обширных эпителиальных комплексов (10 клеток и более) свидетельствует, по нашему мнению, об усилении процесса десквамации, сопутствующего разрыхлению эпителиального пласта. В небольшом количестве обнаруживались также сегментоядерные лейкоциты и моноциты. Нарастание общего количества клеток, в том числе за счет плоскоэпителиальных элементов, часто сопровождалось контаминацией микроорганизмами, локализующимися внутри клеток, либо на их поверхности, имеющих вид мелких базофильно окрашенных гранул, иногда палочек. В цитограммах пациентов с осложнениями после имплантации в мазках-отпечатках наблюдались эпителиальные клетки с вакуолизацией цитоплазмы, деформациями ядра (протрузии, перетяжки) и большое число лейкоцитов.

Предложенный нами метод может быть использован в клинической практике, потому что позволяет на ранних сроках (без клинических и рентгенологических проявлений) выявить воспалительный процесс в периимплантатных тканях и своевременно назначить лечение осложнений.

В рамках настоящего исследования наблюдалось несколько пациентов, у которых имплантологическое лечение было осложнено периимплантитом и, в дальнейшем, удалением имплантата.

На всех сроках наблюдения у них отмечалось значительное повышение ИД и ВДИ в сравнении с нормальным течением в общей группе обследованных. Использование цитоморфометрии дает значительные возможности в ранней диагностике, несмотря на полиэтиологичность факторов, вызывающих осложнения:

а) механические, такие как перегрузка, неадекватный наклон имплантата по отношению к оси жевательных нагрузок [163];

б) развитие воспалительных реакций и резорбции костной ткани, приводящие со временем к нарастанию подвижности имплантата [164].

Можно говорить об образовании порочного круга, поскольку каждое следствие становится причинным фактором. Резорбция костной ткани, прилежащей к имплантату, приводит к увеличению подвижности имплантата, в результате нарастает воспалительная реакция на стрессорное воздействие нагрузок, что, в свою очередь, усиливает воспалительную реакцию, следствием которой служит усиление резорбции костной ткани, увеличивающей подвижность имплантата и т.д. Так создаются условия для развития в области имплантации необратимого хронического патологического процесса, в котором рука об руку идут тканевая деструкция и хронический воспалительный процесс [165].

На каждом этапе имплантологического лечения проведение цитоморфометрического метода на контрольных осмотрах позволит выявить возможные осложнения, независимо от типа патогенного фактора (бактериальная инфекция, перегрузка и др.). Особое внимание обращает на себя группа пациентов с вредной привычкой в виде курения. По данным литературы, курение оказывает разрушающее действие на парадонтальные и периимплантатные ткани, увеличивая срок заживления.

Данные ИД и ВДИ цитоморфометрического исследования, полученные нами у курильщиков, также оказались значимо выше, чем в среднем у пациентов того же возраста без привычки курения. Процесс стабилизации тканей (заживления) был дольше, что подтверждает информативность цитоморфометрической диагностики.

В последние годы тромбоциты стали рассматриваться как важные регуляторы рекрутирования и функциональной активации многих типов лейкоцитов, в том числе нейтрофилов при воспалении. Представления о провоспалительном эффекте тромбоцитов опираются на данные об их неоднозначной гомеостатической роли, которая проявляется в том, что, будучи ключевым фактором тромбообразования, они обычно не реализуют эту функцию при воспалении [166, 167].

Исследования показали, что при воспалении значительная часть сегментоядерных лейкоцитов подвергается аутофагии. Этот механизм играет принципиально важную роль, поскольку обуславливает возможность прекращения

воспалительного процесса и включения механизма регенерации тканевых элементов [168]. В мазках-отпечатках пациентов, имеющих воспалительное осложнение, наблюдались лейкоциты, подвергшиеся аутофагии.

Эти картины отражают гомеостатический механизм, реализующий «стремление» системы к ограничению интенсивности воспалительного процесса или к полному его прекращению. Активное элиминирование нейтрофилов в фазе разрешения воспаления посредством их регулируемой смерти – это важный механизм восстановления и поддержания гомеостаза в системе тканевых реакций на различных этапах воспаления [169].

В представленном исследовании наблюдалось контаминирование клеток, обычно плоскоэпителиальных, микроорганизмами, в подавляющем большинстве случаев кокковой флорой, в единичных наблюдениях – палочковидными формами бактерий. Особенно частые явления контаминации у пациентов с различными нарушениями согласуются с литературными данными. Так, известно, что при заболевании гепатитом С, сахарным диабетом снижается защитная функция иммунитета [170]. Обилие контаминации клеток в мазках-отпечатках, приводящее к их гибели, вызвано нарушением местного иммунитета и процесса нормального заживления периимплантатных тканей у таких пациентов, что отражается в цитоморфометрических индексах ИД и ВДИ.

В свете современного учения о микробиоме эти наблюдения являются свидетельством патогенетически важного механизма, который обуславливает риск развития воспалительного осложнения в области дентальных имплантатов [171]. Не вызывает сомнений, что накопление микробного налета на поверхности зубов и дентальных имплантатов из-за отсутствия навыков соблюдения должной гигиены полости рта является одним из важнейших фактором риска развития осложнений и не только в ближайшие, но, что важно, и в отдаленные сроки после имплантации и фиксации ортопедических конструкций.

Заключая обсуждение полученных в представленной работе данных, необходимо указать на то, что, при анализе морфологических характеристик клеточных элементов в цитограммах было обнаружено большое число проявлений

повреждения и форм гибели клеток. При этом они положительно коррелировали с использованными в исследовании математически смоделированными показателями ИД и ВДИ, а также с клинической картиной, что характеризовало цитоморфометрический метод как высокоэффективный инструмент для установления корреляций между интенсивностью патогенных воздействий на прилежащие к дентальным имплантатам ткани и риском возникновения и развития осложнений дентальной имплантации.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что цитоморфометрический метод, основанный на использовании индекса деструкции ткани и воспалительно-деструктивного индекса, объективно отражает состояние периимплантатных тканей после операции дентальной имплантации для неинвазивной диагностики развития осложнений раннего и позднего постоперационного периода.
2. Впервые установлено среднее цифровое значение цитоморфометрических индексов: индекса деструкции (1000 ± 240 у.е.) и воспалительно-деструктивного индекса (21 ± 7 у.е.) при нормальном течении остеоинтеграции дентальных имплантатов.
3. Цитоморфометрическими наблюдениями в динамике доказана негативная роль курения на ткани периимплантационной области в виде достоверного повышения средних показателей индекса деструкции и воспалительно-деструктивного индекса у курящих пациентов по сравнению с некурящими людьми.
4. Цитоморфометрические индексы отражают выраженность воспалительного процесса в периимплантатных тканях при наличии факторов риска: курения, контаминации патогенной микрофлорой, метаболических нарушений (сахарный диабет) или снижения защитной реакции организма (гепатит С).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДИ – воспалительно-деструктивный индекс

ИД – индекс деструкции костной ткани

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

КЛКТ - конусно-лучевая компьютерная томография

SLA - активированная поверхность денальных имплантатов пескоструйной обработкой и кислотным травлением

ACD (Accidental cells death) – случайная клеточная смерть

CASP8 – каспаза-8, протеолитический фермент, играющий центральную роль в реализации апоптоза

PAMPs – лиганды бактерий, вирусов, грибов

PCD (programmed cells death) – программируемая клеточная смерть

RCD (regulated cells death) – регулируемая клеточная смерть

X-клетки – клетки, находящиеся в поздней стадии апоптоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons // URL: <http://www.aaoms.org/conditions-and-treatments/dental-implants> (дата обращения: 21.04.2020)
2. Юмашев А. В. Мезодиэнцефальная модуляция в комплексе лечения и профилактики воспалительных осложнений у пациентов с ортопедическими конструкциями при дентальной имплантации: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.14 / Юмашев Алексей Валерьевич. – М., 2018. – 322 с.
3. Gupta A., Dhanraj M., Sivagami G. Status of surface treatment in endosseous implant – a literary overview // Indian J Dent Res. – 2010. – Vol. 21. – P. 433-438.
4. Ахмадова М.А., Игнатов А.Ю. Дентальная имплантация с применением навигационного имплантологического шаблона, изготовленного по технологии CAD/CAM // Стоматология. – 2011. – №2. – С. 49-52.
5. Кулаков А.А., Гветадзе Р.Ш., Брайловская Т.В., Харькова А.А., Дзиковицкая Л.С. Современные подходы к применению метода дентальной имплантации при атрофии и дефектах костной ткани челюстей // Стоматология. – 2017. – №1. – С. 43-45.
6. Al-Hamdan K.S. Имплантаты и заболевания пародонта // Новое в стоматологии. – 2014. – №3 (199). – С.97-98.
7. Громова Ю.И. Факторы негативного влияния на гигиену полости рта у лиц с дентальными имплантатами: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Громова Юлия Ивановна – М., 2012. – 109 с.
8. Суднев, И.Ю., Михайлов И. В., Гольдштейн Е. В. Зубная имплантация. Новый уровень протезирования / – СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2007. – 64 с.
9. Gaviria L., Salcido J.P., Guda T., Ong J.L. Current trends in dental implants // J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. – 2014. – Vol.40, №2. – P. 50-60.
10. Kitamura E., Stegaroiu R., Nomura S., Miyakava O. Biomechanical aspects of marginal bone resorption around osseointegrated implants: considerations based on a three-dimensional finite element analysis // Clin. Oral. Impl. – 2004. – № 15. – P.401-412.

11. Brunski John B. Biomechanical factors affecting the bone-dental implant interface // *Clinical Materials*. 1992. - Vol. 10, Iss 3. - P. 153-201.
12. Вагнер В.Д., Мартиросян А.М., Баштовой А.А. Причины временной нетрудоспособности при стоматологических заболеваниях // *Стоматология*. – 2016. – № 95(6-2). – С. 118-119.
13. Воложин А.И. Программа осуществления воспалительного процесса и его дизрегуляции // *Дизрегуляционная патология*. – 2002. – № 20. – С.407-419.
14. Перова, М.Д. Способ лечения перимплантита / М.Д. Перова, Г.В. Панченко // Патент на изобретение № 2144329. Зарегистрирован в Гос. реестре изобр. РФ. 20.01.2000 г. Приоритет от 6.01.98.
15. Романенко, Н.В. Профилактика инфекционных осложнений внутрикостной имплантации с применением новых лекарственных форм хлоргексидина: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Романенко Н.В. – М., 1999. – 24 с.
16. Тазин И.Д., Байдина Т.Ф., Итин В.И., Гюнтер В.Э. Эндооссальная имплантация в клинике дентальной имплантологии г. Томска // *Казанский вестник стоматологии*. – 1996. – № 2. – С. 136.
17. Flanagan D. Apical (retrograde) peri-implantitis: a case report of an active lesion // *J Oral Implantol*. – 2002. – Vol. 28(2). – P.92-96.
18. Roos-Jansaker A.M., Renvert S., Egelberg J. Treatment of peri-implant infections: a literature review. // *J. Clin. Periodontol*. – 2003. – Vol. 30(6). – P.467-485.
19. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность / К.А. Лебедев, К.А. Понякина. – М., 2003. – 443 с.
20. Ranney, R.R. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. // *J. of Periodontal Research*. –1991. – Vol.26. – №3. – P. 243-254.
21. Базян, А.С. Взаимодействие медиаторных и модуляторных систем головного мозга, и их возможная роль в формировании психофизиологических и психопатологических состояний // *Успехи физиологических наук*. – 2001, Т. 32. – № 3. – С. 3-22.

22. Барабанова Л.В., Цепов Л.М., Мешкова Р.Я. Иммунокорректирующая терапия при воспалительных заболеваниях пародонта // Вестник Смоленской медицинской академии. — 2000. - № 3. – С. 36-40.
23. Лепилин А.В., Райгородский Ю.М., Григорьева Д.А., Ерокина Н.Л., Обоснование применения физиотерапии после операции дентальной имплантации // Пародонтология. – 2010. – №2. – С.62-64.
24. Кузнецова Е.А. Сравнительная оценка результатов комплексного лечения больных периимплантатным мукозитом и дентальным периимплантитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Кузнецова Елена Александровна. – Самара, 2012. – 156 с.
25. Kinane D., Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology // J Clin Periodontol. – 2008. – Vol. 35, № 8. – P.333-337.
26. Бережной В.П., Гильмияров Э.М., Гильмиярова И.Е., Болнкин В.П. Возможность неинвазивной оценки состояния органов полости рта по данным биохимических исследований // Материалы Первого Губернского съезда врачей. – Самара. - 2001. – С. 137-138.
27. Гильмиярова, Ф.Н. Междисциплинарные аспекты стоматологии: дентальные периимплантиты: монография / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, В.П. Глустенко и др. – Самара, 2005. – 262 с.
28. Nomura T., Ishii A., Shimizu H., Taguchi N., Yoshie H., Kusakari H., Hara K. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-1 and -8 and collagenase activity levels in peri-implant crevicular fluid after implantation // Clin. Oral. Implants. Res. – 2000. – Vol. 11. – № 5. – P. 430-440.
29. Шинкаренко Т.В., Румянцев В.А., Егорова Е.Н., Елисеева Т.И. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях пародонта // Стоматология. – 2013. - 92(2). – С. 77-80.
30. Гильмияров Э. М. Стоматологический и соматический статус организма в показателях метаболизма ротовой жидкости: автореф. дис. . докт. мед. наук: 14.00.21 / Гильмияров Эдуард Максимович. – Самара, 2002. – 48 с.

31. Гизей Е.В., Акопова В.А., Гуленко О. В., Корочанская С.П. Показатели гомеостаза ротовой жидкости как критерий эффективности ортопедического лечения вторичной адентии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - № 6 (141). – С. 68–73.
32. Григорьян А.С., Антипова З.П., Грудянов А.И., Фролова О.А. Метод цитоморфометрической оценки тканей пародонта. Новая медицинская технология / М.: ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ Росмедтехнологий», 2008. – 16 с.
33. Грудянов А.И., Григорьян А.С., Фролова О.А. Диагностика в пародонтологии / М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 104 с.
34. Фролова О.А. Новые подходы к диагностике заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.21 / Фролова Ольга Александровна – М., 2006. – 355 с.
35. Brånemark P. I. et al. Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies //Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery. – 1969. – Т. 3. – №. 2. – С. 81-100.
36. Moraschini V., Poubel L. A. da C., Ferreira V. F., Barboza, E. dos S. P. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2015. - 44(3). – P. 377–388.
37. French D, Ofec R, Levin L. Long term clinical performance of 10 871 dental implants with up to 22 years of follow-up: A cohort study in 4247 patients // Clin Implant Dent Relat Res. – 2021.- Vol. 23. – P. 289–297.
38. Davarpanah M, Martinez H, Etienne D, Zabalegui I, Mattout P, Chiche F, et al. A prospective multicenter evaluation of 1583 3i implants: 1- to 5-year data // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2002. – Vol. 17. – P. 820–8.
39. Тунева Н.А. Богачева Н.В., Тунева Ю.О. Проблемы дентальной имплантации // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №. 2 (62). – С. 86-93.
40. Goodacre C.J., Bernal G., Rungcharassaeng K., Kan J.Y. Clinical complications with implants and implant prostheses // J Prosthet Dent. 2003. – 90. – P. 121-32.
41. Misch C. E. Dental implant prosthetics. St. Louis // Mosby Inc. – 2005. – Vol. 211.

– P. 223.

42. Плюхин Д.В., Асташина Н.Б., Соснин Д.Ю., Мудрова О.А. Экспериментальная модель периимплантита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63. – №. 2. – С. 153-158.
43. Седых П.Н., Маммаев Т.З., Александрова М.А. Периимплантит: причины возникновения и методы хирургического лечения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т.8. - №87.- С. 292-293.
44. Блинова А.В., Рюмшин Р.А., Румянцев В.А. Периимплантит – основное осложнение дентальной имплантации (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17. – №. 1. – С. 13-18.
45. Султанов А.А., Первов Ю.Ю., Яценко А.К., Султанова М.А., Никитин С.Г. Структурные особенности мягких тканей, окружающих имплантат, и факторы, влияющие на развитие воспаления в периимплантационном пространстве // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – №. 2. – С. 11-16.
46. Параскевич, В.Л. Дентальная имплантология: основы теории и практики. – 2-е изд. / – М.: МИА, 2006. – 400 с.
47. Перова М.Д. Приоритеты и перспективы дентальной имплантологии // Новое в стоматологии. – 2001. – №3. – С.4-21.
48. El Chaar E.S., Jalbout Z.N. Regeneration of an osseous peri-implantitis lesion // Periodontal Clin Investig. – 2002. Vol.24, № 1. – P.5-10.
49. Гараев З.И., Джавадов Р.А., Насибов Х.Б. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации // Современная стоматология. – 2014. – №2. – С. 74–76.
50. Соловьева А.М. Периимплантит: этапы достижения консенсуса в диагностике и лечении // Клиническая стоматология. – 2011. – №. 1. – С. 50-52.
51. Kilian M., Chapple I.L., Hannig M., Marsh P.D., Meuric V., Pedersen A.M., Tonetti M.S., Wade W.G., Zaura E. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals // Br Dent J. – 2016. – Vol. 221, № 10. – P. 657-666.
52. Pokrowiecki R., Mielczarek A., Zaręba T., Tyski S. Oral microbiome and peri-implant diseases – where are we now? // Ther Clin Risk Manag. - 2017. – 13. – P. 1529–

1542.

53. Keenan J.R., Veitz-Keenan A. The impact of smoking on failure rates, postoperative infection and marginal bone loss of dental implants // *Evid Based Dent.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 4-5.
54. Preethanath R.S., AlNahas N.W., Bin Huraib S.M., Al-Balbeesi H.O., Almalik N.K., Dalati M.H.N., Divakar D.D. Microbiome of dental implants and its clinical aspect // *Microb Pathog.* – 2017. – 106. P. 20-24.
55. Si J, Lee C, Ko G. Oral Microbiota: Microbial Biomarkers of Metabolic Syndrome Independent of Host Genetic Factors // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2017. – 7. – P. 516.
56. Davies J.E. In vitro modeling of the bone/implant interface // *Anat Rec.* – 1996. - 245(2) – P. 426-445.
57. Misch C.E., Perel M.L., Wang H.L., Sammartino G., Galindo-Moreno P., Trisi P., Steigmann M., Rebaudi A., Palti A, Pikos M.A., Schwartz-Arad D., Choukroun J., Gutierrez-Perez J.L., Marenzi G., Valavanis D.K. Implant success, survival, and failure – the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference // *Implant Dent.* – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 5-15.
58. Abrahamsson I., Berglundh T., Wennström J., Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog // *Clin Oral Implants Res.* – 1996. – Vol. 7, № 3. – P. 212-9.
59. Schwarz F., Herten M., Sager M., Wieland M., Dard M., Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue attachment at chemically modified and conventional SLA titanium implants. A pilot study in dogs // *Clin Oral Investig.* – 2007. - 11(3). – P. 245-55.
60. Chaturvedi T.P., Upadhyay S.N. An overview of orthodontic material degradation in oral cavity // *Indian J Dent Res.* - 2010. – Vol. 21, № 2. - P. 275-84.
61. Lugowski S.J., Smith D.C., McHugh A.D., Van Loon J.C. Release of metal ions from dental implant materials in vivo: determination of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue // *J Biomed Mater Res.* – 1991. – Vol. 25, № 12. P.1443-58.
62. Reclaru L., Meyer J.M. Study of corrosion between a titanium implant and dental Alloys // *J Dent.* – 1994. – 22. – P. 159-68.

63. Reed G.J., Willman W. Galvanism in the oral cavity // J Am Dental Assoc. – 1940. – Vol. 27. – P. 1471.
64. Taher N.M., Al Jabab A.S. Galvanic corrosion behavior of implant suprastructure dental alloys // Dent Mater. – 2003. – Vol. 19. – P. 54-9.
65. Zardiackas LD, Kraay MJ, Freese HL, editors. Titanium, niobium, iroconium, and tantalum for medical and surgical applications (STP 1471) // West Conshohocken (PA) – ASTM International. – 2006. - P. 202-14.
66. Василевский С.А. Профилактика патологических окклюзионных взаимоотношений зубных рядов у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.14 / Василевский Сергей Александрович. – Смоленск, 2011. – 85 с.
67. Kozlovsky A., Tal H., Laufer B.Z., Leshem R., Rohrer M.D., Weinreb M., Artzi Z. Impact of implant overloading on the peri-implant bone in inflamed and non-inflamed peri-implant mucosa // Clin Oral Implants Res. – 2007. – Vol. 18, № 5. – P. 601-10.
68. Wu X., Al-Abedalla K., Rastikerdar E., Abi Nader S., Daniel N.G., Nicolau B., Tamimi F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure a cohort study // Journal of Dental Research. - Vol. 93, № 11. – P. 1054-1061.
69. Vootla N. R., Reddy K. V. Osseointegration–Key factors affecting its success-an overview //IOSR J Dent Med Sci. – 2017. – Vol. 16. – №. 04. – С. 62-8.
70. Park H.S., Jeong S.H., Kwon O.W. Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage // Am J Orthod Dentofacial Orthop. – 2006. – Vol. 130, № 1. – P. 18-25.
71. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues // Immunity. – 2014. - Vol. 41, Iss. 5. P. 694-707.
72. Григорьян А.С. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань [теоретические аспекты]. / А.С. Григорьян, А.К. Топоркова – М.: Техносфера, 2007. – 128 с.
73. Zhou A, Yu H, Liu J, Zheng J, Jia Y, Wu B and Xiang L. Role of Hippo-YAP Signaling in Osseointegration by Regulating Osteogenesis, Angiogenesis, and Osteoimmunology // Front. Cell Dev. Biol. – 2020. – Vol. 8. – P. 780.

74. Rezania A., Healy K. E. Biomimetic peptide surfaces that regulate adhesion, spreading, cytoskeletal organization, and mineralization of the matrix deposited by osteoblast-like cells // *Biotechnol. Prog.* – 1999. – 15. – P. 1-32.
75. Schliephake H., Scharnweber D., Dard M., Rössler S., Sewing A., Meyer J., Hoogestraat D. Effect of RGD peptide coating of titanium implants on periimplant bone formation in the alveolar crest. An experimental pilot study in dogs // *Clin. Oral Implants Res.* – 2002. – Vol. 13, Iss. 3. - P. 312–319.
76. Ruch J.V. Odontoblast commitment and differentiation // *Biochem Cell Biol.* – 1998. – Vol. 76, Iss. 6. - P. 923-938.
77. Chaturvedi T.P., Upadhyay S.N. An overview of orthodontic material degradation in oral cavity // *Indian J Dent Res.* - 2010. – 21(2). - P. 275-84.
78. Lugowski S.J., Smith D.C., McHugh A.D., Van Loon J.C. Release of metal ions from dental implant materials in vivo – Determinations of Al, Co, Cr, Mo, Ni, V, and Ti in organ tissue // *J Biomed Mater Res.* – 1991. – Vol.25, Iss.12. – P. 1443-58.
79. Omar O., Lennerås M., Svensson S., Suska F., Emanuelsson L., Hall J., Nannmark U., Thomsen P. Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration // *J Mater Sci Mater Med.* - 2010. – Vol. 21. – P. 969-80.
80. Duncan M.R., Berman B. Differential regulation of collagen, glycos-aminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin-1 alpha and beta and tumor necrosis factor-alpha and beta // *J Clin Invest.* – 1989. – 83(2). – P. 629-636.
81. Györgyey Á., Ungvári K., Kecskeméti G., Kopniczky J., Hopp B., Oszkó A., Pelsöczy I., Rakonczay Z., Nagy K., Turzó K. Attachment and proliferation of human osteoblast-like cells (MG-63) on laser-ablated titanium implant material // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2013. – Vol. 33, Iss. 7. – P. 4251-9.
82. Tuan R.S. Role of adult stem/progenitor cells in osseointegration and implant loosening // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2011. – 26 Suppl. – 50-62. – P. 63-9.
83. Viña JA, El-Alami M, Gambini J, Borrás C, Viña J, Peñarrocha MA. Application of mesenchymal stem cells in bone regenerative procedures in oral implantology. A

literature review // *J Clin Exp Dent.* – 2014. – Vol.6, Iss. 1. – e60 – 5.

84. Colnot C., Romero D.M., Huang S., Rahman J., Currey J.A., Nanci A., Brunski J.B., Helms J.A. Molecular analysis of healing at a bone-implant interface // *J Dent Res.* – 2007. – Vol. 86, Iss. 9. – P. 862-7.

85. Bornstein M.M., Valderrama P., Jones A.A., Wilson T.G., Seibl R., Cochran D.L. Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces – a histomorphometric study in canine mandibles // *Clin Oral Implants Res.* – 2008. – Vol. 19, Iss. 3. – P. 233-41.

86. Cooper L.F., Masuda T., Whitson S.W., Yliheikkilä P., Felton D.A. Formation of mineralizing osteoblast cultures on machined, titanium oxide grit-blasted, and plasma-sprayed titanium surfaces // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1999. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 37-47.

87. Лысенко Л.Н. Остеоинтеграция: молекулярные, клеточные механизмы // *Клиническая имплантология и стоматология.* – 1997. – №1. – С. 48-59.

88. Buser D., Schenk R.K., Steinemann S., Fiorellini J.P., Fox C.H., Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs / *J Biomed Mater Res.* – 1991. - Vol. 25, Iss. 7. - P. 889-902.

89. Milleret V., Lienemann P.S., Gasser A., Bauer S., Ehrbar M., Wennerberg A. Rational design and in vitro characterization of novel dental implant and abutment surfaces for balancing clinical and biological needs // *Clinical implant dentistry and related research.* – 2019. – Vol. 21. – P. 15-24.

90. Soto-Peñaloza D., Martín-de-Llano J.J., Carda-Batalla C., Peñarrocha-Diago M., Peñarrocha-Oltra D. Basic bone biology healing during osseointegration of titanium dental implants // *Atlas of immediate dental implant loading.* – 2019. – P. 17-28.

91. Berglundh T., Abrahamsson I., Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. A model study in the dog // *Clin. Or. Impl. Res.* – 2003. – Vol. 14, Is. 3. – P. 251–262.

92. Hyo-Sang Park, Seong-Hwa Jeong, Oh-Won Kwon. Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* July. – 2006. – Vol. 130, Iss.1. – P. 18-25.

93. Duyck J., Vandamme K. The effect of loading on peri-implant bone – a critical review of the literature // *Oral Rehabil.* – 2014. – 41(10). – P. 783-94.
94. Szmukler-Moncler S., Piattelli A., Favero G.A., Dubruille J.H. H. Considerations preliminary to the application of early and immediate loading protocols in dental implantology // *Clin Oral Implants.* – 2000. - Res 11 – 1. - P. 12-25.
95. Григорьян А.С., Кулаков А.А. Анализ гистоморфологических характеристик тканевого материала, полученного при хирургическом удалении зубных имплантатов // *Стоматология.* – 1997. – Т 76. – №6. – С. 112-120.
96. Дудко А.С., Параскевич В.Л., Швед И.А., Дудко А.С. Динамика биосовместимости внутрикостных имплантатов // *Новое в стоматологии.* – 2000. – №8. – С. 16-24.
97. Chappard D., Aguado E., Huré G., Grizon F., Basle M.F. The early remodeling phases around titanium implants – a histomorphometric assesment of bone quality in a 3- and 6-month study in sheep» // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 1999. - Vol.14. – P. 189-196.
98. Keller J.C., Young F.A. Histomorphometric analysis of bone ingrowth into porous-coated dental implants // *ASTM International.* - 1987. – 219 p.
99. Mathieu V., Vayron R., Richard G., Lambert G., Naili S., Meningaud J.P., Haiat G. Biomechanical determinants of the stability of dental implants – influence of the bone-implant interface properties // *J Biomech.* - 2014 – Vol. 47, Iss. 1. – P. 3-13.
100. Tomasi C., Tessarolo F., Caola I., Wennström J., Nollo G., Berglundh T. Morphogenesis of peri-implant mucosa revisited – an experimental study in humans // *Clin Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, Iss. 9. – P. 997 - 1003.
101. Berglundh T., Lindhe J., Ericsson I., Marinello C.P., Liljenberg B., Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth // *Clin Oral Implants Res.* – 1991. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 81–90.
102. Gould T.R.L., Westbury I., Brunette D.M. Ultra-structural study of the at-tachment of human gingiva to titanium in vivo // *J. Prosthet Dent.* – 1984. – 52. – P. 418-20.
103. Romanos G., Schroter-Kermani C., Weingart D., Strub J. Healthy human periodontal versus peri-implant gingival tissues – An immunohistochemical differentiation of

- the extracelullar matrix // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 1995. – 10. – P. 750–8.
104. Bothe R.T., Beaton K.E., Davenport H.A. Reaction of bone to multiple metallic implants // *Surg Gynecol Obstet.* - 1940. – 71. – P. 592–602.
105. Silva E., Félix S., Rodriguez-Archilla A., Oliveira P., Martins dos Santos J. Revisiting peri-implant soft tissue – histopathological study of the peri-implant soft tissue // *Int J Clin Exp Pathol.*, 2014. – Vol. 7, Iss. 2. – P. 611–618.
106. Klineberg I., Kingston D., Murray G. The bases for using a particular occlusal design in tooth and implant-borne reconstructions and complete dentures // *Clinical Oral Implants Research.* – 2007. – Vol.18, Iss.3. – P. 151-167.
107. Иванов П. В., Макарова, Н. И., Грызункова, Ю. Е., Пateeва, Ю. Н., Семелева, Ж. А. Имплантация у лиц с сопутствующей патологией // *Международный студенческий научный вестник.* – 2018. – №. 5. – С. 17 -17.
108. Snider T.N., Cottrell D., Batal H. Summary of current consensus on the effect of smoking on implant therapy // *J Mass Dent Soc Winter.* – 2011. -Vol. 59, № 4. – P.20-2.
109. Heitz-Mayfield L., Huynh-Ba G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2009. – 24. – P.39-68.
110. Ян Бовэнь. Прогностическое значение морфологических изменений в периимплантантных тканях при гипергликемии различной этиологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14/ Ян Бовэнь. – Москва, 2020. – 85с.
111. Ян Бовэнь, Чикунов С.О., Ли Цзяци. Особенности морфологических изменений в переимплантантных тканях при гипергликемии различной этиологии // *Клиническая стоматология.* – 2019. – № 3(91) – С. 56-58.
112. Корой П.В., Ягода А.В., Зафирова В.Б. Микроциркуляторные нарушения и хроническая вирусная патология печени // *Экспер. клин. гастроэнтерол.* – 2007. – Прил. №1. – С. 177-178.
113. Гильманова, Н.С. Адаптация к полным съёмным протезам лиц среднего возраста в зависимости от их психоэмоционального статуса: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.21, 19.00.04 / Гильманова Наталия Сергеевна – М., 2007. – 25 с
114. Branemark P. I. Tissue-Integrated Prostheses // *Osseointegration in clinical dentistry.* – 1985. – P. 11-344.

115. Миргазизов А.М. Критерии эффективности в дентальной имплантологии // Российский стоматологический журнал. – 2000.– №2. – С.4-7.
116. Spiekermann, H. *Implantology* / H. Spiekermann et al. // New York, 1995. – P. 317-352.
117. Кулаков, А.А. Зубная имплантация / А.А. Кулаков, Ф.Ф. Лосев, Р.Ш. Гветадзе – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 152 с.
118. Кулаков А. А., Матвеева А. И., Сакварелидзе А. П. Послеоперационные осложнения при зубной имплантации //Стоматология: III съезд стом. (общероссийский) ассоц. – 1996. – С. 9-13.
119. Робустова, Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2003. – 560 с.
120. Гараев З. И., Джавадов Р. А., Насирова Х. Б. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации // Современная стоматология. – 2014. – № 2 (59). – С. 74-76.
121. Зекий А.О. Анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки адаптации к дентальным имплантатам // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – №. 4 (56). – С. 63-66.
122. Глустенко, Е.С. Клинико-метаболические критерии дентального периимплантита: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Глустенко Е.С. – Самара, 2004. – 132 с.
123. Глустенко, В.П. Дентальные периимплантиты (диагностика, клиника, лечение, реабилитация): автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.21 / Глустенко В.П. – Самара, 2004. – 38 с.
124. Головина Е. С., Кузнецова Е. А., Глустенко В. П., Садыков М. И., Глустенко, В. С. Клинико-рентгенологическая диагностика периимплантатного мукозита и дентального периимплантита хронического течения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16. – №. 6-1. – С. 330-335
125. Дробышев А. Ю., Дронов М. В. Оценка стабильности и остеоинтеграции дентальных имплантатов с применением резонансно-частотного метода //Институт

стоматологии. – 2007. – №. 3. – С. 64-65.

126. Рыбалко А.С., Григорьян А.С., Орлов А.А. Цитоморфометрическая характеристика отпечатков из области контакта десны и дентального имплантата при одноэтапной имплантации // Патогенез. – 2017. – Т. 15. – №. 2. – С. 77-82.

127. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: учебное пособие для слушателей системы последиplomного образования / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 237 с.

128. Porter J.A., Fraunhofer J.A. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations // Gen Dent. – 2005. – Vol. 53, Iss. 6. – P. 423-32.

129. Branemark R. A biomechanical study of osseointegration (dissertation) //Goteborg, Sweden: Goteborg University. – 1996.

130. Раад Зиад Кассем Дентальная имплантация в нестандартных клинических ситуациях: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.21 / Раад Зиад Кассем – СПб, 2009. - 37 с.

131. Арутюнов С.Д., Панин А.М., Антоник М.М., Юн Т.Е., Адамян Р.А., Широков И.Ю. Особенности формирования окклюзии искусственных зубных рядов, опирающихся на дентальные имплантаты // Стоматология. - 2012. -№1(91). - С.54-58.

132. Danza M., Palmieri A., Farinella F., Brunelli G., Carinci F., Girardi A., Spinelli G. Three dimensional finite element analysis to detect stress distribution in spiral implants and surrounding bone // Dent Res J (Isfahan). – 2009. – Vol. 6, Iss. 2. - P.59-64.

133. Кулаков А. А., Григорьян А. С., Филонов М. Р., Штанский Д. В., Топоркова А. К Влияние различных по химическому составу покрытий интраоссальных титановых имплантатов на их интеграцию в кость //Росс. вестн. дент. имплантол. – 2007. – Т. 15. – С. 16.

134. Топоркова А.К. Влияние наноструктурированных многофункциональных биосовместимых нерезорбируемых покрытий интраоссальных имплантатов на процесс их интеграции в кость (экспериментально-морфологическое исследование): диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.21 / Топоркова Анастасия Константиновна. – М., 2009. – 26 с.

135. Jamshidinia M., Wang L., Tong W., Kovacevic R. The bio-compatible dental implant designed by using non-stochastic porosity produced by Electron Beam Melting (EBM) // *Journal of Materials Processing Technology*. 2014. – Vol. 214, Iss. 8. – P. 1728-1739.
136. Avila G., Misch K., Galindo-Moreno P., Wang H.L. Implant surface treatment using biomimetic agents // *Implant Dent.* – 2009. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 17-26.
137. Мальгинов Н.Н. Повышение эффективности остеоинтеграции титановых дентальных имплантатов путем оптимизации их формы, структуры поверхности и применения клеточных технологий в эксперименте: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.14 / Мальгинов Николай Николаевич. – М., 2011. – 125 с.
138. Egusa H., Sonoyama W., Nishimura M., Atsuta I., Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part II: Clinical applications // *Journal of Prosthodontic Research*. – 2012. - Vol. 56, Iss. 4. – P. 229-248.
139. Reed G.J., Willman W. Galvanism in the oral cavity // *J Am Dental Assoc.* – 1940. – 27. – P. 1471.
140. Daugaard H., Elmengaard B., Bechtold J.E., Jensen T., Soballe K. The effect on bone growth enhancement of implant coatings with hydroxyapatite and collagen deposited electrochemically and by plasma spray // *J Biomed Mater Res A*. – 2010. – Vol. 92, Iss. 3. - P. 913–921
141. Kutay U., Stournaras C. Nuclear dynamics and cytoskeleton signaling // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582, Iss. 14. – P. 1935-6.
142. Naujokat H., Kunzendorf B., Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus a systematic review // *Int J Implant Dent.* – 2016. - 2(1). – P. 5.
143. Lutolf M.P., Hubbell J.A. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering // *Nat Biotechnol.* – 2005. – 23. – P. 47-55.
144. Походенько-Чудакова И.О., Карсюк Ю.В. Прогнозирование осложнений дентальной имплантации по физическим показателям биологических сред организма человека на современном этапе // *Вятский медицинский вестник.* – 2018. - № 1(57). - 76-82.

145. Räisänen L., Könönen M., Juhanoja J., Varpavaara P., Hautaniemi J., Kivilahti J., Hormia M. Expression of the cell adhesion complexes in epithelial cells seeded on the biomaterial surfaces // *J Biomed Mater Res.* – 2000. – Vol. 49, Iss. 1. – P. 79-87.
146. Dhir S., Mahesh L, Kurtsman M.G., Vandana K.L. Peri-implant and Periodontal Tissues: A Review of Differences and Similarities // *Compend Contin Educ Dent.* – 2013. – Vol. 34, Iss. 7. – P. 69-75.
147. Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С. Влияние курения на состояние тканей, прилежащих к дентальным имплантатам, по данным цитоморфометрического исследования // *Стоматология.* - 2019. - №1.- С. 21-24.
148. Григорьян А.С., Орлов А.А., Рыбалко А.С. Морфологическая характеристика клеточных элементов в отпечатках из области контакта дентальных имплантатов с десной // *Патогенез.* - 2019. – Т. 17, №2. – С. 70-75.
149. Протокол имплантации SAFE, 2016. URL: https://www.zubi-implanti.ru/article/read/protocol_implantacii_safe.html (дата обращения 15 августа 2021).
150. Sekiguchi R., Yamada K.M. Basement Membranes in Development and Disease. - *Curr Top Dev Biol.* – 2018. – Vol. 130. – P. 143-191.
151. Nanci A. and Bosshardt D.D. (2006), Structure of periodontal tissues in health and disease // *Periodontology* 2000. – 2006. – Vol. 40. -P. 11-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x>
152. Jones H.R., Robb C.T., Perretti M., Rossi A.G. The role of neutrophils in inflammation resolution // *Semin Immunol.* – 2016. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 137-45.
153. Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А., Ингель Ф.И. Микроядерный тест на клетках буккального эпителия и культуре крови человека: сравнение эффективности // *Гигиена и санитария.* – 2018. – Т. 97, № 12. - С. 1244-1248
154. Kasat V, Ladda R. Smoking and dentalimplants // *J Int Soc Prevent Communit Dent.* – 2012. – Vol. 2. – P. 38-41. doi: [10.4103/2231-0762.109358](https://doi.org/10.4103/2231-0762.109358)
155. Snyder, H. B., Caughman, G., Lewis, J., Billman, M. A., & Schuster, G. Nicotine modulation of in vitro human gingival fibroblast β 1 integrin expression // *Journal of Periodontology.* – 2002. – Vol. 73, № 5. – P. 505–510.

156. Heitz-Mayfield L. J. A., Salvi G. E. Peri-implant mucositis // *Journal of Clinical Periodontology*. - 2018. – Vol.45, Iss. S20. – P. S237–S245.
157. Sonis ST. Pathobiology of mucositis // *Semin Oncol Nurs*. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 11-5.
158. Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pisteovou-Gompaki K, Papanikolaou A. Oral Mucositis: understanding the pathology and management // *Hippokratia*. – 2012. – Vol.16, № 3. – P. 215-6.
159. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota // *Clin Oral Implants Res*. – 2013. – Vol. 25. - P.82–90. <https://doi.org/10.1111/clr.12160>.
160. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review // *Head & Face Med*. – 2014. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 1-13
161. Zhuang LF, Watt RM, Mattheos N, Si MS, Lai HC, Lang NP. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues // *Clin Oral Implants Res*. – 2016. – Vol. 27, №1. – P.13-21.
162. Григорьян А.С. и др. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение: рук. для врачей - М. : Мед. информ. агентство (МИА), 2004 (ФГУИПП Курск). - 287 с.
163. Soliman T.A., Tamam R.A., Yousief S.A., El-Anwar M.I. Assessment of stress distribution around implant fixture with three different crown materials // *Tanta Dental Journal*. – 2015. - Vol. 12, Iss. 4. – P. 249-258.
164. Prashanti E., Sajjan S., Reddy J.M. Failures in implants // *Indian J Dent Res*. – 2011. – Vol. 22, Iss. 3. P. 446-53.
165. Persson C., Uller L. Resolution of leucocyte-mediated mucosal diseases. A novel in vivo paradigm for drug development // *Br J Pharmacol*. – 2012. – Vol.165, № 7. – P. 2100-9.
166. Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A., Cifuni S.M., Mauler M., Cicko S., Bader M., Idzko M., Bode C., Wagner D.D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice // *Blood*.

– 2013. – Vol. 121, Iss. 6. - P. 1008-15.

167. Pitchford S., Pan D., Welch H.C. Platelets in neutrophil recruitment to sites of inflammation // *Curr Opin Hematol.* - 2017. – Vol.24, № 1. – P. 23–31.

168. Hsieh S.C., Huang M.H., Tsai C.Y., Tsai Y.Y., Tsai S.T., Sun K.H., Yu H.S., Han S.H., Yu C.L. The expression of genes modulating programmed cell death in normal human polymorphonuclear neutrophils // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997. – Vol. 233, Iss. 3. -P. 700-6.

169. Hurley J. V. In *Acute Inflammation* (JV Hurley, Ed.) //Chapter. – 1983. – Vol. 11. – P. 109-117.

170. Шевкунова Н.А. Влияние ортопедического лечения на иммунитет полости рта больных сахарным диабетом 2 типа // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2016. – №. 3 (45) Часть 3. – С. 85-87.

171. Knight R., Callewaert C., Marotz C., Hyde E.R., Debelius J.W., McDonald D., Sogin M.L. The Microbiome and Human Biology // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2017. – Vol. 18. P. 65-86.