

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

*На правах рукописи*

**ТУНЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ В РАЗВИТИИ ПЕРИИМПЛАНТИТОВ**

1.5.11 Микробиология

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Богачева Наталья Викторовна

Киров – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность темы исследования.....	5
Степень разработанности темы исследования.....	7
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	8
Теоретическая и практическая значимость исследования.....	10
Методология и методы исследования.....	12
Материалы исследования.....	14
Пациенты.....	14
Методы исследования.....	15
Методы оценки состояния местного пародонтального статуса и периимплантных зон.....	15
Технология забора биологического материала из периимплантных зон пациентов.....	17
Микробиологические методы.....	17
Молекулярно-генетические методы.....	19
Иммунохроматографический метод.....	20
Метод синтеза наночастиц коллоидного серебра.....	21
Методы статистического анализа.....	21
Личное участие автора в получении результатов.....	22
Положения, выносимые на защиту.....	23
Степень достоверности и апробация результатов исследования.....	23
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	25
1.1 Проблемы в дентальной имплантологии.....	25
1.2 Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите.....	29
1.2.1 Особенности микробиома у пациентов с пародонтитами.....	29
1.2.2 Особенности микробиома у пациентов с периимплантитами.....	33

1.3 Современное состояние проблемы коррекции микробиоценоза у пациентов с воспалительным поражением пародонта.....	37
1.3.1 Современное состояние проблемы резистентности к противомикробным препаратам в стоматологической практике .....	37
1.3.2 Основные направления решения проблемы резистентности к антимикробным препаратам при пародонтитах и периимплантитах.....	40
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
ГЛАВА 2. ОЦЕНКА МИКРОБИОТЫ ПЕРИИМПЛАНТНЫХ ЗОН ПАЦИЕНТОВ.....	46
2.1 Обоснование принципа формирования групп пациентов.....	46
2.2 Анализ состояния местного пародонтального статуса и периимплантных зон.....	48
2.3 Результаты бактериологического этапа исследования.....	52
2.3.1 Анализ роли облигатных анаэробов в развитии периимплантита.....	52
2.3.2 Анализ роли факультативных аэробов и анаэробов в развитии периимплантита.....	68
2.4 Результаты молекулярно-генетического этапа исследования.....	79
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РОЛИ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> В РАЗВИТИИ ПЕРИИМПЛАНТИТОВ.....	84
3.1 Анализ роли <i>Helicobacter pylori</i> в развитии периимплантитов.....	84
3.2 Способ получения наночастиц коллоидного серебра цитратным методом.....	92
ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РАЗВИТИИ ПЕРИИМПЛАНТИТОВ.....	95
4.1 Оценка значимости микробиологических показателей в развитии периимплантитов при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом.....	95

4.2 Анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, значимым в развитии периимплантитов.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	150
Приложение 1 Анкета.....	150
Приложение 2 Балльная оценка индексов гигиены и периимплантных зон пациентов .....	152
Приложение 3 Микроорганизмы, выделенные и идентифицированные в рамках гранта «Создание коллекции микроорганизмов, статистически значимых в развитии периимплантитов, для разработки иммунобиологического препарата направленного действия» .....	155
БЛАГОДАРНОСТИ.....	156

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

На современном этапе развития стоматологии для восстановления частично или полностью утраченных зубов все чаще используются в качестве опоры ортопедических конструкций дентальные имплантаты. Один из мировых лидеров производителей дентальных имплантатов – швейцарская компания «Straumann Group» сообщила в своем отчете за 2021 г. что общее число установленных имплантатов за год превысило 27 млн. При этом в России было установлено более 2 млн дентальных имплантатов «Straumann Group», в США – более 3 млн имплантатов, в Германии – более 5 млн имплантатов. Лидером по установке имплантатов стала Южная Корея – ежегодно устанавливается более 20 млн имплантатов [14].

В норме после установки дентальных имплантатов в период остеоинтеграции и после ее завершения в периимплантной области отсутствуют признаки воспаления. Однако с увеличением количества устанавливаемых дентальных имплантатов возрастает и количество осложнений. По данным мультифакторного анализа патологические процессы в области установленных имплантатов на ранних или поздних этапах имплантации выявляют у 5,1–57,0 % обследованных. Ранние осложнения возникают в первые 2–3 недели после операции, поздние – в течение нескольких лет [18, 133].

Изменения, возникающие в периимплантной зоне, характеризуются воспалительными проявлениями в мягких тканях, окружающих имплантат, и потерей опорной костной ткани в более позднем периоде [50]. Впервые термины мукозит и периимплантит, характеризующие поражения периимплантной области, были введены на рабочем совещании Европейской федерации пародонтологов в 2008 г. [127].

Существует множество факторов риска развития периимплантита. Среди них пародонтит, который на сегодняшний день является основной причиной потери зубов и необходимости установки имплантатов; курение; ятрогенные причины, выраженные в нарушении правил асептики и антисептики;

невывявленных очагах хронической инфекции в челюстно-лицевой области из-за недостаточной информированности врача о состоянии здоровья пациента; несоответствие размера имплантата размерам имплантационного ложа; чрезмерная сила вкручивания имплантата при его установке или перегрев кости при препарировании и, как следствие, некроз костных тканей; ошибки на этапах протезирования; наличие остеопенического синдрома и остеопороза у лиц старшей возрастной группы; эндокринные и аутоиммунные заболевания и т. д. [20, 56, 75, 86, 90, 130, 132].

Инфицирование микроорганизмами периимплантной области – один из наиболее важных факторов риска периимплантита. И, если микробные консорциумы у пациентов с пародонтитами в настоящее время хорошо известны, то состав микробиоты периимплантных зон при изолированном и сочетанном с пародонтитом течении требует дальнейшего изучения. Существует неоднозначность мнений ученых по микробиоценозу периимплантитов и пародонтитов как по составу, так и по количеству микроорганизмов. Присутствуют явные различия в результатах исследования микробного пейзажа периимплантных зон пациентов со здоровым пародонтом и с признаками пародонтита, сопутствующего периимплантиту [23, 75, 131].

Не изучена роль *Helicobacter pylori* в прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта. Немногочисленные работы [64, 100], посвященные теме хеликобактериоза в ассоциации с периимплантитом, свидетельствуют, с одной стороны, о взаимосвязи патологического воспалительного процесса в костной ткани челюсти, непосредственно прилегающей к зубному имплантату, с характером носительства *H. pylori* у наблюдаемых больных, с другой стороны, о влиянии носительства данного микроорганизма на рецидивирующее течение хеликобактериоза и возможность реинфицирования после эрадикационной терапии [35, 38]. В свете современных направлений медицины об использовании персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов, в том числе пациентов с хеликобактериозом, изучение значимости *H. pylori* для пациентов с периимплантитами и оценка роли микроорганизма в

прогрессировании процесса актуальны и до настоящего времени остаются открытыми.

Рост антибиотикорезистентности у микроорганизмов, являющихся источником воспалительных заболеваний пародонта, способствует пересмотру существующих схем и поиску новых эффективных подходов к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта [83-89, 112].

### **Степень разработанности темы исследования**

В связи с увеличением количества ежегодно устанавливаемых дентальных имплантатов проблема периимплантита достаточно остро обозначена в стоматологической практике. Механизмы развития осложнений при дентальной имплантации связаны с многими факторами. Достаточно хорошо изучены микробные ассоциации при пародонтите, процессе, который является пусковым механизмом потери зубов [1, 14, 34, 36, 62, 69, 87, 94, 97, 134, 148]. Установлено изменение микрофлоры полости рта при использовании зубных протезов, в том числе с опорой на имплантаты [43, 73, 79, 107, 146]. Доказана роль зубного налета и зубной бляшки, которые образуются из-за погрешностей гигиены и влияют на качественный и количественный состав микрофлоры полости рта [2, 11, 14, 34, 59, 60, 62, 63, 67].

Однако несмотря на наличие отдельных научных исследований по изучению состава микробиоты периимплантных зон в период воспаления, особенность микробиоценоза при периимплантите при независимом или сочетанном с пародонтитом течении не изучена [13, 57, 66, 69, 94, 124, 131, 152]. Отдельные исследования относительно изучения участия *H. pylori* в прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта недостаточны для обоснования значимости данного микроорганизма в развитии и течении периимплантита, что требует дальнейшей работы в данном направлении [64, 100, 139]. Отечественный и зарубежный опыт применения антибактериальных препаратов, доказывающий рост антибиотикорезистентности у микроорганизмов, являющихся источником воспалительных заболеваний пародонта и периимплантных зон, определяет целесообразность пересмотра существующих подходов к

профилактике и лечению пациентов с установленными имплантатами [84–89, 112, 118, 123].

Все вышеизложенное определяет актуальность научного исследования, направленного на изучение микробиоты периимплантных зон с учетом особенностей течения процесса и целесообразность обоснования значимых микроорганизмов, которые могут быть использованы для разработки иммунобиологического препарата направленного действия для профилактики и комплексного лечения периимплантита.

### **Цель исследования**

Обосновать диагностически значимые микробиологические показатели в развитии воспалительных процессов в области установленных имплантатов.

### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать роль культивируемых облигатных анаэробов в развитии периимплантита.
2. Оценить значение культивируемых факультативных аэробов и анаэробов в развитии периимплантита.
3. Установить закономерности частоты встречаемости и количества некультивируемых анаэробов у лиц с периимплантитами.
4. Изучить участие *H. pylori* в развитии периимплантита.
5. Оценить значимость выявленных микробиологических показателей в развитии периимплантитов при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом.
6. Провести анализ чувствительности значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов к антимикробным препаратам.

### **Научная новизна**

Впервые на основании определения прямой и обратной корреляционной зависимости между количеством микроорганизмов, с одной стороны, и степенью выраженности клинических, гигиенических и рентгенологических изменений, с другой – обоснованы культивируемые облигатные анаэробы, способ-



ствующие развитию патологических процессов в периимплантной зоне – *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*) и уменьшающие развитие воспалительных изменений при периимплантите – *Veillonella parvula*, *Bifidobacterium dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*). При этом данная закономерность более выражена во всех группах лиц с пародонтитом.

В группах лиц с мукозитом при сопутствующем течении с пародонтитом установлено статистически значимое повышение количества культивируемых факультативных аэробов и анаэробов – *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*), *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginosus*) с наличием прямых статистически значимых корреляционных связей между количеством данных микроорганизмов и степенью выраженности клинических, гигиенических и рентгенологических изменений.

С помощью молекулярно-генетического метода (ПЦР в режиме реального времени) определено увеличение частоты встречаемости и количества плохо культивируемых микроорганизмов – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (*Tannerella forsythensis* или *Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Candida albicans* при прогрессировании периимплантита с преимущественным преобладанием количества микроорганизмов в периимплантных зонах у лиц с пародонтитом.

Доказано влияние *H. pylori* на развитие патологических процессов в периимплантной области. Выявлен высокий процент лиц с имплантатами, контактированными *H. pylori*, независимо от наличия у пациентов пародонтита. При этом среди лиц с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом преобладают пациенты, из периимплантных зон которых выделены штаммы *H. pylori*, синтезирующие белок патогенности CagA.

Определены микроорганизмы по преимущественной значимости их влияния на развитие периимплантита при независимом и с сопутствующим пародонтитом течении.

Разработан способ получения наночастиц коллоидного серебра, основанный на пошаговой методике получения наночастиц размером  $30 \pm 3$  нм при восстановлении и стабилизации нитрата серебра ( $\text{AgNO}_3$ ) цитратом натрия ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ) при соотношении концентраций растворов  $\text{AgNO}_3/\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 - 1:0,75$  и их объемов 5:1 (Патент на изобретение РФ № 2729991).

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Систематизированы научные данные о существующих проблемах в дентальной имплантологии, в том числе о формировании воспалительных процессов в периимплантной зоне, связанных с влиянием отдельных представителей микробиоты на течение периимплантита.

Расширены современные представления о взаимном влиянии хеликобактериоза на течение периимплантита и наоборот, основанные на взаимосвязи, с одной стороны, патологического воспалительного процесса в костной ткани челюсти, непосредственно прилегающей к зубному имплантату, с носительством *H. pylori*, с другой стороны, о влиянии данного микроорганизма на рецидивирующее течение хеликобактериоза и возможности реинфицирования после эрадикационной терапии.

Дополнены научные данные о возрастающей устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам, используемым в стоматологической практике, которые обосновывают решение проблемы периимплантита в виде проведения прецизионной терапии пациентов после идентификации бактериальных патогенов и анализа чувствительности их к

применяемым антибактериальным препаратам, а также путем использования способов иммунокоррекции микробиоценоза.

Полученные данные о высоком проценте лиц с имплантатами, контаминированными *H. pylori*, и значимости микроорганизма в развитии периимплантита обосновывают целесообразность ее эрадикации перед установкой импланта с целью улучшения результатов имплантации.

Разработанный пошаговый способ получения наночастиц коллоидного серебра (НчКС) может быть использован в различных областях медицины, в том числе для разработки на основе НчКС, обладающих антимикробными и антитоксическими свойствами, иммунобиологического препарата для профилактики и лечения периимплантитов.

Для ускорения ожидаемого противовоспалительного эффекта в качестве препаратов первой линии обосновано применение антимикробных препаратов с максимальной (более 80,0 %) активностью в отношении значимых в развитии периимплантита микроорганизмов, а именно: амоксиклава, цефидерокола, цефалексина, цефтриаксона, цефтазидима, цефтолозана, метронидазола, тейкопланина и ванкомицина.

Сформированная и депонированная на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировская областная клиническая больница» рабочая коллекция микроорганизмов может быть использована для научных исследований, а также для разработки иммунобиологического препарата для профилактики и лечения периимплантита.

Подготовлено учебное пособие «Микробиология ротовой полости» (утверждено Центральным методическим советом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, протокол № 1 от 17.02.2022 г.), которое внедрено в образовательный процесс на кафедре микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: для

обучения студентов лечебного и стоматологического факультетов по специальностям 31.05.03 «Стоматология», 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия» по дисциплинам «Микробиология, вирусология – микробиология полости рта», «Микробиология, вирусология», «Клиническая микробиология» (акт внедрения от 17.02.2022 г.).

Подготовлены методические рекомендации «Профилактика и лечение периимплантита» (утверждены Центральным методическим советом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, протокол № 1 от 17.02.2022 г.), которые внедрены:

– в образовательный процесс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для обучения ординаторов по специальностям 31.08.73 «Стоматология терапевтическая», 31.08.74 «Стоматология хирургическая», 31.08.75 «Стоматология ортопедическая», 31.08.76 «Стоматология детская» по дисциплине «Микробиология» (акт внедрения от 17.02.2022 г.);

– на практическую деятельность клиник: ООО «Ортосоло» (акт внедрения от 11.04.2022 г.); ООО «МедХим» (акт внедрения от 11.04.2022 г.).

### **Методология и методы исследования**

Методология исследований соответствовала цели и поставленным задачам.

Исследования проводили на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировская областная клиническая больница» (договора на проведение исследования № 39–19/258В–МУ-04-2019 от 21.03.2019 г.; № 41-21/479В-МУ-04-2021 от 12.05.2021 г.) и на кафедре микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Предмет исследования** – микроорганизмы, выделенные из биологического материала периимплантных зон пациентов.

**Объект изучения** – биологический материал, полученный из периимплантных зон пациентов, наблюдающихся и получающих лечение в частной стоматологической клинике ООО «Стоматологическая клиника», г. Киров.

Этапы исследования:

– оформление добровольного согласия пациентов, заполнение индивидуальных карт, осмотр пациентов, отбор для исследования добровольцев по критериям включения и исключения;

– формирование групп пациентов и анализ местного пародонтального статуса и периимплантных зон;

– забор и лабораторное исследование (бактериологическое и молекулярно-генетическое) образцов биологического материала от пациентов с имплантатами;

– статистическая обработка результатов исследования для обоснования значимых микробиологических показателей в развитии периимплантитов;

– оценка чувствительности значимых микроорганизмов к антимикробным препаратам;

– синтез и оценка бактерицидной активности наночастиц коллоидного серебра;

– разработка рекомендаций по использованию результатов работы, внедрение в практику.

Исследования с участием пациентов проводили согласно разрешению Локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Протокол № 31/2018 от 12.11.2018 г. и № 2/2022 от 21.02.2022 г.

В диссертационной работе использовали методы клинического и инструментального исследования пародонтального статуса и периимплантных зон пациентов, общепринятые методы бактериологического и молекулярно-генетического анализа. Для обработки результатов исследования применяли методы статистического анализа.

### **Материалы исследования**

**Пациенты.** В работе приняли участие 127 пациентов в возрасте от 35 до 69 лет ( $53,8 \pm 1,9$  лет). Из них мужчины составили 48 %, женщины – 52 %. Все пациенты, принимающие участие в исследовании, в период с 2018 по 2022 гг. проходили лечение и находились под наблюдением на базе частной стоматологической клиники ООО «Стоматологическая клиника», г. Киров. С каждым из добровольцев, участвующим в исследовании, предварительно было подписано «Добровольное информированное согласие на обследование». Работа была проведена в соответствии с биомедицинской этикой, на основании требований Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.; с изменениями и дополнениями на 2008 г.) [49, 93].

В работе руководствовались клиническими рекомендациями лечения больных с диагнозом пародонтит, с частичным или полным отсутствием зубов [45-47].

На каждого пациента была заведена индивидуальная медицинская карта стоматологического больного. Для получения информации у пациента о наличии заболеваний полости рта, а также о сопутствующих острых и/или хронических заболеваниях внутренних органов и систем организма, аллергологическом анамнезе и т. д., каждый пациент заполнял анкету (Приложение 1).

**Критериями включения** добровольцев в исследование являлись:

- верифицированный диагноз по МКБ 10: К 08.1 – Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни;
- наличие у данных пациентов денальных имплантатов, установленных в ООО «Стоматологическая клиника»;
- отсутствие заболеваний пародонта, либо пародонтит в стадии ремиссии на момент установки денальных имплантатов;

- возраст от 35 до 69 лет;
- отсутствие сопутствующих заболеваний, либо наличие состояния ремиссии по имеющимся хроническим нозологическим формам.

**Критериями исключения** были лица:

- имеющие в анамнезе хронический фиброзный периодонтит, хронический пульпит, кариес эмали и дентина;
- имеющие сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения;
- имеющие аллергическую непереносимость отдельных фармакологических препаратов, используемых в процессе лечения отобранных групп пациентов.

### **Методы исследования**

#### **Методы оценки состояния местного пародонтального статуса и периимплантных зон**

Пародонтологический статус оценивали на основании клинического обследования, которое включало в себя опрос, сбор анамнеза, осмотр, инструментальное исследование пародонтальных карманов и индексные методы оценки состояния пародонта.

При опросе уточняли частоту посещений стоматолога общего профиля и стоматолога-гигиениста-пародонтолога; соблюдение режима индивидуальной гигиены. Особое значение придавали сбору стоматологического анамнеза, выясняя наличие заболеваний пародонта.

У каждого пациента оценивали состояние кожных покровов лица, лимфатических узлов в области головы и шеи, красную кайму губ, прикрепление уздечек, определяли соотношение челюстей. При осмотре зубного ряда выявляли наличие кариозных и некариозных поражений зубов. На приеме каждого пациента был определен пародонтологический статус и выявлено наличие или отсутствие зубных над- и поддесневых отложений вокруг зубов и в периимплантной зоне. Для оценки наличия зубных отложений и состояния пародонта

зубов использовали «Индекс гигиены Green Vermillion» [85] и «Пародонтальный индекс Russel» [32]. Зоны дентальных конструкций оценивали на основании осмотра, инструментального обследования периимплантной зоны.

Для определения количественного накопления неокрашенного налёта вдоль десневого края периимплантной зоны применяли «Модифицированный индекс налёта по Mombelli» [92]. Для определения состояния слизистой оболочки вокруг имплантата использовали «Гингивальный индекс по Arpe» [92]. Определение индексов проводили с шести сторон имплантата: мезиально-щёчной, щёчной, дистально-щёчной, мезиально-оральной, оральной, дистально-оральной.

Для систематизации данных и проведения статистического анализа использовали балльную оценку индексов гигиены и периимплантных зон пациентов (Приложение 2).

Состояние периимплантных зон оценивали методом компьютерной томографии на томографе («KaVo OP300 Maxio», Германия) по структуре костной ткани, окружающей имплантат, методом балльной оценки деструктивных изменений в костной ткани.

Для анализа деструктивных изменений костной ткани нами была предложена балльная оценка:

- 0 баллов – отсутствие нарушения целостности костных структур, окружающих имплантат;
- 1 балл – истончение кортикальной пластины, окружающей имплантат, нарушение ее целостности, но не более 2 мм;
- 2 балла – горизонтальная и вертикальная резорбция костной ткани альвеолярного отростка вокруг имплантов от 2 мм до 4 мм;
- 3 балла – горизонтальная и вертикальная резорбция костной ткани альвеолярного отростка вокруг имплантов от 4 мм до полной деструкции кости.

Для анализа клинических симптомов у пациентов с имплантатами нами была также предложена балльная оценка симптомов. При наличии симптома (гиперемия слизистой оболочки периимплантной зоны; отек мягких тканей



вокруг имплантата; дискомфорт, боль в периимплантной области; свищевой ход на слизистой оболочке; импланто-десневой карман с гнойным отделяемым; увеличение региональных лимфоузлов) ему присваивали 1 балл, при отсутствии – 0 баллов.

### **Технология забора биологического материала из периимплантных зон пациентов**

Забор биологического материала из периимплантной зоны проводили с помощью стерильного имплакера – ручного скейлера с тефлоновым покрытием, предназначенного для удаления с поверхности абатментов имплантатов слабоминерализованных зубных отложений. Зону дентальной конструкции обрабатывали имплакером в области поверхности пришеечной супраструктуры имплантата, после чего собранный биологический материал вносили в стерильные одноразовые пробирки со специальной гелевой транспортной средой Амиеса (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., LTD). Пробирку плотно закрывали крышкой и доставляли в лабораторию в течение 2 часов. При транспортировке был соблюден температурный режим, рекомендуемый производителем.

### **Микробиологические методы**

При исследовании биоматериала на аэробную и факультативно-анаэробную флору первичный посев осуществляли на 5 % кровяной и «шоколадный» агар на основе триптиказеино-соевого агара («Pronadisa», Испания), манит-солевой агар («Pronadisa», Испания), хромогенный агар для грибов рода *Candida* («Pronadisa», Испания), агар Эндо (ООО «Биотехновация», Россия), агар для выделения энтерококков (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия). В качестве среды накопления использовали сахарный бульон на основе триптиказеино-соевого бульона («Pronadisa», Испания).

При исследовании биоматериала на анаэробную флору первичный посев осуществляли на агар Шадлера («Pronadisa», Испания), 5 % кровяной и «шо-

коладный» агар на основе триптиказеино-соевого агара («Pronadisa», Испания), бульон Рогозы или агар MRS для выделения лактобактерий («Pronadisa», Испания), бульон для бифидобактерий (модифицированный с 0,1 % агара) («HiMedia», Индия), среду Вильсона-Блера для клостридий (ООО «НИЦФ», Россия); бульон Омата для трепонем и фузобактерий («HiMedia», Индия).

Для культивирования *H. pylori* использовали колумбийский агар («Oxoid LDT», Англия); кровь баранью дефибрированную для питательных сред, стерильную («ЭкоЛаб», Россия); амфотерицин («Синтез», Россия); ванкомицин Б («Красфарма», Россия). На 100 мл среды добавляли по 30 мг каждого антибиотика и 5 мл крови бараньей дефибрированной для питательных сред, стерильной («ЭкоЛаб», Россия).

Посев на плотные питательные среды осуществляли секторально по методу Голда [33]. Посев на жидкие и полужидкие питательные среды осуществляли количественно методом титрования. Инкубацию первичных посевов осуществляли при 37 °С в течение 72-96 часов. В дальнейшем проводили рассев всех видов колоний на отдельные чашки и инкубировали в соответствующих условиях до получения удовлетворительного роста, позволяющего провести идентификацию культур. Первичные посевы при исследовании биоматериала на аэробную, факультативно-анаэробную флору инкубировали в аэробных условиях. Для повышения высеваемости прихотливые микроорганизмы на чашках с шоколадным агаром дополнительно инкубировали в атмосфере повышенного содержания CO<sub>2</sub>, для создания которой использовали газогенераторные пакеты для капнофилов («Oxoid™ CO<sub>2</sub>Gen™ Compact Sachet», Part № CD0020C, Великобритания).

Первичные посевы при исследовании биоматериала на анаэробную флору инкубировали в герметичных контейнерах с газогенераторами для создания анаэробной атмосферы («Oxoid™ AnaeroGen™ 2,5LSachet, Part № AN0025A, Великобритания). Контроль достижения анаэробных условий проводили при помощи индикатора «Резазурин» («Oxoid», Великобритания).

После просмотра первичных посевов, определения степени роста и микроскопии выросших культур с окраской по методу Грама, проводили рассев выделенных колоний на те же среды до получения чистой культуры с инкубацией в вышеуказанных условиях.

Идентификацию выделенных культур осуществляли на бактериологическом анализаторе Vitek MS (BioMerieux, Франция) методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией.

При анализе антибиотикочувствительности микроорганизмов использовали препараты, рекомендуемые Европейским комитетом (EUCAST) [109].

Определение чувствительности выделенных культур к антимикробным препаратам проводили на бактериологическом анализаторе «Vitek2 Compact» («bioMerieux», Франция) с использованием карт «VITEK®2 AST-N101» (определение чувствительности грамотрицательных бактерий), «VITEK®2 AST-P580» (определение чувствительности к антимикробным препаратам *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp.), «AST-YS01» (определение чувствительности к антимикробным препаратам клинически значимых грибов). В качестве дополнительного метода был использован диско-диффузионный метод с использованием дисков («НИФЦ», Санкт-Петербург) для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Оценку проводили на основании измерения зоны негативного роста чистой культуры микроорганизмов на питательной среде вокруг диска с антибиотиком.

### **Молекулярно-генетические методы**

Индикацию некультивируемых патогенов проводили молекулярно-генетическим методом. Для выделения ДНК использовали набор реагентов «ПРОБА-РАПИД» (ООО «ДНК технология», Россия). Для непосредственной идентификации микроорганизмов использовали тест-системы для постановки

полимеразной цепной реакции (ПЦР) «Пародонтоскрин» (ООО «ДНК технология», Россия). Материалом для исследования служили препараты ДНК, выделенные из периимплантной зоны. Для анализа ДНК использовали амплификатор с детекцией в режиме реального времени «CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США).

Определение гена патогенности *cagA H. pylori* проводили с помощью ПЦР с использованием набора реагентов «Хеликопол СА» (НПФ «Литех», Россия). Детекцию продуктов амплификации ПЦР осуществляли, используя комплект реагентов для детекции ДНК методом гель-электрофореза (ООО «ДНК технология», Россия), в устройстве для электрофореза нуклеиновых кислот в агарозном геле УЭФ-01 (ООО «НПО ДНК-Технология»), применяя источник питания «Эльф-4» (ООО «ДНК технология»). Для определения длины продуктов амплификации использовали маркер молекулярных весов ДНК GeneRuler 100 bp DNA Ladder («Thermo Fisher Scientific», Литва). Подготовку и проведение электрофореза осуществляли в соответствии с инструкцией к комплекту реагентов для детекции ДНК методом гель-электрофореза (ООО «ДНК технология», Россия). По окончании электрофореза извлекали пластину с агарозным гелем из камеры для электрофореза, снимали гель с пластины и помещали его на стекло трансиллюминатора UV STAR («Biometra», Германия). Продукт амплификации определяли в ультрафиолетовом свете при длине волны 310 нм в виде светящейся полосы красно-оранжевого цвета.

### **Иммунохроматографический метод**

Для выявления антигенов *H. pylori* в работе использовали коммерческую тест-систему «РЭД *Helicobacter pylori*» («РЭД», Россия). Для идентификации CagA белка патогенности *H. pylori* использовали иммунохроматографическую тест-систему, которая представляет собой мультимембранный композит, состоящий из мембраны для нанесения образца TYPE-GFB-R4/0,35; конъюгата

НчКЗ с МкАТ НР-387, нанесенного на мембрану РТ-R5; МкАТ НР-1811 в концентрации  $12 \text{ мг}\cdot\text{см}^3$ ; антивидовых козьих антител против Ig мыши в концентрации  $10 \text{ мг}\cdot\text{см}^3$ ; адсорбирующей мембраны TYPE-AP045; нитроцеллюлозной мембраны TYPE-CNPE-SN12-L2-P25  $10\mu$  [34].

### **Метод синтеза наночастиц коллоидного серебра**

Для синтеза НчКС был применен разработанный ранее для синтеза наночастиц золота цитратный метод Туркевича [35]. В процессе синтеза НчКС были использованы следующие реагенты: нитрат серебра  $\text{AgNO}_3$  («Sigma-Aldrich», США), цитрат натрия  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$  безводный («Sigma-Aldrich», США), дистиллированная вода (ГОСТ 6709–72). Все реагенты готовили на деионизированной воде (ГОСТ 11.029.003–80). Процесс синтеза осуществляли в стеклянной колбе, используя обратный холодильник и магнитную мешалку с подогревом («Meidolph», Германия). Всю стеклянную посуду предварительно обрабатывали смесью концентрированных соляной и азотной кислот («Реахим», Россия) в соотношении 3:1. Оценку всех полученных препаратов коллоидного серебра проводили на электронном трансмиссионном микроскопе JEM1011 («Jeol», Япония).

### **Методы статистического анализа**

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программных пакетов MS Excel, Statsoft Statistica 10.0, WinBUGS 1.4.3.

Статистическая обработка включала описание и анализ данных. Оценка нормальности распределения количественных учетных признаков выполнена с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. Данная оценка показала, что количественные учетные признаки имеют распределение отличное от нормального. Количественные величины представлены медианой  $Me$  и интервалом между 25-м и 75-м перцентилями (интерквартильным размахом). Качественные учетные признаки представлены абсолютными (N) и относительными (P, %) величинами, а также 95 % доверительными интервалами

относительных величин (P, % (CI95 %)). Расчет доверительных интервалов относительных величин выполнен методом Монте-Карло с помощью программы WinBUGS 1.4.3. Множественная оценка статистической значимости различий количественных данных выполнена с помощью критерия Краскелла-Уоллиса. Апостериорная оценка статистической значимости различия количественных величин в несвязанных выборках выполнена с помощью критерия Манна-Уитни. Оценка статистической значимости различия выборочных качественных данных выполнена с помощью критерия Хи-квадрат. Оценка силы связи между качественными признаками выполнена с помощью критерия V Крамера, а между количественными признаками с помощью оценки значимости коэффициента корреляции. Критический уровень статистической значимости различий выборочных данных ( $p$ ) представлен уровнем  $p < 0,05$ .

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Диссертант лично провела анализ научной литературы по теме диссертации; разработала дизайн исследования; проводила отбор пациентов для исследования; осуществляла клинический осмотр и оценку индексов гигиены у пациентов; проводила все этапы экспериментального исследования по выделению и идентификации культур.

Бактериологическое и молекулярно-генетическое исследования были выполнены на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировская областная клиническая больница» совместно с главным внештатным специалистом по клинической микробиологии и антимикробной резистентности МЗ Кировской области А. Н. Частоедовой. Статистическую обработку данных проводили совместно с доцентом кафедры гигиены Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к. м. н. С. Б. Петровым.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Закономерность, основанная на корреляционной зависимости между количеством микроорганизмов и выраженностью клинических, гигиенических и рентгенологических изменений у лиц с имплантатами, позволяет выделить среди культивируемых облигатных анаэробов микроорганизмы, увеличивающие и уменьшающие развитие воспалительных изменений при периимплантите.

2. Высокий процент лиц с имплантатами, контаминированными *H. pylori*, преобладание у лиц с мукозитами патогенных штаммов, способных синтезировать белок патогенности CagA, наличие положительной корреляционной связи между количеством микроорганизма в периимплантатных зонах и выраженностью клинико-рентгенологических изменений определяет его к категории значимых в развитии периимплантита.

3. Статистически обоснованное распределение культивируемых облигатных анаэробов, факультативных аэробов и анаэробов, а также анаэробов, идентифицированных с помощью молекулярно-генетического метода (ПЦР в режиме реального времени) позволяет определить значимость их участия в развитии периимплантита при независимом течении и с сопутствующим пародонтизом.

#### **Степень достоверности и апробации результатов исследования**

Степень достоверности результатов диссертационного исследования подтверждается использованием достаточного количества экспериментов, современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа.

Диссертация апробирована на научно-проблемном совете ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 22.04.2022 г.) с участием представителей кафедр инфекционных болезней; патофизиологии; микробиологии и вирусологии; гистологии, эмбриологии и цитологии;

патологической анатомии; стоматологии; биологии; фармакологии; безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф; педиатрии; неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации; химии; биохимии; нормальной физиологии; анатомии; топографической анатомии и оперативной хирургии; начальника научно-инновационного отдела; отдела подготовки кадров высшей квалификации; декана лечебного факультета.

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на: XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2019 г.); XXI Всероссийской научной заочной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2020 г.); XXII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, лауреата Государственной премии РФ, член-корреспондента РАН, доктора медицинский наук, профессора В. А. Журавлева «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2021 г.); VIII Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и 120-летию ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора «Микробиология в современной медицине» (Казань, 2020 г.); Международном молодежном научном форуме «Ломоносов 2021» (Москва, 2021 г.); Всероссийской V научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Киров, 2021 г.); XXIV Кашкинских чтениях (Санкт-Петербург, 6-11 июня 2021 г.); XXIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 35-летию со дня образования Кировского государственного медицинского университета «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2022 г.); VII Национальном конгрессе бактериологов (Санкт-Петербург, 2022 г.).



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Проблемы в дентальной имплантологии

На современном этапе развития стоматологии дентальная имплантация занимает лидирующее место в системе комплексной реабилитации пациентов с дефектами зубных рядов. По данным мировой статистики ежегодно устанавливается более 27 млн дентальных имплантатов [13, 56, 129, 134]. в России ежегодно устанавливается более 2 млн дентальных имплантатов, в США – более 3 млн имплантатов, в Германии – более 5 млн имплантатов [142].

Принято считать, что срок службы интегрированного дентального имплантата при условии качественной установки должен быть 10 лет и более, при этом имплантат должен иметь клиническую стабильность, обладать биосовместимостью по отношению к окружающим тканям и удовлетворять пациента в эстетическом и функциональном плане [3, 4, 33, 51]. Однако нередко постановка имплантата сопровождается развитием осложнений.

Все осложнения дентальной имплантации принято разделять на две группы: ранние и поздние. Ранние проявляются в первые дни и до 2–3 недель после операции, поздние – по истечении нескольких лет: к ним относится появление воспаления в тканях, окружающих имплантат, в период остеоинтеграции или после ее завершения [18, 133].

На рабочем совещании Европейской федерации пародонтологов в 2008 г. была введена новая терминология инфекционно-воспалительных поражений в области дентальных имплантатов: периимплантационный мукозит и периимплантит [84]. Мукозит – воспаление окружающих дентальный имплантат мягких тканей, не сопровождающееся нарушением целостности костных структур. Периимплантит – воспаление тканей периимплантной зоны, сопровождающееся горизонтальной или вертикальной резорбцией кости вокруг имплантата. Согласно современной статистике, мукозит развивается у 51,0–57,0 % лиц с установленными имплантатами, в то время как периимплантит выявлен и описан у 5,1–30,0 % обследованных [128, 147].

Существует множество факторов риска развития периимплантита [61]. В первую очередь можно отметить один из значимых факторов риска в развитии периимплантита – курение. С. И. Жадько и Ф. И. Герасименко [31] подробно описали влияние никотина на заживление тканей после имплантации. Помимо образования зубного налета у курильщиков снижается кровоснабжение тканей за счет вазоконстрикторного воздействия никотина на артериолы, увеличивается гематокрит и склонность к тромбозам, происходит выделение токсичных побочных продуктов: никотина, монооксида углерода и цианида водорода, подавляющих репаративную функцию тканей организма [55].

К ятрогенным причинам развития периимплантита можно отнести нарушение правил асептики и антисептики; недостаточную информированность врача о состоянии здоровья пациента, невыявленные очаги хронической инфекции в челюстно-лицевой области, приводящие к неудачному результату имплантации; несоответствие размера имплантата размерам имплантационного ложа; образование поддесневой гематомы в момент операции с ее последующим нагноением; чрезмерное вкручивание имплантата (более 45 Н/м); препарирование на высоких оборотах, перегрев и, как следствие, некроз кости. На этапах протезирования могут возникнуть такие ошибки, как хроническая травма и функциональная перегрузка имплантата, неконгруэнтность контура прорезывания и ортопедической конструкции, наличие микрозазоров между имплантатом и супраструктурой, остатки цемента под десной при фиксации реставраций. Все погрешности протезирования могут привести к поздним осложнениям имплантации [16, 21, 54, 75, 81, 101, 102, 132].

Для лиц старшей возрастной группы с имплантатами характерен дефицит половых гормонов (андрогенов и эстрогенов), приводящий к дисбалансу фосфорно-кальциевого обмена и изменению нормального остеогенеза в костной ткани (процессы резорбции кости начинает превалировать над синтезом). В основе остеопенического синдрома (остеопении, остеопороза) лежит нарушение процессов костного ремоделирования: интенсивная потеря костной массы и изменение архитектоники костной ткани [28, 65, 82, 86].

По данным ряда авторов, частота осложнений у таких пациентов наиболее высокая и составляет от 5,0 % до 56,0 % [51, 58].

Один из основополагающих факторов возникновения периимплантита по мнению Т. Г. Махмудова – это наличие микрощели между дентальным имплантатом и супраструктурой, при этом микрополость внутри имплантата является местом для скопления микроорганизмов [56].

Следующим ключевым фактором развития периимплантита является состояние и структура окружающих и поддерживающих имплантат тканей. Здесь речь идет о наличии прикрепленной (кератинизированной) десны, которая защищает имплантат и окружающую его кость от травматического воздействия пищевого комка, проникновения микробов и других факторов. А. Ю. Февралева с соавт. описали морфогенез твердых и мягких тканей, окружающих дентальный имплантат и предположили, что для предотвращения костной резорбции вокруг установленного имплантата требуется минимум 2 мм толщины кератинизированной десны [90, 91].

В течение первых 2 месяцев с момента установки дентального имплантата вокруг него происходит формирование биологической ширины. Десна, окружающая имплантат, содержит вдвое меньше фибробластов чем десна вокруг зуба. При этом коллагеновые волокна не прикрепляются к поверхности имплантата, а располагаются параллельно его поверхности, что ведет к образованию пространства, в котором скапливается зубной налет, вызывающий воспаление [130].

Кроме того, следует отметить, что внешняя поверхность имплантата имеет шероховатую поверхность, которая обеспечивает большую площадь соприкосновения кости с имплантатом, более качественную остеоинтеграцию, но в то же время является благоприятной средой для микробной контаминации и затрудняет гигиену в этой области. В норме имплантат полностью должен быть погружен в костную ткань. При развитии воспаления часть имплантата может оголяться, при этом шероховатая поверхность является отличным местом для прикрепления микробной бляшки [37].

Отторжение имплантата в анамнезе также является фактором риска возникновения последующих осложнений. После отторжения имплантата в результате воспалительного процесса происходит уменьшение костного объема в дентоальвеолярной области [50].

Говоря об эндокринных нарушениях, прежде всего, необходимо обратить внимание на наличие у пациента сахарного диабета. Высокий уровень глюкозы в крови отрицательно влияет на способность тканей к репарации [136]. По мнению М. В. Щербакова к группе риска относятся женщины со склонностью к гипотиреозным состояниям, при которых замедляется формирование кости. При гипертиреозе происходит усиленная перестройка кости, но при этом нарушается ее структура, в частности снижается уровень минерализации и увеличивается резорбция костной ткани [105].

При наличии аутоиммунных заболеваний у пациентов установка имплантов противопоказана, так как при этом состоянии репаративные процессы нарушены и резко снижается вероятность послеоперационного восстановления функций [5].

Нарушение местного иммунитета слизистой полости рта способствуют развитию нарушения микробного биоценоза. При этом формируется тенденция к избыточному бактериальному росту и стоматологические манипуляции проводятся в условиях повышенного риска развития воспалительных осложнений [138].

Инфицирование периимплантатных тканей микроорганизмами полости рта является одним из ключевых факторов в развитии периимплантита. Чаще всего это происходит вследствие неудовлетворительной индивидуальной гигиены полости рта, что способствует формированию зубной бляшки на поверхности супраструктуры имплантата [107, 146].

На основании большого количества исследований отмечено изменение микробного пейзажа ротовой полости после протезирования на имплантатах и появление склонности к развитию воспалительных процессов, что негативно

отражается на функционировании протезов и имплантатов, а супраконструкции, опирающиеся на имплантаты, служат тем дольше, чем лучше проводится уход за ними [43, 73, 79]. Наличие в анамнезе пациента пародонтита также является значимым фактором риска. Развитие периимплантита у лиц с сопутствующими воспалительными процессами в пародонте подтверждено многочисленными научными исследованиями данной проблемы [20, 21, 33, 75, 132].

При объективном анализе предимплантационной ситуации, оценке факторов риска развития периимплантита можно добиться стабильных результатов функционирования имплантата, удовлетворяющих пациента как в функциональном, так и в эстетическом аспектах.

## **1.2 Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите**

### **1.2.1 Особенности микробиома у пациентов с пародонтитами**

Пусковым механизмом в развитии воспалительных процессов в тканях пародонта изначально является мягкий зубной налет и зубная бляшка. Вследствие недостаточной гигиены полости рта происходят качественные и количественные изменения состава микрофлоры ротовой полости, которые могут усугубляться аномалиями анатомического строения зубочелюстной системы и сопровождаться снижением иммунитета на общем и местном уровне [62].

Патогенез воспалительных заболеваний пародонта хорошо изучен и имеет множество концепций: «теория бактериальной бляшки», «теория нарушения трофики тканей», «теория аутоиммунных процессов на ткани зуба», «цитокиновая концепция» [34]. Во всех случаях пародонтопатогенная микрофлора выступает в ключевой роли триггера в активации патологического процесса [2, 11, 14, 63, 67].

Для выживания в ротовой полости различные виды микроорганизмов образуют ассоциации (биопленки). В составе биопленок микробы находятся в тесном межвидовом взаимодействии, при этом патогенность микрооргани-

мов в целом возрастает, происходит обмен генетической информацией, формируются собственные сигнальные связи между представителями микробной флоры, повышается способность к адгезии, происходит взаимное обеспечение питательными веществами внутри колонии и т. д. [59].

Среди микробных комплексов, выделяемых по Сокранскому [60], в развитии заболеваний пародонта наименее значимую роль играет «желтый комплекс», состоящий из следующих представителей рода *Streptococcus*: *S. viridans*, *S. sanguinis*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. oralis*. С одной стороны, наличие широкого арсенала факторов адгезии, инвазии и колонизации у данных микроорганизмов позволяет рассматривать их как пародонтопротекторы, выполняющие защитную функцию в форме, например, колонизационной резистентности. Высокая биохимическая активность представителей данного рода микроорганизмов, способствующая процессам ферментирования углеводных субстратов до различного рода кислот, также снижает размножение конкурентных бактерий, в том числе патогенных. Однако, с другой стороны, эта же способность обеспечивает их участие в развитии патологического процесса в тканях зуба и зубочелюстной системы. В целом вирулентность стрептококков, по мнению И. В. Бажутова и соавт., зависит от их биохимической активности, симбиотических и антагонистических особенностей взаимодействия с другими представителями микрофлоры полости рта [6].

«Пурпурный комплекс» включает *V. parvula* и *Actinomyces odontolyticus*. *V. parvula* самостоятельно, как правило, не способна вызывать развитие патологических процессов, но может входить в состав смешанных групп патогенов, образуя микробиоциноз, способный вызывать вторичные инфекции [103]. *A. odontolyticus* при ферментации углеводов образуют кислые продукты, проявляющие агрессивность по отношению к твердым тканям зубов. «Пурпурный комплекс» потенцирует пародонтопатогенное действие «желтого комплекса» [6].

«Зеленый комплекс» представлен *A. actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Carnocytophaga* spp. Один из ключевых представителей данного

комплекса *A. actinomycetemcomitans* в 90 % случаев в большом количестве выделяется у пациентов с прогрессирующим пародонтитом [10]. *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga* spp. сами по себе не могут вызывать развитие патологического процесса, однако в комплексе с основными пародонтопатогенами, по данным научных исследований, могут стать источником запуска и прогрессирования процессов разрушения пародонта [114]. В «оранжевом комплексе» группируются множество различных видов: *Prevotella nigrescens*, *P. intermedia*, *Eubacterium nodatum*, *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros* или *Micromonas micra*), *Campylobacter rectus*, *Campylobacter* spp., *Streptococcus constellatus*, *Fusobacterium periodonticum*, *Fusobacterium nucleatum*. Среди перечисленных *F. nucleatum* имеет высокую коаггративную способность относительно других бактерий и соединяет бактерии «желтого» и «оранжевого комплексов». «Красный комплекс» состоит из *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (*Tannerella forsythensis* или *Bacteroides forsythus*) и *T. denticola*. Эти микроорганизмы обнаруживаются в поддесневом пространстве и рассматриваются как основные пародонтопатогены в развитии заболеваний пародонта [94, 140, 148].

Взгляды ученых на первостепенную роль микробных патогенов в развитии воспалительных заболеваний пародонта неоднозначны.

По мнению Л. Ю Ореховой, в пародонтальных карманах в 100 % случаев выделяются микроорганизмы родов *Streptococcus* и *Peptostreptococcus*, в 96 % случаев – *Staphylococcus*, в 68 % – *Micrococcus*, *Lactobacillus*, в 26 % – *Actinomyces*, в 14 %–16 % – *Bacteroides*, *Porphiromonas*, *Prevotella*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Candida* [34].

А. В. Цимбалистов с соавт. доказали ведущую роль в этиологии локализованного агрессивного пародонтита представителей вида *A. actinomycetemcomitans* [97].

Н. А. Агаева при исследовании мазков ротовой полости установила увеличение численности представителей актиномицетов (*Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*) при заболеваниях пародонта [1].

В. Н. Царев с соавт. считают, что для подтверждения диагноза заболеланий пародонта достаточно идентификации одного или двух из перечисленных видов бактерий: *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *T. denticola*, *P. micra* [95].

Л. П. Герасимова с соавт. полагают, что разрушение тканей десны и дальнейшая резорбция костной ткани при длительном протекании воспалительного процесса вызвано представителями двух групп резидентных микроорганизмов, присутствующих в «зубной» бляшке – кариесогенных (*S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. sanguinis*, *S. uberis*, *L. acidophyllus*, *R. dentacariosa*, *Porphyromonas endodontalis*) и пародонтопатогенных (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *V. parvulla*, *A. viscosus*, *Propionibacterium acnes*, *P. intermedia*) [17].

Если подходить к вопросу значимых пародонтопатогенов с позиции их идентификации, то среди некультивируемых микроорганизмов полости рта, определяемых при помощи молекулярно-генетического метода, по мнению А. Б. Чухловина с соавт., наиболее значимыми в развитии пародонтита являются 5 видов микроорганизмов: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* [69].

По данным F. Romano с соавт., у больных пародонтитом при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* были выявлены в 72,2 %, в 61,1 %, в 55,6 %, в 50,0 % и в 33,3 % случаев соответственно [134].

Установлено, что в процессе развития патологического процесса в пародонте, в том числе на фоне лечения, состав микрофлоры пародонтального кармана существенно меняется.

Э. Р. Тамарова с соавт. в своих исследованиях выявили, что у больных хроническим пародонтитом до лечения в содержимом пародонтального кармана наиболее часто выявляются *S. mutans* – у 78,1 %, *S. oralis* и *S. sobrinus*, соответственно, у 67,2 % и 56,3 % обследованных больных [87].



О. А. Зорина с соавт. считают, что лидерами роста на фоне прогрессирующего пародонтита являются *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. forsythia*, демонстрирующие прогрессирующее увеличение относительно общей бактериальной массы более чем в 100 раз [36].

В. Н. Царев с соавт., кроме вышеперечисленных микроорганизмов к патогенам прогрессирования относит *A. actinomycetemcomitans* [94].

Таким образом, мнение ученых относительно ведущих пародонтопатогенов неоднозначно. Однако большинство исследователей отводят основную роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта следующим культивируемым микроорганизмам: *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. mitis*, *S. uberis*, *V. parvulla*, *R. dentacariosa*, *A. viscosus*, *A. naeslundii*, *A. israelii*, *Capnocytophaga* spp., *Enterobacter* spp., и др. Среди некультивируемых ведущая роль принадлежит *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *F. periodonticum*. Микроорганизмами, маркерами начала патологического процесса в пародонте, можно рассматривать *T. forsythia*, *A. israelii* и *C. rectus*, а маркерами прогрессирования воспалительного процесса являются *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans*.

### 1.2.2 Особенности микробиома у пациентов с периимплантатами

Воспалительная реакция тканей, окружающих остеоинтегрированный имплантат, сопровождается потерей опорной кости, что делает его сходным с хроническим пародонтитом [115]. Однако патология в виде периимплантита более сложна. Это связано, прежде всего, со структурными особенностями периимплантной зоны. Так, L. Canullo с соавт. высказали предположение, что в отличие от зуба имплантат не имеет пародонтальной связки и из-за подвижности тканей периимплантной зоны подвергается большей травматизации во время функционирования, кроме того, это повышает адгезивные возможности микроорганизмов, способствуя увеличению контаминации ими периимплантных зон, в результате происходит быстрое прогрессирование периимплантита [110].

Поверхностный оксидный слой имплантата требует определенной физико-химической пескоструйной обработки для обеспечения биосовместимости имплантата с окружающими его тканями, в то же время шероховатая поверхность имплантата является благоприятным местом прикрепления микроорганизмов. Патологический процесс в виде сопутствующего пародонтита способствует возникновению или прогрессированию воспалительного процесса в тканях, окружающих имплантат. При этом кислая среда жизнедеятельности микроорганизмов вокруг имплантата является физико-химической угрозой для стабильности оксидного слоя имплантата, что с течением времени может привести к нарушению соединения имплантата с десной и костью, а в дальнейшем – к потере окружающих и поддерживающих имплантат тканей. В связи с этим знание видового спектра, связанного с периимплантитом, является необходимым для профилактики и успешного лечения периимплантитов, особенно у лиц, страдающих пародонтитом в анамнезе.

Анализ литературных источников показал, что микрофлора при воспалительных процессах периимплантных зон и пародонта различается по количественному и качественному составу. Перимплантит представляет собой гетерогенную инфекцию большей сложности, вызванную преимущественно некультивируемыми грамотрицательными видами бактерий в отличие от пародонтита [1, 23, 57, 94, 124].

По данным научных исследований в Университете Эль Боске (Колумбия) частоту обнаружения методом ПЦР пародонтопатогенов полости рта у пациентов с типичными формами периимплантита можно представить следующим образом: *A. actinomycetemcomitans* – в 52,3 %; *P. intermedia* – 42,8 %; *P. gingivalis* – в 33,3 %; *T. forsythia* – в 23,8 % случаев [69, 124]. Однако *P. intermedia* и *T. forsythia* встречались более часто при пародонтите, чем при периимплантите. Также при периимплантите чаще чем при пародонтите обнаруживались *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *C. albicans*. В то время как *P. micra*, *P. intermedia* и *F. nucleatum* были в более высокой пропорции в консорциумах при периимплантите в сравнении со здоровыми имплантатами.

При сравнении бактериальных сообществ периимплантитов и пародонтитов также наблюдались различия. Периимплантит характеризовался большим видовым разнообразием (*Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Campylobacter* spp., *Butyrivibrio* spp., *S. mutans*, *Eubacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Achromobacter xylosoxidans*), чем пародонтит, и содержанием большего количества микроорганизмов в анализируемом биологическом материале. При этом микробный состав периимплантных зон представлен в исследованиях следующими микроорганизмами: *E. nodatum*, *Eubacterium brachy*, [*Eubacterium*] *saphenum* (*E. saphenum*), [*Eubacterium*] *minutum* (*E. minutum*), [*Eubacterium*] *infirimum* (*E. Infirimum*), *Filifactor alocis*, *Slackia exigua*, *Parascardovia denticolens*, *Dialister invisus*, *Actinomyces cardiffensis* и *Gemella sanguinis*, а также грамотрицательными анаэробами, такими как *Mitsuokella* spp., *Leptotrichia hofstadii*, *Kingella denitrificans*. Микроорганизмы оранжевого комплекса, такие как *P. intermedia* и *Streptococcus* spp., также ассоциировались с периимплантитом, что указывает на важную роль этих микроорганизмов в этиологии периимплантита [124].

Интересно мнение Т. Л. Шевеллы, которая выдвигает предположение о роли *H. pylori* в развитии периимплантита. Проведенные исследования показали присутствие *H. pylori* в ротовой жидкости и в содержимом костной раны, где находились дезинтегрированные дентальные имплантаты [100, 139]. Патогенные штаммы *H. pylori* являются устойчивыми к воздействию агрессивных факторов, иммунной реакции организма, способны длительно существовать в желудке и полости рта, поэтому их можно расценивать как симбионты. Пародонтальные карманы, возникающие при заболеваниях пародонта и периимплантитах создают благоприятные микроаэрофильные условия для существования бактерий. Высокая степень контаминации пародонтальных карманов *H. pylori* при интактной слизистой желудка свидетельствуют о возможности нисходящего бактериального заражения [64].

Н. И. Быкова с соавт. при изучении микробной обсемененности периимплантных зон при периимплантите отмечают увеличение уровня колонизации

их микроорганизмами на 2–3 порядка по сравнению с результатами микробиологического анализа пациентов с интактной периимплантной зоной опорных имплантатов. Из 15 обследованных у 8 больных (53,3 %), по результатам проведённого обследования, были выявлены аэробно-анаэробно-грибковые ассоциации микроорганизмов, у 7 (46,6 %) – аэробно-анаэробные. Во всех случаях доминировали облигатные анаэробы: у 10 больных (66,6 %) – *F. nucleatum* со степенью обсемененности  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/мл; у 6 больных (40,0 %) – *Prevotella oralis* со степенью обсемененности  $10^6$ - $10^8$  КОЕ/мл; у 5 больных (33,3 %) – *Porphyromonas spp.* со степенью обсемененности  $10^8$  КОЕ/мл. Кроме того, в исследуемом материале выделены стафилококки – у 13 (86,6 %), стрептококки – у 12 (80,0 %), различные виды энтеробактерий – у 7 (46,6 %), пептострептококки – у 2 (13,3 %), патогенные дрожжевые грибы – у 8 (53,3 %) пациентов [13].

В работах R. S. Preethanath с соавт. при периимплантите наблюдается следующий комплекс пародонтопатогенных микроорганизмов: *T. forsythia* – в 55,6 %, *P. gingivalis* – в 50,0 %, *F. nucleatum* – в 44,4 %, *A. actinomycetemcomitans* – в 38,9 %, *P. intermedia* – в 38,9 % случаев. Ассоциация вышеупомянутых микроорганизмов с грибами *Candida spp.*, *Enterobacter spp.* и с бактериями видов *S. intermedius*, *P. micra* и *S. aureus* выявлены, соответственно, в 44,4 %, 38,9 %, 13,2 %, 13,2 % и 28,5 % случаев [131].

Исследования D. Ziebolz с соавт. по дифференциальной диагностике периимплантита с пародонтитом выявили преобладание микроорганизмов вида *T. denticola* в десневой жидкости [152].

По мнению Н. А. Панахова с соавт. существует бесспорная связь между формированием биопленки на поверхности имплантата и иницированием воспалительного процесса вокруг остеоинтегрированных зубных имплантатов. При этом наблюдается увеличение микробной обсемененности периимплантных зон в динамике после постановки имплантатов. Через месяц после имплантации в образцах, взятых из десневой борозды зуба количество *T. denticola* и *T. forsythia* увеличивается на 19,1 % и 5,8 % соответственно. Через 12 месяцев распространенность *T. forsythia* и *P. intermedia* в периимплантной зоне по сравнению с их количеством в десневой борозде была выше на

24,0 % и 13,9 % соответственно. Сравнительный анализ распространенности микроорганизмов в период между первым и двенадцатым месяцами показал возрастание *P. intermedia* в местах имплантации в среднем на 15,3 %; *T. forsythia* – на 39,2 % ( $p < 0,05$ ) [66].

В своих работах И. С. Мащенко с соавт. отмечают в отсроченном периоде после дентальной имплантации развитие воспалительно-деструктивного процесса в периимплантной зоне из-за воздействия специфической пародонтальной инфекции, которая обычно состоит из комплекса 6–7 пародонтопатогенов, способных в любой комбинации оказывать повреждающий эффект [57].

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о значимой роли участия микробиоты в развитии и прогрессировании воспалительных изменений пародонта. В связи с ростом частоты использования зубных имплантатов существует необходимость изучения спектра этиологически значимых микроорганизмов в развитии и прогрессировании периимплантитов с целью разработки мер профилактики и лечения.

### **1.3 Современное состояние проблемы коррекции микробиоценоза у пациентов с воспалительным поражением пародонта**

#### **1.3.1 Современное состояние проблемы резистентности к противомикробным препаратам в стоматологической практике**

Анализ научных данных подтверждает широкий опыт использования стоматологами антибактериальных препаратов для лечения одонтогенной инфекции [27, 76]. Спектр назначаемых с этой целью антибиотиков различен.

Так, по данным А. А. Кабановой и соавт., частота использования антибактериальных препаратов в России составляет: амоксициллин – в 34,0 %, амоксициллин с клавулановой кислотой – в 26,0 %, цефазолин в 10,0 %, ципрофлоксацин – в 8,0 %, цефтриаксон – в 3,0 %, доксициклин – в 2,0 %, метронидазол – в 1,0 % случаев [41].

При тяжелых формах пародонтита, по данным С. И. Токмаковой и Л. В. Чудовой, предпочтение отдают бета-лактамным антибиотикам (ампициллину, цефалоспорины); фторхинолонам (ципрофлоксацину); ванкомицину. Среди противогрибковых препаратов наибольшая чувствительность выявлена к нистатину и флуконазолу. При этом в отношении *C. albicans* назначают чувствительные к ней амфотерицин В и интраконазол [89].

Исследования Е. С. Шаповаленко показали, что при пародонтитах средней степени тяжести у бактерий-ассоциантов определяется высокая чувствительность к метронидазолу – в 51,0 %, к азитромицину – в 34,0 %, к ципрофлоксацину – в 11,0 %, к амоксиклаву – в 8,0 % случаев [99].

Спектр использования антибиотиков при воспалительных заболеваниях пародонта отличается в некоторых странах. В Японии в стоматологической практике назначают пероральные цефалоспорины третьего поколения с широким спектром активности [123]. В странах Европы чаще всего используют антибиотики пенициллинового ряда и клиндамицин. При этом среди антибиотиков пенициллинового ряда так же, как в России отдается предпочтение комбинированным антибиотикам, таким как амоксилав. Использование антибиотиков данной группы обусловлено высокой колонизацией полости рта  $\beta$ -лактамаза-продуцирующими штаммами бактерий. Большую популярность у стоматологов европейских клиник, связанную с воздействием препарата на анаэробную микрофлору, имеет метронидазол [118].

Широкое использование антибиотиков делает актуальной проблему антибиотикорезистентности и поиск путей ее преодоления [112].

В таблице 1 представлены данные научных исследований по доле лиц среди стоматологических пациентов, у которых выявлена резистентность одонтогенной микрофлоры к наиболее часто используемым в стоматологической практике антимикробным препаратам.

Таблица 1 – Доля лиц среди пациентов, у которых выявлена резистентность одонтогенной микрофлоры к наиболее часто используемым в стоматологической практике антимикробным препаратам

Антибиотик	Доля лиц, имеющих одонтогенную микрофлору с резистентностью к антибиотику, %	Ссылка на источник
Пенициллин	45,0	85
Оксациллин	65,0	85
Амоксициллин	42,0	83
Амоксиклав	8,0	89
Цефуроксим	32,0	84
Цефтазидим,	0-5,0	86, 87
Цефтриаксон,		
Цефотаксим,		
Цефоперазон/Сульбактам		
Имипенем	0-5,0	86, 87
Меропенем.		
Амикацин		
Гентамицин	20,0-30,0	86, 88
Эритромицин	24,0	88
Азитромицин	34,0	89
Линкомицин	38,0	83
Клиндамицин	13,0	86
Ванкомицин	0	86
Доксициклин	3,3	86
Ципрофлоксацин	6,6	86
Левифлоксацин	5,0	88
Метронидазол	40,0-49,0	83, 89

Таким образом, рост антибиотикорезистентности у микроорганизмов, являющихся источником воспалительных заболеваний пародонта, способствует пересмотру существующих схем и поиску новых эффективных подходов к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта.

### 1.3.2 Основные направления решения проблемы резистентности к антимикробным препаратам при пародонтитах и периимплантитах

Среди существующих современных методов борьбы с периимплантными инфекциями используют нанесение различных покрытий на дентальные имплантаты, которые обладают антимикробным свойством и улучшают процессы остеоинтеграции.

Эффективна, например, активная или пассивная адсорбция бактериофагов на поверхности имплантируемых материалов. Антибактериальные компоненты в виде смеси бактериофагов против бактерий родов *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Bacillus* входят в состав фиксирующих цементов [70].

Для антибактериального и остеогенного эффекта также используют наночастицы драгоценных металлов. Так, наночастицы золота, нанесенные на силанизированную поверхность титанового имплантата, значительно увеличивают остеогенное дифференцирование мультипотентных стромальных клеток жировой ткани человека [119].

Наночастицы серебра, используемые в составе регенерирующих гелей имеют многоуровневый противомикробный эффект (антибактериальный, антигрибковый, противовирусный), медленное развитие резистентности, низкий уровень токсичности. Последние данные литературы свидетельствуют о том, что ранозаживляющее действие препаратов с наночастицами серебра обусловлено не только антибактериальными, но и противовоспалительными репаративными свойствами за счет регулирующего действия на активность про- и противовоспалительных цитокинов [12].

В стоматологии препараты с наночастицами серебра нашли широкое применение. Хорошо известна антибактериальная активность частиц серебра при эндодонтическом лечении зубов, при остром и хроническом воспалении в тканях пародонта, их противокариозный эффект [71, 72]. Исследования А. L. Vega-Jiménez с соавт. субсалицилатных наночастиц висмута с анаэробной антибактериальной активностью показали отсутствие цитотоксического



действия на организм и возможность применения средства в стоматологических материалах или антисептических растворах [145]. С. J. Seneviratne в своих работах демонстрирует действие нового перспективного противомикробного агента хлоргексидина, инкапсулированного в наночастицы мезопористого диоксида кремния на ротовую микробную биопленку [137]. Y. Xu с соавт. выявили угнетение роста *Citrobacter* и *Pseudomonas* в биопленке, также содержащей в своем составе  $\gamma$ -*Proteobacteria* наночастицами оксида церия [149].

Среди направлений, используемых для коррекции иммунологических нарушений, следует отметить применение пробиотиков, бактериофагов, вакцинных препаратов на основе лизатов бактерий и собственно иммуномодуляторов. Пробиотики и бактериофаги действуют на коррекцию иммунитета опосредованно, улучшая микробный состав слизистой полости рта, пародонтальных карманов и периимплантных зон. В своей работе Н. П. Багдасарян с соавт. изучили влияние «Бифидумбактерина форте» на состояние микрофлоры и изменение уровня провоспалительных (INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8), противовоспалительных цитокинов (IL-4) и коэффициент цитокинового баланса в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГПСТ). Результаты иммунологических исследований указали на достоверно низкие исходные показатели концентрации INF- $\gamma$  и достоверно высокий уровень TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-4 у категорий пациентов с ХГПСТ по сравнению с группой контроля. Кроме того, было установлено, что использование пробиотика «Бифидумбактерин форте» в комплексном лечении пародонта значительно уменьшает обсеменённость зубодесневых карманов грибково-бактериальными ассоциациями (*C. albicans* и *S. oralis*) за счёт антагонистического действия препарата по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам [5].

Одним из методов борьбы с антибиотикорезистентностью, как уже было сказано выше, является лечение бактериальных инфекций с помощью бактериофагов – вирусов, способных избирательно уничтожать бактерии. Научные исследования под руководством М. Fenton выявили 100 % антибактериальную

эффективность рекомбинантных лизинов в отношении *Streptococcus pyogenes* при назальном и пероральном введении мышам совместно с бактериями *S. pyogenes* [98]. S. P. Szafranski с соавт. показали эффективность рекомбинантных лизирующих ферментов бактериофагов в отношении бактерий *A. naeslundii*, *A. actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis*, *F. nucleatum*, *Lactobacillus* spp., *Neisseria* spp., *Streptococcus* spp., *Veillonella* spp. При исследовании действия бактериофагов T4 и F116 на *Escherichia coli* 3000XIII и *Escherichia coli* K12 соответственно отмечается снижение жизнеспособности *E. coli* в составе биоплёнки. Стафилококковый фаг показал свою эффективность к *Staphylococcus epidermidis* [141]. Latz и соавт. исследовали эффективность фагов SL1 SL2 и SL4 в отношении мультирезистентной синегнойной палочки [125].

Еще одним направлением в восстановлении микрофлоры полости рта и иммунного баланса пациентов является использование средств на основе лизатов бактерий, которые по принципу действия похожи на стандартизированную вакцину. Задача терапии лизатами состоит в активизации иммунной системы. Липополисахариды бактерий, входящие в состав подобных вакцинных препаратов, система иммунитета принимает за новый антиген, угрожающий организму, и начинает его нейтрализовать. Вместе с этим нейтрализуются истинный инфекционный агент, возрастает иммунный ответ, что в составе комплексной терапии создает условия для полной ликвидации инфекции [78].

Большинство современных бактериальных лизатов, чаще всего, производят на основе смеси разных бактерий, которые являются наиболее частой причиной соответствующего заболевания. К преимуществам подобных медикаментозных продуктов можно отнести: низкую вероятность развития побочных реакций; высокую эффективность лечения; профилактическое действие – лекарства предотвращают возможность развития обострения, при хроническом варианте течения процесса, снижают вероятность перехода заболевания в хроническую форму [7]. Один из примеров таких препаратов имудон – им-

муностимулирующий препарат бактериального происхождения [39]. Использование препарата в стоматологии обосновано рассмотренными выше механизмами поддержания микробиоценоза полости рта между нормальной и условно-патогенной микрофлорой, которое обеспечивается факторами мукозального иммунитета, в том числе небными миндалинами [122, 126]. Оценку эффективности использования имудона в комплексном лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом провели в своей работе М. И. Гумерова с соавт. [26].

Учитывая последовательность участия иммунной системы организма в элиминации антигенов с первостепенной реакцией неспецифических компонентов и последовательным включением компонентов гуморального иммунитета, приоритет должен быть отдан препаратам из группы стимуляторов врожденного иммунитета. В качестве таковых в комплексном лечении воспалительных поражений пародонта следует рассмотреть фитоадаптогены [29].

Фитоадаптогены способны оказать положительный фармакологический эффект на этиологические факторы и звенья патогенеза болезней пародонта [108]. Их действие заключается в опосредованном влиянии на эффекторные исполнительные органы через нейрогуморальные механизмы, и действием на клеточные структуры непосредственно [104]. Фитоадаптогены изменяют чувствительность клеточных рецепторов к действию нейромедиаторов и гормонов [8, 88]. Фитоадаптогены комплексно воздействуют на организм, проявляют антимикробную, противовоспалительную, антиальтеративную, иммуномодулирующую, антиоксидантную, антистрессорную активность. Доказанным противомикробным действием среди адаптогенов обладает глицирризиновая кислота, входящая в состав солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*). Антимикробное действие солодки направлено на ДНК- и РНК-содержащие вирусы, такие как *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, вирусы папилломы человека, цитомегаловирусы [151]. Антимикробная активность родиолы розовой доказана в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, патогенных штаммов *S. aureus* 668, *E. coli* 1240, *S. epidermidis*, *S. mutans*, *C. albicans* [135, 150].

Разрушение тканей пародонта возникает под воздействием нейтрофилов, стимулированных наличием пародонтопатогенной микрофлоры. Фитоадаптогены способны воздействовать на данное звено патогенеза пародонтита, оказывая антиальтеративное действие, во время которого происходит мобилизация каскадов защиты организма, индуцируется биосинтез белка, ферментов детоксикации, стабилизируются гистогематические барьеры, активизируется энергетический аппарат клетки и повышается устойчивость к неблагоприятным факторам. Так, элеутерококк колючий стимулирует лизосомальную ферментативную активность, экстракты родиолы розовой и элеутерококка стимулируют Т-клеточный иммунитет [121, 150]. Гипоксия, сопутствующая воспалению тканей пародонта, усиливает перекисное окисление липидов с образованием большого количества высокотоксичных продуктов: супероксидного аниона, малонового диальдегида. Происходит разрушение соединительнотканых структур пародонта и замещение их грануляционной тканью, инфильтрированной макрофагами, плазматическими клетками и лимфоцитами. Антиоксидантное действие фитоадаптогенов обусловлено высоким уровнем НАДФН, участвующего в нейтрализации свободно радикальных процессов [9, 30, 121].

Влияние неспецифического иммуномодулятора ликопида из группы мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости оценили в своей работе С. В. Гурьянова с соавт. [27]. Исследование микрофлоры ротовой жидкости было проведено у здоровых лиц до приема иммуномодулятора ликопид (1 мг, 10 дней, 1 раз в день) и через 4 дня после 10-дневного курса показало его влияние на состав микробного пейзажа. Достоверное изменение по результатам исследования на фоне использования ликопида было выявлено в отношении замещения *C. albicans* представителями лактобактерий и бифидобактерий. После применения препарата уменьшилось выделение *Clostridium* spp. почти у половины обследуемых. Разнообразие микрофлоры в динамике повысилось у 73 % молодых людей, при этом основная доля была представлена микроорганизмами родов *Streptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*. Достоверно уменьшилась обсемененность ротовой полости *P. gingivalis* [114].

Механизм действия ликопида на иммунную систему происходит через NOD2 рецепторы, которые представлены как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий. Это и объясняет реагирование на препарат большого разнообразия микроорганизмов. Кроме этого, эффект ликопида основан на восстановлении параметров иммунного статуса в результате прироста числа Т-хелперов, образования адекватного уровня основных классов иммуноглобулинов и ликвидации дефектов фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов [108].

Проблема нормализации гуморального иммунитета у лиц пожилого возраста, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, была решена в работе С. В. Крайнова с соавторами при помощи иммуномодулятора полиоксидония. Эффект применения препарата был оценен по динамике уровня содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов классов sIgA, IgA, IgG и IgM. Включение в схему комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита полиоксидония способствует более скорой и стойкой нормализации иммунологической реактивности пациентов старших возрастных групп, а также более выраженному и пролонгированному повышению показателей эффективности проводимых мероприятий [52].

Гударьян А.А с соавт. описывает результаты комплексного лечения периимплантного мукозита и периимплантита, и представляет основные препараты, используемые для иммунокоррекции состояния пациентов с воспалительными поражениями пародонта [25].

Таким образом, благодаря применению различных покрытий на дентальные имплантаты, использованию различных наночастиц драгметаллов, пробиотиков, бактериофагов, лизатов бактерий, иммуномодуляторов в стоматологической практике может быть решен широкий круг задач: нормализация микробиоценоза ротовой полости при воспалительном поражении пародонта, контроль потенциально-патогенных микробов, снижение продукции ими эндотоксинов, синтез антиоксидантов, активация репаративных процессов, стимуляция работы местного иммунитета.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **ГЛАВА 2. ОЦЕНКА МИКРОБИОТЫ ПЕРИИМПЛАНТНЫХ ЗОН ПАЦИЕНТОВ**

#### **2.1 Обоснование принципа формирования групп пациентов**

Существуют различные подходы к формированию групп пациентов. В большинстве проанализированных нами работ, посвященных пародонтитам, группы пациентов формируют в зависимости от степени тяжести заболевания – с легкой, средней и тяжелой. При этом тяжесть заболевания определяется уровнем необратимых изменений опорно-удерживающих тканей и альвеолярной кости, при котором резорбция альвеолярной кости сопровождается апикальным смещением десны и образованием пародонтального кармана [40, 85].

В работах, посвященных перимплантитам, пациенты чаще распределялись по принципу наличия воспалительных перимплантатных изменений в десневой зоне без задеирования костной ткани (мукозиты) и с резорбцией костной ткани в области имплантатов (перимплантиты) [22, 60].

По данным отдельных научных исследований установлено, что пародонтит часто является спутником перимплантита. Определенный спектр микроорганизмов, присутствующий в пародонтальных карманах, в той или иной мере обнаруживается в зонах установленных имплантатов и может стать причиной возникновения развития воспаления вокруг имплантатов различной степени тяжести, которое зависит от количественного и качественного состава микробиоты [32, 85].

Экспериментальные работы по оценке совместного течения двух этих процессов в зависимости от показателей микробиологического профиля на данный момент представляют большой интерес. Поэтому в данном научном исследовании мы решили провести оценку течения перимплантита при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом. В связи с чем использовали два подхода при разделении исследуемых на группы: 1-й – по наличию и уровню проявления воспаления перимплантатных тканей; 2-й – с наличием или отсутствием сопутствующего пародонтита. Все пациенты с пародонтитом, принявшие участие в научном исследовании, имели легкую,

либо среднюю степень тяжести заболевания. В момент имплантации пародонтит был переведен в стадию ремиссии. Однако, по прошествии времени у данных пациентов, в связи с недостаточным проведением гигиенических мероприятий или из-за других возможных причин, нельзя было исключить развитие обострения заболевания.

В результате 127 пациентов с установленными имплантатами в стоматологии ООО «Стоматологическая клиника» были поделены на две основные группы. В первую (контрольную) группу вошли 34 человека, не имеющие в анамнезе признаков периимплантита или мукозита; вторую группу составили лица с патологией в периимплантной зоне – 93 человека. В свою очередь первая (контрольная) группа была поделена на две подгруппы: с патологией и без патологии пародонта. Вторая группа, с патологией в области периимплантных тканей, была разделена на три подгруппы по степени тяжести воспалительного процесса: 2.1 – больные с мукозитом, т. е. без потери костной ткани; 2.2 – с периимплантитом в стадии ремиссии; 2.3 – больные с периимплантитом, быстрым прогрессированием заболевания и потерей имплантата. В свою очередь каждая из этих групп была поделена на две подгруппы: с патологией и без патологии пародонта. При этом все группы были сформированы равномерно по возрасту и полу (Таблица 2).

Таблица 2 – Группы пациентов с имплантатами, сформированные в зависимости от пародонтологического статуса

Группа пациентов № 1		Группа пациентов № 2					
1.1.	1.2	2.1		2.2		2.3	
		2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
n=15	n=19	n=15	n=18	n=15	n=15	n=15	n=15
Примечания:							
1. 1.1 – контрольная группа пациентов без периимплантита и пародонтита							
2. 1.2 – контрольная группа пациентов без периимплантита с пародонтитом							
3. 2.1.1 – группа пациентов с мукозитом без патологических изменений в пародонте							
4. 2.1.2 – группа пациентов с мукозитом с патологическими изменениями в пародонте							
5. 2.2.1 – группа пациентов с периимплантитом в стадии ремиссии без патологических изменений в пародонте							
6. 2.2.2 – группа пациентов с периимплантитом в стадии ремиссии с патологическими изменениями в пародонте							
7. 2.3.1 – группа пациентов с периимплантитом, быстрым прогрессированием заболевания и потерей имплантата без патологических изменений в пародонте							
8. 2.3.2 – группа пациентов с периимплантитом, быстрым прогрессированием заболевания и потерей имплантата с патологическими изменениями в пародонте							

## 2.2 Анализ состояния местного пародонтального статуса и периимплантных зон

Анализ состояния местного пародонтального статуса и зон дентальных конструкций проводили, используя «Индекс гигиены Green Vermillion» [85] и «Пародонтальный индекс Russel» [32], гингивальный индекс по Apse [92], индекс оценки налёта вокруг имплантатов по Mombelli [92], а также предложенный нами подход к оценке клинических и рентгенологических симптомов у пациентов с имплантатами. При этом использовали систему балльной оценки гигиенических индексов, клинических и рентгенологических симптомов у исследуемых групп, представленную выше в разделе «Методы оценки состояния местного пародонтального статуса и периимплантных зон».

Результаты балльной оценки клинических симптомов, гигиенических индексов и рентгенологического состояния местного пародонтального статуса и периимплантных зон представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты балльной оценки клинических симптомов, гигиенических индексов и рентгенологического состояния местного пародонтального статуса и зон дентальных конструкций у исследуемых групп пациентов с имплантатами

Группа пациентов	Среднее количество баллов в группах при оценке					
	клинических симптомов	значения индекса				рентгенологического статуса
		Green Vermillion	Russel	Mombelli	Apse	
1.1	0,00	0,75	1,07	0,20	0,00	0,00
1.2	0,53	1,67	3,16	1,21	0,00	0,00
2.1.1	1,16	1,35	1,82	1,50	1,17	0,00
2.1.2	2,16	2,32	4,24	2,40	1,80	0,22
2.2.1	0,00	0,80	0,73	0,00	0,33	1,00
2.2.2	1,80	1,73	3,52	1,88	1,38	1,60
2.3.1	4,67	2,90	1,37	2,70	2,70	3,00
2.3.2	5,38	2,51	4,86	2,75	2,75	2,88



Последовательность сравнения по всем показателям (клиническим симптомам, значениям гигиенических индексов, рентгенологическому статусу) провели следующим образом. Сначала сравнили состояние клинических проявлений, состояние гигиены и рентгенологический статус внутри контрольной группы (1), группы лиц с мукозитом (2.1), с периимплантитом в стадии ремиссии (2.2) и прогрессирующим периимплантитом (2.3) без и с пародонтитом; затем провели сравнение групп, имеющих периимплантит без пародонтита в зависимости от прогрессирования процесса; и, наконец, сравнили группы, имеющие периимплантит с признаками пародонтита, также в зависимости от прогрессирования процесса, оценивая изменение показателей в направлении от имеющихся в группе контроля, у лиц при периимплантите в стадии ремиссии, далее при мукозите и прогрессирующем периимплантите.

Если сравнивать результат балльной оценки клинических симптомов в контрольных группах пациентов без- (1.1) и с пародонтитом (1.2), то можно заметить незначительную разницу между анализируемыми показателями. Низкий уровень клинических проявлений в группе 1.2 обоснован ранее представленными нами данными, а именно, перед постановкой имплантата пародонтит, при его наличии у пациентов, переводился в стадию ремиссии.

Дальнейшее сравнение подгрупп без- и с пародонтитом в основных группах с мукозитом (2.1.1 с 2.1.2); с периимплантитом в стадии ремиссии (2.2.1 с 2.2.2); с прогрессирующим периимплантитом (2.3.1 с 2.3.2.) свидетельствует о преобладании выраженности клинической симптоматики в группах у лиц с имплантатами, одновременно имеющими пародонтит, соответственно: 1,16 против 2,16; 0,00 против 1,80; 4,67 против 5,38.

Если сравнивать изменение клинической симптоматики на фоне прогрессирования периимплантита, то группа лиц с периимплантитом в состоянии ремиссии (2.2.1) по клиническим показателям сравнима с группой контроля (1.1). Клиническая симптоматика у лиц с мукозитом (2.1.1.) более выражена, чем у лиц в состоянии ремиссии периимплантита, а у лиц в группе

с прогрессирующим периимплантитом (2.3.1) более выражена, чем у лиц с мукозитом (2.1.1). Такая же динамика в зависимости от степени прогрессирования периимплантита наблюдается и в группах, имеющих пародонтит (группы 1.2; 2.2.2; 2.1.2; 2.3.2). Однако выраженность этих изменений значительно больше, чем в группах сравнения без пародонтита (1.1; 2.2.1; 2.1.1; 2.3.1).

При анализе гигиенических индексов, которые были использованы для оценки состояния пародонта (Green Vermilion и Russel), во всех группах сравнения (1.1 и 1.2; 2.1.1 и 2.1.2; 2.2.2 и 2.2.1; 2.3.1 и 2.3.2) наибольший уровень налета и изменений наблюдались у лиц с периимплантитами с сопутствующим пародонтитом.

Сравнение гигиенических индексов на фоне прогрессирования периимплантита без пародонтита показало, что показатели балльной оценки сопоставимы с клиническими проявлениями в соответствующих группах. Уровень гигиены в группе лиц с состоянием ремиссии периимплантита (2.2.1) сравним с группой контроля. Качество гигиены и состояние пародонта ухудшается в направлении от лиц в группе с состоянием ремиссии периимплантита (2.2.1) к лицам с мукозитом (2.1.1.) и прогрессирующим периимплантитом (2.3.1). Такая же динамика по уровню ухудшения состояния гигиены периимплантных зон наблюдается в группах, имеющих пародонтит (от группы 1.2 к группам 2.2.2; 2.1.2; 2.3.2). Однако выраженность этих изменений, как и выраженность клинической симптоматики, значительно больше, чем в группах сравнения без пародонтита (1.1; 2.2.1; 2.1.1; 2.3.1).

Если сравнивать изменения в значениях индексов, характеризующих состояние периимплантных зон (Mombelli и Arse), то закономерность изменения балльной оценки в группах повторяет вышеописанную картину по индексам (Green Vermilion и Russel). Так, группы лиц с патологией пародонта 2.1.2; 2.2.2 и 2.3.2 имеют более высокие индексные значения, чем в группах 2.1.1; 2.2.1 и 2.3.1 со здоровым пародонтом. Можно выявить взаимосвязь

между индексной оценкой налета по Mombelli и гигиеническим индексом Green Vermilion. Показатели этих индексов одинаково нарастают от группы ремиссии периимплантита (2.2.1) к группе с мукозитом (2.1.1) и прогрессирующим периимплантитом (2.3.1), что с большей степенью вероятности свидетельствует о возможной взаимосвязи количественного микробного фактора с клиническими проявлениями заболевания. Индекс Arpe в свою очередь характеризует тяжесть процесса и воспалительные проявления у лиц с состоянием периимплантита без воспалительных явлений в пародонтальных тканях, и также возрастает от группы лиц с периимплантитом в состоянии ремиссии к группе лиц с мукозитом и прогрессированием периимплантита.

Оценка рентгенологического статуса показала отсутствие нарушения целостности костных структур, окружающих имплантат в группах контроля и в группах с начальными проявлениями периимплантита в виде мукозита.

Истончение кортикальной пластины, окружающей имплантат, нарушение ее целостности в пределах 2 мм было выявлено в группах лиц, находящихся в состоянии ремиссии периимплантита.

Выраженные рентгенологические изменения наблюдались в группах пациентов с прогрессированием периимплантита (2.3.1 и 2.3.2) и характеризовались горизонтальной и вертикальной резорбцией костной ткани альвеолярного отростка вокруг имплантов от 2 мм до 4 мм, вплоть до полной деструкции кости. Следует заметить, что в этих группах разница рентгенологических изменений не зависит от наличия пародонтита, такая же закономерность прослеживается и по выраженности клинической симптоматики, и по индексам гигиены.

Таким образом, по результатам данного исследования выявили взаимосвязь между ухудшением клинической симптоматики, гигиенических индексов и рентгенологического статуса с наличием пародонтита в

анализируемых группах с имплантатами. Исключение составили лица, имеющие пародонтит в анамнезе и прогрессирующий периимплантит на момент исследования (2.3.2), у данных пациентов практически все показатели сравнимы с таковыми у лиц в группе 2.3.1 без пародонтита. Предполагаемая закономерность обосновывает необходимость поиска дополнительных факторов, кроме воспалительных изменений в пародонте, способствующих прогрессированию периимплантита на поздних этапах его развития.

### **2.3. Результаты бактериологического этапа исследования**

Анализ исследования микробиоты у пациентов с периимплантитами проводили в двух направлениях: сравнивая микробиоту у пациентов в группах с различной степенью периимплантита с сопутствующим пародонтитом и без него; анализируя независимо от пародонтита – как изменяется микрофлора на фоне прогрессирования периимплантита. При этом микроорганизмы, выделенные и идентифицированные у пациентов, были разделены на две подгруппы: облигатные анаэробы, приспособленные к существованию в условиях макроорганизма, присутствующие в данном биотопе постоянно (культивируемые, выделенные и идентифицированные на данном этапе бактериологического исследования; плохо культивируемые – идентифицированные методом молекулярно-генетического анализа с использованием ПЦР, которые будут рассмотрены далее), а также факультативные анаэробы и аэробы, проявляющие свою активность на фоне иммуносупрессивного состояния организма [77].

#### **2.3.1 Анализ роли облигатных анаэробов в развитии периимплантита**

На первом этапе провели оценку частоты встречаемости отдельных видов микроорганизмов в каждой группе пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка частоты встречаемости отдельных видов микроорганизмов в каждой группе пациентов

Вид микроорганизма	Доля лиц в группе, у которых выделен данный вид микроорганизма, %							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>V. parvula</i>	60,00	52,63	60,00	66,67	53,33	47,37	53,33	38,89
<i>B. ovatus</i>	26,67	5,26	20,00	26,32	20,00	5,26	26,67	10,53
<i>B. fragilis</i>	20,00	5,26	26,67	21,05	13,33	15,79	20,00	10,53
<i>B. vulgatus</i>	6,67	10,53	13,33	15,79	6,67	15,79	6,67	10,53
<i>P. buccalis</i>	6,67	5,26	13,33	15,79	6,67	5,26	13,33	15,79
<i>P. nigrescens</i>	6,67	0,00	13,33	15,79	13,33	5,26	6,67	10,53
<i>F. nucleatum</i>	0,00	0,00	13,33	21,05	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>L. buccalis</i>	0,00	0,00	6,67	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>P. stomatis</i>	13,33	21,05	26,67	31,58	20,00	21,05	13,33	15,79
<i>P. anaerobius</i>	6,67	10,53	20,00	36,84	13,33	10,53	13,33	15,79
<i>B. dentium</i>	60,00	26,32	46,67	31,58	53,33	31,58	46,67	26,32
<i>N. flava</i>	40,00	21,05	26,67	26,32	20,00	21,05	33,33	21,05
<i>N. mucosa</i>	33,33	0,00	13,33	5,26	13,33	5,26	20,00	10,53
<i>N. perflava</i>	13,33	0,00	13,33	5,26	20,00	5,26	6,67	10,53
<i>N. subflava</i>	13,33	5,26	6,67	5,26	13,33	5,26	13,33	5,26

Окончание таблицы 4

Вид микроорганизма	Доля лиц в группе, у которых выделен данный вид микроорганизма, %							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>A. cardiffensis</i>	6,67	10,53	13,33	15,79	6,67	10,53	13,33	10,53
<i>A. israelii</i>	13,33	10,53	20,00	26,32	6,67	10,53	20,00	15,79
<i>A. naeslundii</i>	13,33	10,53	26,67	31,58	6,67	10,53	13,33	21,05
<i>A. oris</i>	13,33	10,53	13,33	15,79	6,67	5,26	13,33	10,53
<i>A. odontolyticus</i>	6,67	5,26	13,33	10,53	6,67	10,53	6,67	5,26
<i>A. viscosus</i>	0,00	5,26	13,33	15,79	6,67	5,26	6,67	10,53
<i>L. acidophilus</i>	13,33	10,53	6,67	0,00	13,33	10,53	6,67	10,53
<i>L. fermentum</i>	0,00	15,79	6,67	0,00	0,00	15,79	13,33	0,00
<i>L. brevis</i>	13,33	5,26	6,67	5,26	13,33	5,26	6,67	5,26
<i>L. casei</i>	13,33	0,00	0,00	5,26	13,33	0,00	6,67	5,26
<i>L. crispatus</i>	0,00	0,00	6,67	5,26	0,00	0,00	6,67	5,26
<i>L. paracasei</i>	13,33	5,26	13,33	5,26	13,33	5,26	13,33	10,53
<i>L. pentosus</i>	0,00	0,00	6,67	5,26	6,67	5,26	6,67	5,26
<i>L. plantarum,</i>	0,00	0,00	13,33	5,26	6,67	0,00	13,33	5,26
<i>L. rhamnosus</i>	0,00	0,00	6,67	5,26	6,67	0,00	6,67	5,26

В группах лиц с мукозитом различия наиболее выражены по представителям рода *Peptostreptococcus* spp. (*P. stomatis*, *P. anaerobius*) и *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*) особенно в группе с сопутствующим пародонтитом. Частота встречаемости в группе лиц с мукозитом и патологией пародонта превышает таковую в контрольной группе (и в группе лиц с состоянием ремиссии) с сопутствующим пародонтитом по *P. stomatis* и *P. anaerobius* в 1,5 (1,5) и 3,5 (3,5) раза соответственно; по *A. israelii* и *A. naeslundii* в 1,0 (1,0) и 2,5 (2,5) соответственно; *A. oris* в 1,5 (3,0) соответственно; *A. odontolyticus* в 2,0 (1,0) соответственно; *A. viscosus* в 3,0 (3,0) раза соответственно.

В группе лиц с мукозитом выявлены также такие микроорганизмы как *F. nucleatum*, *Leptotrichia buccalis*, ускоряющие развитие воспалительных заболеваний пародонта. По данным научных исследований, эти бактерии являются основой зубного налета и прикрепляют на своей поверхности другие, более мелкие бактерии – кокки и палочки, а также грибы рода *Candida*, что увеличивает скорость образования биоплёнок и способствует прогрессированию, а также генерализации воспалительного процесса [99].

Однако определение частоты встречаемости микроорганизмов недостаточно для формирования представления о значимом участии микробиоты в развитии и прогрессировании периимплантита. В связи с этим далее, используя выбранные направления для оценки микробиоты, сравнили количество микроорганизмов облигатных анаэробов у лиц с имплантатами в классифицируемых группах пациентов (Таблица 5).

Из данных, представленных в таблице 5, следует, что изменение количества микроорганизмов в сравниваемых группах (с периимплантитом относительно контрольных групп без периимплантита) происходит в отношении таких микроорганизмов как *V. parvula*, *B. dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*).

Таблица 5 – Сравнительная оценка количества микроорганизмов облигатных анаэробов (lg КОЕ/мл) в группах лиц с имплантатами

Вид микроорганизма	Количество микроорганизмов облигатных анаэробов в группах, lg КОЕ/мл (Ме (25% - 75%))							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>V. parvula</i>	8,70 (6,48-9,92)	8,50 (7,48-9,53)	4,85 (3,85-5,85)*	<b>3,60</b> <b>(2,60-4,65)*</b>	8,85 (7,78-9,90)	8,78 (6,78-9,78)	3,85 (3,70-3,95)*	3,90 (3,70-4,10)*
<i>Bacteroides</i> spp. ( <i>B. fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. ovatus</i> )	2,63 (2,39-2,88)	<b>3,70</b> <b>(3,65-3,78)</b>	5,20 (4,30-5,60)*	<b>5,30</b> <b>(4,30-6,30)*</b>	3,78 (2,70-4,85)	3,80 (3,70-3,90)*	5,78 (3,78-6,78)*	4,55 (3,70-5,57)*
<i>Prevotella</i> spp. ( <i>P. buccalis</i> , <i>P. nigrescens</i> )	2,40 (1,90-2,90)	<b>3,49</b> <b>(2,40-4,58)</b>	5,88 (4,33-7,43)*	<b>6,57</b> <b>(4,90-8,20)*</b>	2,30 (2,10-2,50)	2,85 (2,40-3,95)*	5,85 (3,85-7,51)*	4,57 (4,40-5,42)
<i>F. nucleatum</i>	Н	Н	5,85 (5,75-5,95)	Н	Н	Н	Н	Н
<i>L. buccalis</i>	Н	Н	5,60 (5,40-5,78)	4,85 (4,70-4,95)	Н	Н	Н	Н
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ( <i>P. anaerobius</i> , <i>P. stomatis</i> )	3,67 (3,30-4,04)	4,67 (3,78-5,56)	5,48 (3,48-7,48)*	5,07 (3,60-6,54)	4,60 (3,60-5,60)	4,75 (4,60-4,90)	5,78 (4,70-6,85)*	4,78 (4,48-5,08)
<i>B. dentium</i>	5,42 (4,90-5,90)	<b>5,36</b> <b>(3,30-5,40)</b>	4,48 (3,6-5,36)*	<b>3,48</b> <b>(3,48-3,50)*</b>	5,48 (4,45-6,51)	5,31 (4,60-6,08)	3,85 (3,85-3,85)*	3,70 (3,65-3,78)*
<i>Neisseria</i> spp. ( <i>N. flava</i> , <i>N. mucosa</i> , <i>N. perflava</i> , <i>N. subflava</i> )	4,54 (3,85-5,23)	5,35 (4,70-5,90)	4,09 (3,78-4,38)*	<b>3,90</b> <b>(2,72-5,15)*</b>	4,87 (3,85-5,80)	4,85 (3,85-5,70)	4,19 (3,48-4,90)*	4,25 (3,60-4,90)*



Окончание таблицы 5

Вид микроорганизма	Количество микроорганизмов облигатных анаэробов в группах, lg КОЕ/мл (Me (25% - 75%))							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>Actinomyces</i> spp. ( <i>A. cardiffensis</i> , <i>A. israelii</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. oris</i> , <i>A. odontolyticus</i> , <i>A. viscosus</i> )	5,92 (5,60-6,25)	6,03 (5,39-6,62)	6,48 (5,30-7,66)*	6,08 (5,78-6,30)	5,70 (4,70-6,5)	5,90 (5,70-6,2)	6,78 (6,48-7,08)*	5,90 (5,40-6,5)
<i>Lactobacillus</i> spp. ( <i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. pentosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> )	4,85 (4,63-5,07)	<b>4,52</b> <b>(3,54-5,51)</b>	4,39 (3,82-4,97)*	<b>3,70</b> <b>(3,59-3,8)*</b>	4,67 (4,48-4,88)	4,53 (3,48 - 5,58)	3,90 (2,48-5,31)*	3,78 (3,10-4,48)*
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Me (25% - 75%) – медиана и интервал между 25-м и 75-м перцентилями (интерквартильный размах)</li> <li>2. «*» различие с показателями сравниваемых групп с периимплантитом относительно контрольных групп без периимплантита статистически значимо (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>3. Значения, выделенные жирным шрифтом – различия внутри групп с пародонтитом и без пародонтита статистически значимы (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>4. Н – микроорганизм не был выделен</li> </ol>								

В группах лиц с мукозитом (2.1.1, 2.1.2) и прогрессирующим периимплантитом (2.3.1, 2.3.2) количество микроорганизмов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в контрольных группах 1.1 и 1.2. В группах лиц с периимплантитом в стадии ремиссии (2.2.1 и 2.2.2) количество микроорганизмов близко к таковому в группах контроля.

Если оценивать как изменяется количество бактерий при сравнении групп с пародонтитом и без, то можно отметить, что статистически значимое ( $p < 0,05$ ) более низкое количество *B. dentium*, *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*) отмечается как в контрольных группах – 1.2 относительно 1.1, так и в группах с мукозитом – 2.1.2 относительно 2.1.1; в отношении *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*) и *V. parvula* количество снижено только в группах с мукозитом – 2.1.2 относительно 2.1.1. При прогрессировании периимплантита такой выраженной закономерности снижения количества рассматриваемых микроорганизмов при пародонтите не наблюдается.

Несколько иная динамика изменения количества микроорганизмов в группах с периимплантитом относительно контрольных наблюдается в отношении таких микроорганизмов как *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*). Количество данных микроорганизмов повышено в группах с мукозитом и периимплантитом. При этом статистически значимое ( $p < 0,05$ ) более высокое количество *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*) и *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*) наблюдается в группах лиц с пародонтитом.

Достоверное повышение количества только в группах без пародонтита при мукозите (2.1.1) и прогрессирующем периимплантите (2.3.1) наблюдается

в отношении *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*). В группах ремиссии без- (2.2.1) и с пародонтитом (2.2.2) количество данных микроорганизмов близко к таковому в группах контроля.

Таким образом, по результатам исследования выявлена закономерность снижения количества микроорганизмов при различной степени выраженности периимплантитов в отношении *V. parvula*, *B. dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*). При этом более низкое количество микроорганизмов в группах с пародонтитом наблюдается в отношении идентифицированных представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*.

И наоборот, более высокое количество микроорганизмов при различной степени выраженности периимплантитов определяется в отношении *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*) с более выраженной закономерностью повышения их количества при периимплантитах совместно пародонтитами в отношении идентифицированных представителей родов *Bacteroides* и *Prevotella*.

Достоверное повышение количества представителей родов *Peptostreptococcus* и *Actinomyces* в группах пациентов с мукозитом изолированно от пародонтита свидетельствует в пользу участия данных микроорганизмов в активном воспалительном процессе.

Результаты роста на питательных средах и масс-спектрометрии отдельных представителей микробиоты периимплантных зон пациентов, выделенных и идентифицированных на данном этапе работы, представлены на рисунках 1–4.

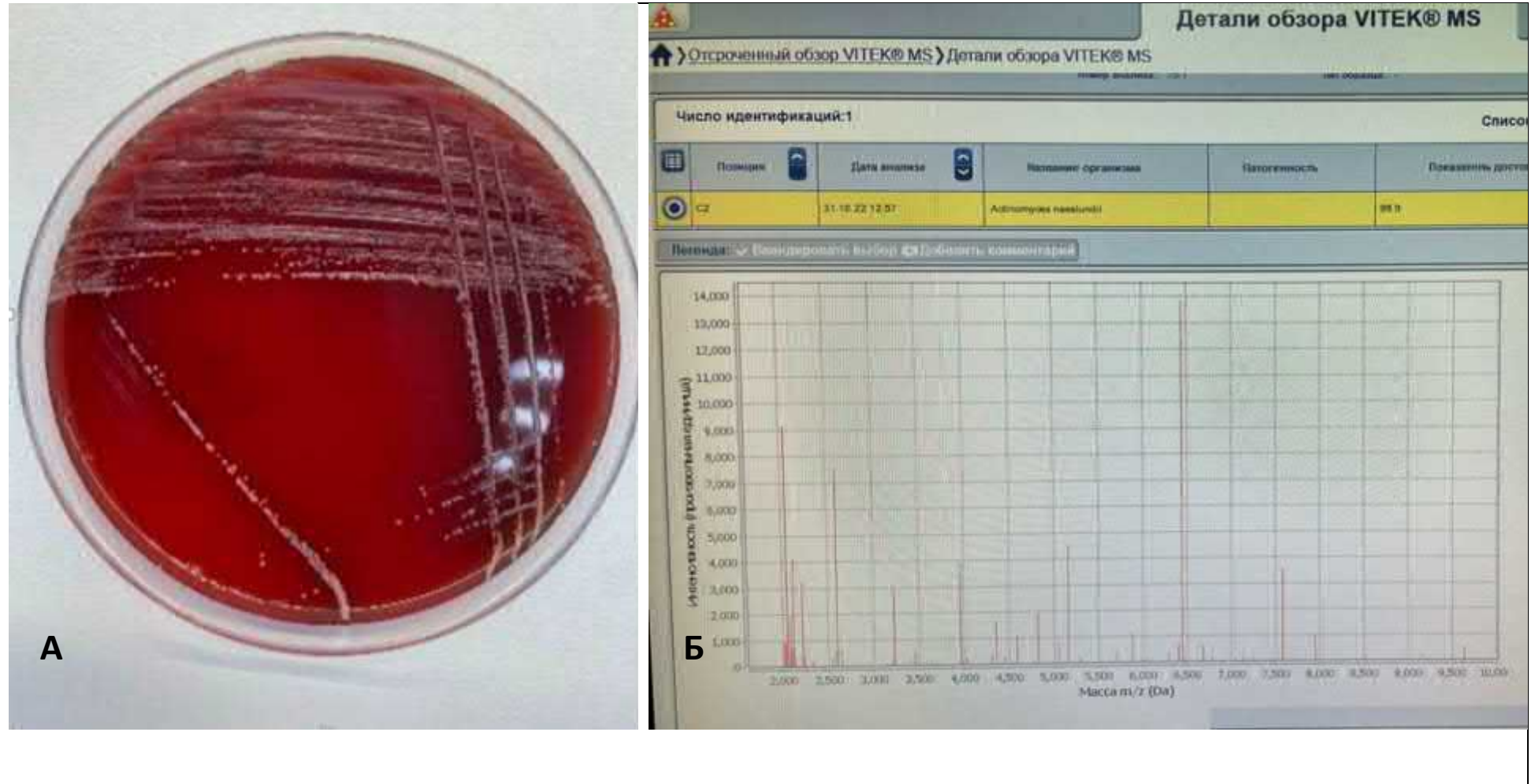


Рисунок 1 – *Actinomyces naeslundii* (А– Рост на кровяном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)

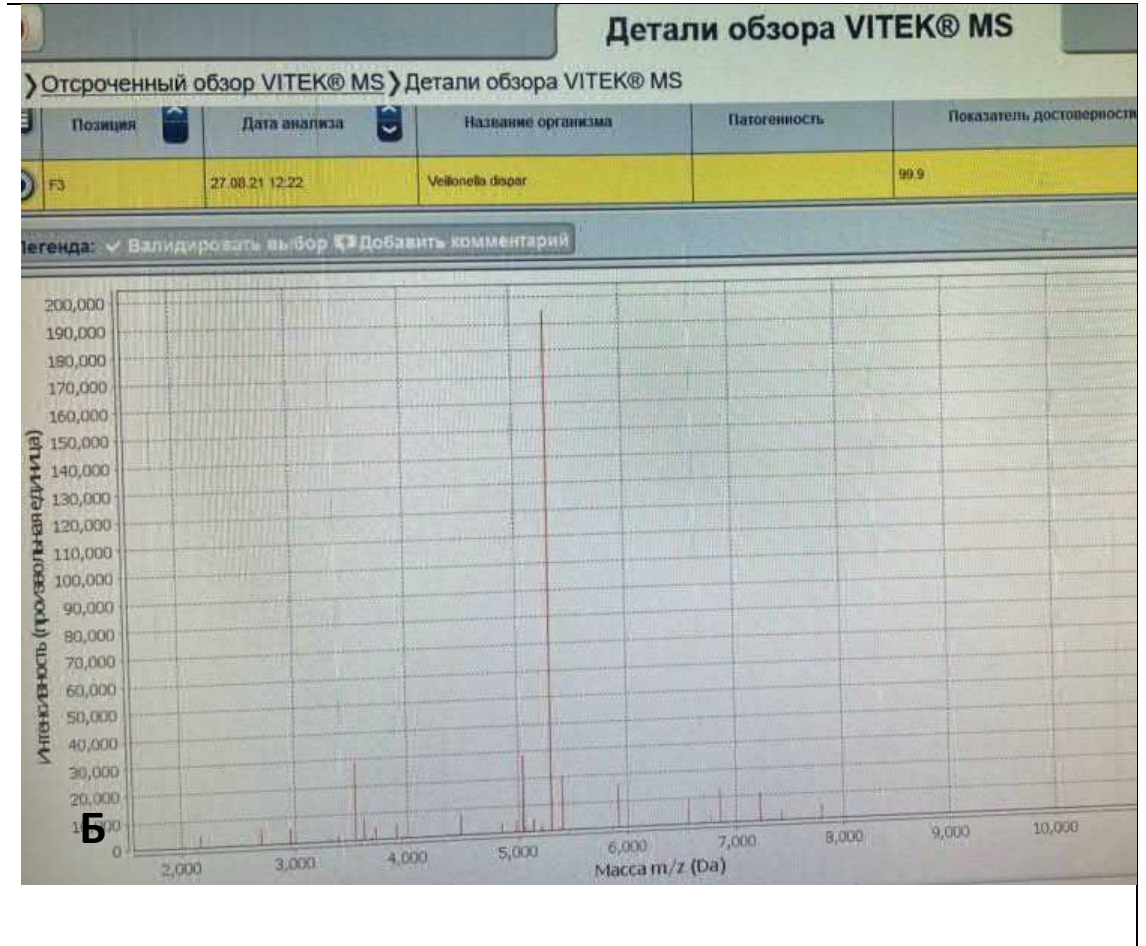
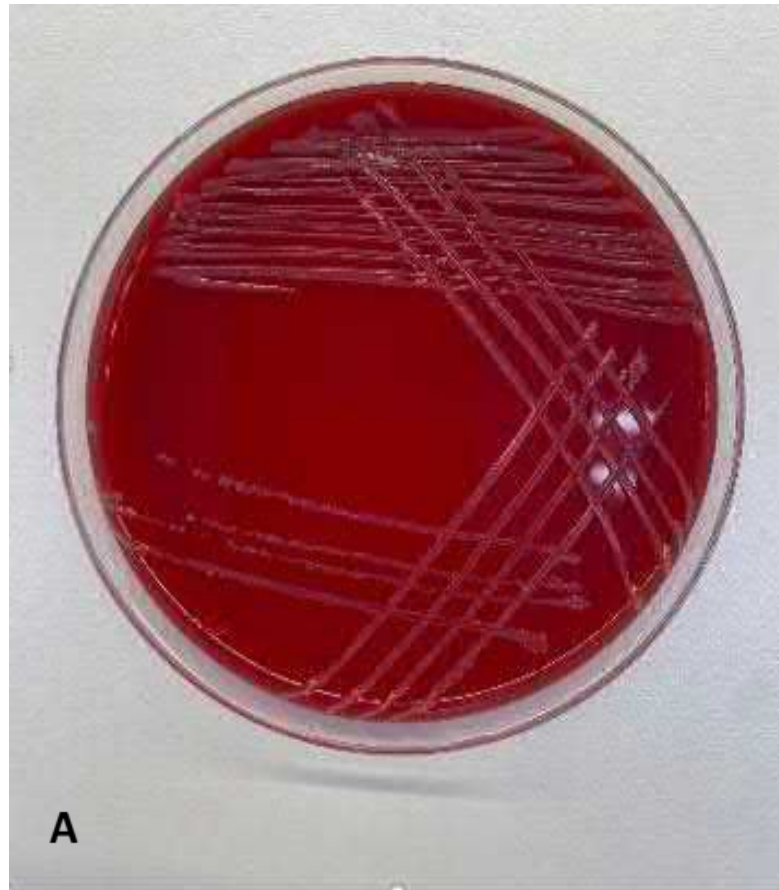


Рисунок 2 – *Veillonella dispar* (А– Рост на кровяном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)



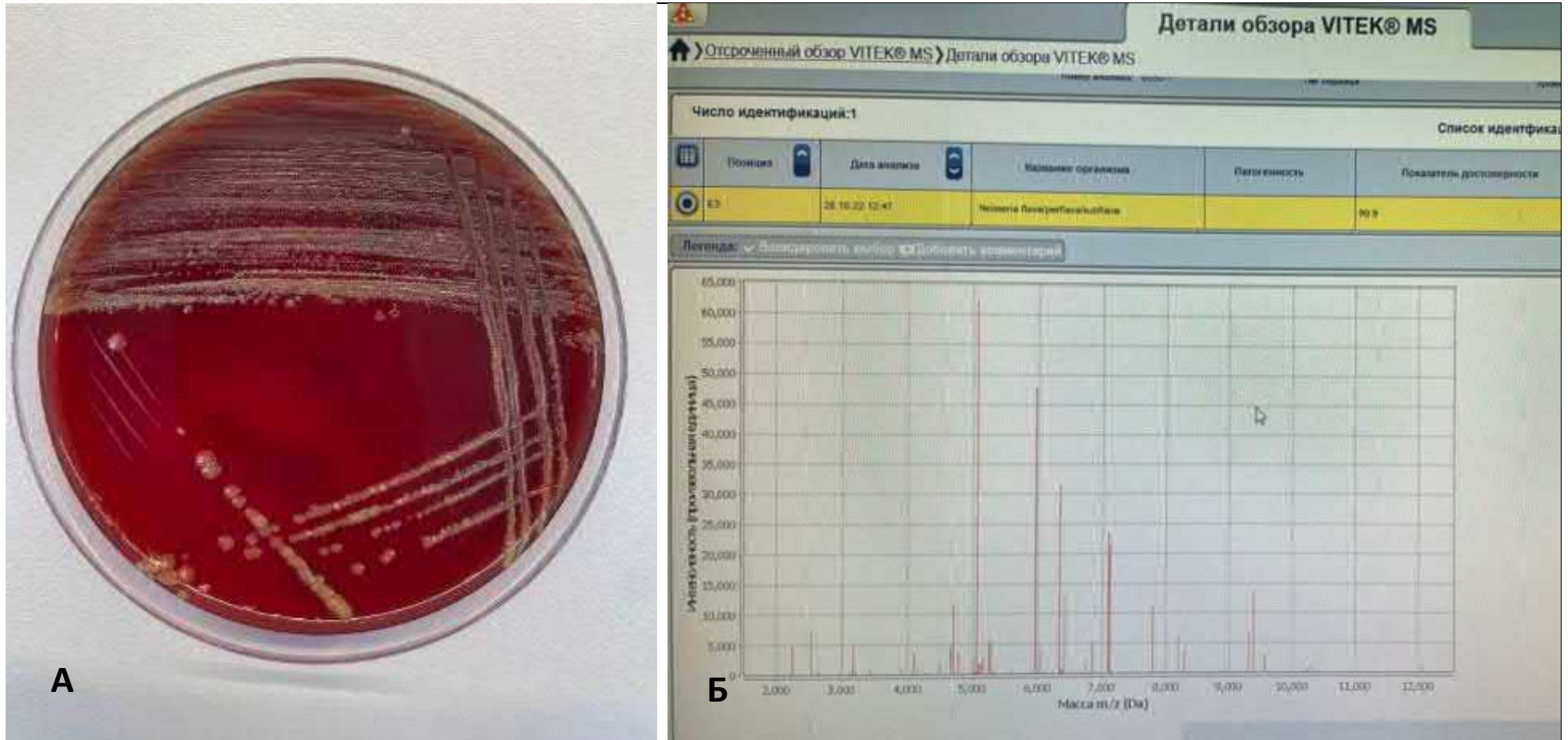


Рисунок 3 – *Neisseria flava/perflava/subflava* (А– Рост на кровяном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)

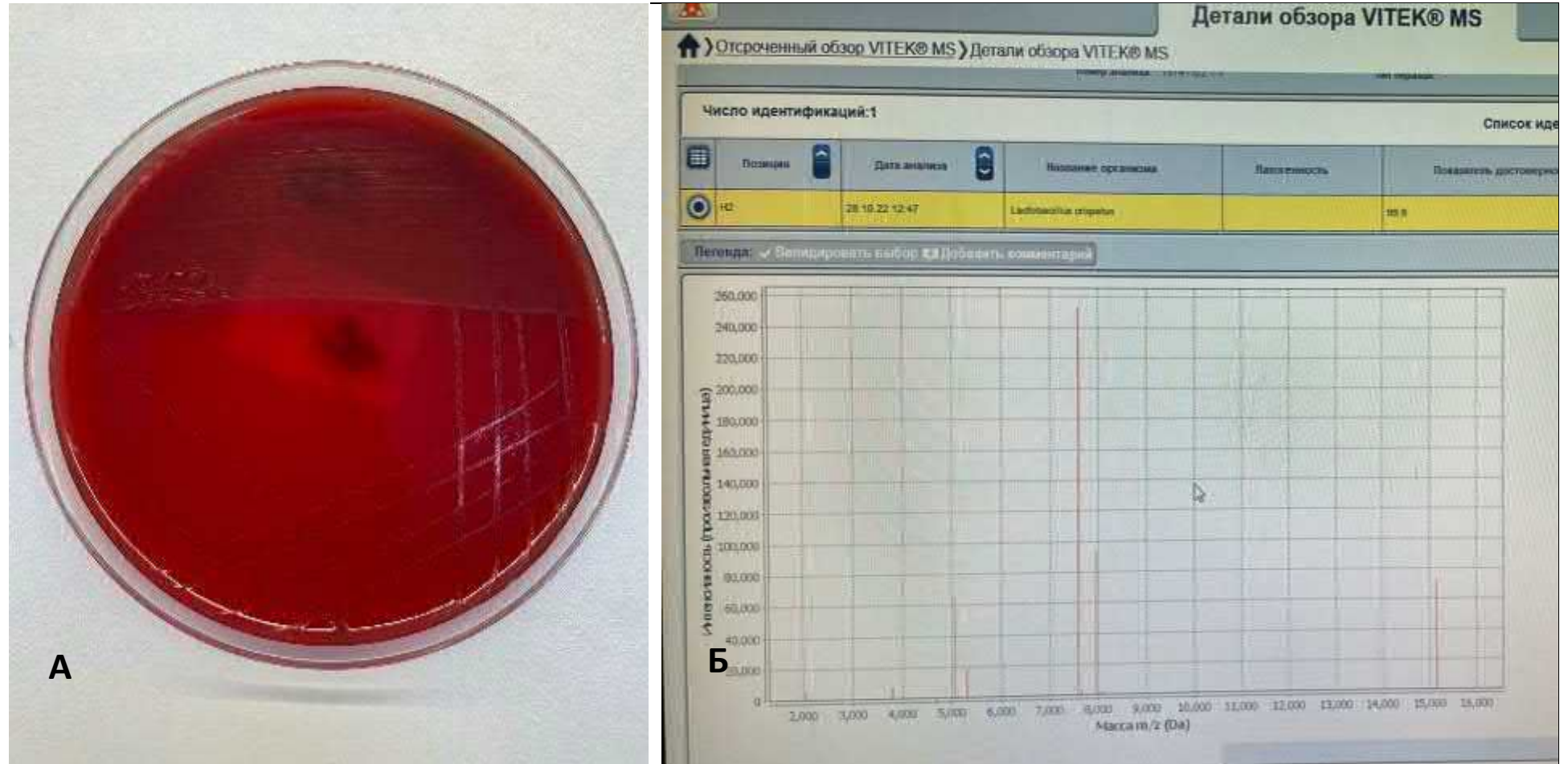


Рисунок 4 – *Lactobacillus crispatus* (А– Рост на кровяном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)

Далее провели статистический анализ влияния количества рассмотренных выше микроорганизмов на течение клинического процесса, гигиенические показатели и рентгенологическое состояние периимплантных зон. Результаты корреляционного анализа между количеством облигатных анаэробов (lg КОЕ/мл), клиническими, рентгенологическими и гигиеническими показателями представлены в таблице 6. Из данных, представленных в таблице, следует, что между количеством микроорганизмов и выраженностью клинических симптомов в баллах отмечается статистически значимая ( $p < 0,05$ ) обратная сильная корреляционная связь в отношении таких микроорганизмов как *V parvula* ( $r = -0,92$ ), *B. dentium* ( $r = -0,93$ ), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*) ( $r = -0,95$ ); умеренная – в отношении *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*) ( $r = -0,64$ ). Это свидетельствует о том, что чем больше количество данных микроорганизмов в зонах дентальных конструкций, тем меньше выражены клинические симптомы.

Статистически значимая ( $p < 0,05$ ) сильная прямая корреляционная связь выявлена в отношении клинических симптомов, выраженных в баллах, и количеством *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*) ( $r = 0,63$ ); умеренная, прямая корреляционная связь – с *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*) ( $r = 0,57$ ), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*) ( $r = 0,42$ ), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*) ( $r = 0,49$ ). Чем больше количество данных микроорганизмов в периимплантных зонах, тем более выражен воспалительный процесс.

Для индекса Green Vermilion, характеризующего уровень зубных отложений и состояние пародонта зубов, сильная обратная статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь имеется с идентифицированными представителями родов *Veillonella* ( $r = -0,71$ ), *Bifidobacterium* ( $r = -0,86$ ), *Lactobacillus* ( $r = -0,77$ ). Сильная прямая статистически значимая корреляционная связь – с идентифицированными представителями родов *Bacteroides* ( $r = 0,60$ ); умеренная – с *Prevotella* ( $r = 0,45$ ), *Peptostreptococcus* ( $r = 0,33$ ) и *Actinomyces* ( $r = 0,55$ ).



Таблица 6 – Анализ корреляционной зависимости между количеством облигатных анаэробов (lg КОЕ/мл) и клиническими, гигиеническими, рентгенологическими показателями

Вид микроорганизма	Уровень корреляционной зависимости между количеством облигатных анаэробов (lg КОЕ/мл) и балльной оценкой					
	клинических симптомов	индекса Green Vermilion	индекса Russel	индекса Mombelli	индекса Apse	рентгенологического статуса
<i>V. parvula</i>	-0,92*	-0,71*	-0,34	-0,71*	-0,76*	-0,66*
<i>Bacteroides</i> spp. ( <i>B. fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. ovatus</i> )	0,63*	0,60*	0,10	0,65*	0,69*	0,39*
<i>Prevotella</i> spp. ( <i>P. buccalis</i> , <i>P. nigrescens</i> )	0,57*	0,45*	0,13	0,58*	0,61*	0,20
<i>F. nucleatum</i>	-0,16	-0,21	-0,20	-0,03	-0,03	-0,34
<i>Leptotrichia buccalis</i>	-0,10	-0,18	0,00	0,06	0,00	-0,47
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ( <i>P. anaerobius</i> , <i>P. stomatis</i> )	0,42*	0,33*	-0,23	0,33*	0,38*	0,20
<i>B. dentium</i>	-0,93*	-0,86*	-0,29	-0,84*	-0,88*	-0,73*
<i>Neisseria</i> spp. ( <i>N. flava</i> , <i>N. mucosa</i> , <i>N. perflava</i> , <i>N. subflava</i> )	-0,64*	-0,37	-0,28	-0,54*	-0,66*	-0,30
<i>Actinomyces</i> spp. ( <i>A. cardiffensis</i> , <i>A. israelii</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. oris</i> , <i>A. odontolyticus</i> , <i>A. viscosus</i> )	0,49*	0,55*	-0,04	0,51*	0,46*	0,26
<i>Lactobacillus</i> spp. ( <i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. pentosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> )	-0,95*	-0,77*	-0,27	-0,73*	-0,85*	-0,84*
Примечания:						
1. «*» – корреляционная связь статистически значима ( $p < 0,05$ )						
2. Положительное значение показателя – прямая (положительная) корреляция; отрицательное значение – обратная (отрицательная) корреляция						

Как уже было сказано выше, состояние периимплантных зон можно оценить при помощи индексов Apse и Mombelli. Как индекс Mombelli, характеризующий оценку налёта вокруг имплантатов, так и индекс Apse, позволяющий оценить слизистые оболочки вокруг имплантатов, имеют общие корреляционные закономерности с количеством анализируемых микроорганизмов. Так, сильные обратные статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные связи, соответствующие индексам (Apse и Mombelli), имеют идентифицированные представители родов *Veillonella* ( $r = -0,71$ ;  $r = -0,76$ ), *Bifidobacterium* ( $r = -0,84$ ;  $r = -0,88$ ), *Neisseria* ( $r = -0,54$ ;  $r = -0,66$ ), *Lactobacillus* ( $r = -0,73$ ;  $r = -0,85$ ). Сильные прямые статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные связи данные индексы имеют с количеством *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*) ( $r = 0,65$ ;  $r = 0,69$ ); только индекс Apse – с *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*) ( $r = 0,61$ ). Влияющее на развитие периимплантита, оцениваемое по двум данным индексам, количество микроорганизмов имеет статистически незначимую умеренную связь в отношении таких микроорганизмов как *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*) ( $r = 0,42$ ), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*); только индекс Apse – с *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*).

Зависимость рентгенологического статуса от количества микроорганизмов, полностью повторяющая корреляционную картину по индексам Mombelli и Apse, характерна для идентифицированных представителей родов *Veillonella* ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ), *Bifidobacterium* ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ), *Lactobacillus* ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,05$ ). Подобную закономерность по сильной обратной статистически значимой корреляционной связи не повторяется в отношении *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*). Повышение количества данных бактерий не влияет на изменение рентгенологического статуса периимплантных зон в противовес предшествующим в описании микроорганизмам, увеличение количества которых, статистически значимо влияет на данный процесс

– чем больше данных бактерий (*V. parvula*, *B. dentium*, *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*)), тем меньше дегенеративных изменений происходит в костной ткани.

Соответствие рентгенологического статуса индексам Mombelli и Arpe по наличию прямой корреляционной связи с количеством микроорганизмов характерно только для представителей рода *Bacteroides* – прямая умеренная, но статистически незначимая корреляционная связь.

Учитывая все вышеизложенное, по результатам данного этапа работы, можно выделить микроорганизмы, уменьшающие развитие воспалительных изменений в пародонте на фоне имплантатов, далее пародонтопротекторы, и микроорганизмы, способствующие прогрессированию развития воспаления в периимплантных зонах, далее пародонтопатогены. Среди пародонтопротекторов следует выделить такие как *V. parvula*, *B. dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*). Поддержание количества данных микроорганизмов на нормальном уровне предотвращает прогрессирование клинико-рентгенологического состояния в периимплантных зонах. Напротив, неблагоприятное влияние на клинический статус оказывают пародонтопатогены такие как *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*).

Учитывая представленную выше градацию микроорганизмов, провели также сравнительный анализ общего количества облигатных анаэробов, относящихся к пародонтопротекторам и пародонтопатогенам, в группах лиц с имплантатами (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ общего количества облигатных анаэробов, относящихся к пародонтопротекторам и пародонтопатогенам, в группах лиц с имплантатами

Группы	Пародонто-протекторы	Статистическая значимость различия с контрольной группой (p)	Пародонто-патогены	Статистическая значимость различия с контрольной группой (p)
	Ig КОЕ, Me (25%-75%)		Ig КОЕ, Me (25%-75%)	
1.1	5,85 (4,60-5,88)	-	2,78 (2,20-4,48)	-
1.2	4,70 (3,48-4,78)	<0,001*	3,48 (2,50-3,78)	0,820
2.1.1	4,48 (3,65-4,74)	<0,001*	3,78 (3,48-3,92)	<0,001*
2.1.2	3,60 (3,33-3,78)	<0,001*	4,40 (4,00-4,78)	<0,001*
2.2.1.	5,81 (3,72-5,91)	0,350	2,70 (3,60-3,85)	0,080
2.2.2.	4,78 (3,72-3,85)	0,560	3,60 (3,58-4,05)	0,060
2.3.1	3,77 (3,48-3,92)	<0,001*	3,81 (3,78-3,92)	0,001*
2.3.2	3,70 (3,62-3,87)	<0,001*	3,97 (3,78-4,54)	<0,001*
Примечания:				
1. «*» – различие с показателями контрольной группы статистически значимо (p<0,05)				
2. «-» – сравнение невозможно, так как данная группа является контрольной				

Сравнительный анализ, представленный в таблице 7, показал, что в группах лиц с мукозитом (2.1.1, 2.1.2) и прогрессирующим периимплантитом (2.3.1, 2.3.2), с одной стороны, наблюдается статистически значимо меньшее количество облигатных анаэробов-пародонтопротекторов, чем в контрольной группе, с другой, количество облигатных анаэробов-пародонтопатогенов в рассматриваемых подгруппах статистически значимо выше, чем в контрольных группах. При этом данная закономерность по пародонтопротекторам более выражена во всех группах с пародонтизом за исключением прогрессирующего пародонтиза; по пародонтопатогенам во всех группах наблюдается значимое преобладание количества микроорганизмов в группах лиц с пародонтизом.

### 2.3.2 Анализ роли факультативных аэробов и анаэробов в развитии периимплантита

На данном этапе работы провели сравнительную оценку количества микроорганизмов факультативных анаэробов и аэробов, не отличающиеся постоянством и чаще проявляющие свою активность на фоне иммуносупрессивного состояния организма. Сначала также оценили частоту встречаемости отдельных видов микроорганизмов в каждой группе пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 - Оценка частоты встречаемости отдельных видов микроорганизмов в каждой группе пациентов

Вид микроорганизма	Доля лиц в группе, у которых выделен данный вид микроорганизма, %							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>S. mitis</i>	46,67	42,11	53,33	66,67	40,00	46,67	46,67	33,33
<i>S. mutans</i>	40,00	31,58	53,33	55,56	46,67	53,33	40,00	46,67
<i>S. oralis</i>	26,67	26,32	40,00	44,44	33,33	40,00	40,00	40,00
<i>S. salivarius</i>	33,33	31,58	46,67	44,44	26,67	33,33	20,00	33,33
<i>S. sanguinis</i>	33,33	36,84	46,67	50,00	26,67	33,33	20,00	33,33
<i>S. pneumoniae</i>	26,67	21,05	26,67	38,89	33,33	20,00	26,67	33,33
<i>S. pyogenes</i>	20,00	21,05	33,33	55,56	26,67	33,33	33,33	40,00
<i>S. uberis</i>	13,33	21,05	20,00	33,33	13,33	20,00	26,67	33,33
<i>S. vestibularis</i>	26,67	15,79	26,67	33,33	20,00	13,33	26,67	33,33
<i>S. gordonii</i>	6,67	10,53	20,00	27,78	13,33	20,00	13,33	26,67
<i>S. anginosus</i>	20,00	15,79	26,67	27,78	13,33	20,00	20,00	26,67
<i>S. aureus</i>	0,00	0,00	0,00	38,89	0,00	20,00	0,00	40,00
<i>S. epidermidis</i>	33,33	21,05	46,67	44,44	26,67	33,33	20,00	33,33
<i>S. warneri</i>	20,00	21,05	26,67	27,78	13,33	26,67	20,00	33,33
<i>S. haemolyticus</i>	20,00	26,32	33,33	38,89	20,00	26,67	26,67	26,67

Окончание таблицы 8

Вид микроорганизма	Доля лиц в группе, у которых выделен данный вид микроорганизма, %							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>S. hominis</i>	26,67	15,79	26,67	33,33	20,00	20,00	26,67	20,00
<i>S. saprophyticus</i>	20,00	15,79	46,67	33,33	20,00	33,33	20,00	26,67
<i>R. dentocariosa</i>	26,67	21,05	33,33	44,44	20,00	20,00	0,00	26,67
<i>R. aeria</i>	20,00	21,05	26,67	27,78	13,33	20,00	0,00	33,33
<i>R. mucilaginosa</i>	13,33	15,79	33,33	38,89	20,00	26,67	0,00	26,67
<i>Haemophilus spp.</i>	0,00	0,00	0,00	27,78	0,00	0,00	0,00	20,00
<i>Klebsiella spp.</i>	0,00	0,00	26,67	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>E. faecalis</i>	20,00	21,05	33,33	50,00	20,00	0,00	0,00	26,67
<i>P. aeruginosa</i>	0,00	0,00	0,00	27,78	0,00	0,00	0,00	20,00
<i>Clostridium spp.</i>	0,00	0,00	20,00	33,33	0,00	0,00	0,00	26,67

Из данных, представленных в таблице 8, следует, что у пациентов с имплантатами бактериологическим методом удалось выделить 8 родов микроорганизмов факультативных аэробов и анаэробов, представленных отдельными видами. При этом частота встречаемости микроорганизмов в группах лиц, находящихся в состоянии ремиссии по периимплантиту, фактически не отличается от таковой в контрольных группах. Наибольшая контаминация определяется в группе лиц с мукозитом и преобладает в подгруппе с сопутствующим пародонтитом.

В сравнении с контрольной группой лиц с пародонтитом частота выделения в соответствующей группе с мукозитом выше: более чем в 1,5 раза в отношении кариесогенных (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*) и некариесогенных (*S. pneumoniae*, *S. uberis*, *S. anginosus*) представителей рода *Streptococcus*; более чем в 2,0 раза в отношении представителей рода *Streptococcus* (*S. vestibularis*), представителей рода *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*) и *Rothia* (*R. dentocariosa* и *R. mucilaginosa*); более чем в 2,5 раза в отношении представителей рода *Streptococcus* (*S. pyogenes*, *S. gordonii*) и *E. faecalis*.

Отличительной особенностью является выделение из периимплантных зон пациентов с активным воспалительным процессом и сопутствующим пародонтитом таких микроорганизмов как *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *Clostridium* spp. В данной группе частота встречаемости микроорганизмов составила 38,89 %; 27,78 % и 33,33 % соответственно. Высокая частота встречаемости в пародонтальных карманах *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *Clostridium* spp. сопоставима с результатами других научных работ [14, 34, 36, 53, 62, 69, 87, 94, 97, 133, 148]. Частота встречаемости выделенных факультативных аэробов и анаэробов в группах лиц с прогрессирующим периимплантитом (2.3.1 и 2.3.2) несколько меньше, чем в группе лиц с мукозитом (2.1.1 и 2.1.2). Несмотря на прогрессирование процесса, уровень контаминации не увеличивается, что свидетельствует в пользу иных механизмов развития деструкции периимплантных зон пациента. В таблице 9 представлен сравнительный анализ количества факультативных аэробов и анаэробов (lg КОЕ/мл) у лиц с имплантатами в классифицируемых группах.

Из данных, представленных в таблице 9, следует, что значимое количество *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*) наблюдается в периимплантных зонах пациентов с мукозитом с преобладанием в группах лиц с сопутствующим пародонтитом ( $p < 0,05$ ). Повышение количества *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*) и *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginosa*) наблюдается во всех группах лиц с периимплантитом относительно контрольных, особенно при сопутствующем течении с пародонтитом (в группе 1.2 против 1.1 и 2.1.2 против 2.1.1).

Таблица 9 – Сравнительный анализ количества факультативных аэробов и анаэробов (lg КОЕ/мл) в группах лиц с имплантатами

Микроорганизм	Количество микроорганизмов факультативных аэробов и анаэробов в группах, lg КОЕ/мл (Me (25%-75%))							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. sanguinis</i> )	6,43 (6,10-6,55)	<b>7,23</b> <b>(6,45-7,65)</b>	8,03 (7,57-8,21)	<b>8,52</b> <b>(8,10-8,78)*</b>	6,53 (5,45-6,57)	<b>6,81</b> <b>(6,65-7,01)*</b>	7,40 (6,89-7,95)	7,48 (7,13-7,86)
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. vestibularis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. anginosus</i> )	4,85 (4,70-6,31)	<b>3,60</b> <b>(3,48-3,78)</b>	3,54 (3,48-3,85)*	<b>4,78</b> <b>(4,60-4,90)*</b>	3,70 (3,70-3,85)*	3,74 (3,48-3,78)*	3,70 (3,53-3,85)*	3,81 (3,60-3,90)*
<i>S. aureus</i>	Н	Н	Н	5,60 (4,96-5,78)*	Н	2,60 (1,98-2,64)*	Н	6,70* (6,32-6,76)
<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> )	3,48 (3,28-3,58)	3,60 (3,30-3,75)	3,85 (3,75-3,95)	<b>4,70</b> <b>(4,48-4,90)*</b>	3,90 (3,79-3,99)*	3,39 (2,95-3,59)	3,90 (3,75-4,09)	3,70 (3,55-3,85)
<i>Rothia</i> spp. ( <i>R. dentocariosa</i> , <i>R. aerea</i> , <i>R. mucilaginosa</i> )	4,78 (4,56-4,88)	<b>3,74</b> <b>(3,30-3,78)</b>	3,71 (3,67-3,77)*	<b>4,48</b> <b>(4,38-4,63)*</b>	3,48 (3,28-3,66)*	3,72 (3,57-3,85)*	Н	3,95 (3,70-4,15)*
<i>Haemophilus</i> spp.	Н	Н	Н	3,93 (3,88-3,99)	Н	Н	Н	3,92 (3,87-3,96)
<i>Klebsiella</i> spp.	Н	Н	3,61 (3,56-3,67)	3,15 (2,60-3,70)	Н	Н	Н	Н
<i>E. faecalis</i>	3,78 (3,60-4,48)	3,32 (3,13-3,38)	3,90 (3,79-3,99)	<b>4,78</b> <b>(4,58-4,96)*</b>	3,48 (3,28-3,68)	Н	Н	3,78 (3,48-4,08)
<i>P. aeruginosa</i>	Н	Н	Н	4,94* (4,90-4,99)	Н	Н	Н	3,92* (3,89-3,95)
<i>Clostridium</i> spp.	Н	Н	3,48 (3,28-3,58)	3,90 (2,83-3,92)	Н	Н	Н	2,70 (2,68-2,75)

Примечания:  
1. Me (25% - 75%) – медиана и интервал между 25-м и 75-м перцентилями (интерквартильный размах)  
2. «\*» – различие с показателями сравниваемых групп с периимплантитом относительно контрольных групп без периимплантита статистически значимо (p<0,05)  
3. Значения, выделенные жирным шрифтом - различия внутри групп с пародонтитом и без пародонтита статистически значимы (p<0,05)  
4. Н – микроорганизм не был выделен



Отмечено повышение количества *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*) и *E. faecalis* в группе лиц с мукозитом с достоверным преобладанием количества микроорганизмов в периимплантных зонах у пациентов с сопутствующим пародонтитом ( $p < 0,05$ ).

Большинство выделенных стрептококков входят в состав доминирующей микрофлоры пародонта и присутствуют как у здоровых, так и больных лиц. Однако результаты исследования не исключают их основополагающую роль, в ассоциации с другими микроорганизмами, в развитии периимплантита [23, 124].

Интересен не только факт присутствия в периимплантных зонах коагулазопозитивного *S. aureus*, но и установленная в данной работе персистенция данного микроорганизма в высоких количествах у пациентов с периимплантитом – 5,60 lg КОЕ/мл при мукозите совместно с пародонтитом и 6,70 lg КОЕ/мл при прогрессирующем периимплантите с пародонтитом. Высокая плотность колонизации микроорганизма не исключает значимость его влияния на быстрое развитие деструктивно-воспалительных процессов в полости рта у пациентов с периимплантитами.

Обращает на себя внимание также значимое количество в периимплантных зонах пациентов с сопутствующим пародонтитом *P. aeruginosa*: у пациентов с мукозитами в количестве 4,90 lg КОЕ/мл, у пациентов с прогрессирующим периимплантитом 3,90 lg КОЕ/мл. Синегнойная палочка является типичным микроорганизмом, который вызывает инфекционный процесс преимущественно на фоне иммуносупрессии. Опасность *P. aeruginosa* при воспалении пародонта определяется несколькими его уникальными характеристиками, к которым относятся: способность вызывать прямые повреждения тканей, выраженная генетическая пластичность, возможность ускользания от иммунного ответа и прогрессирующая резистентность к антимикробным препаратам (АМП). И это также определяет возможную значимость микроорганизма в развитии и прогрессировании периимплантита [53].

Результаты роста на питательных средах и масс-спектрометрии отдельных представителей микробиоты периимплантных зон пациентов, выделенных и идентифицированных на данном этапе работы, представлены на рисунках 5–8.

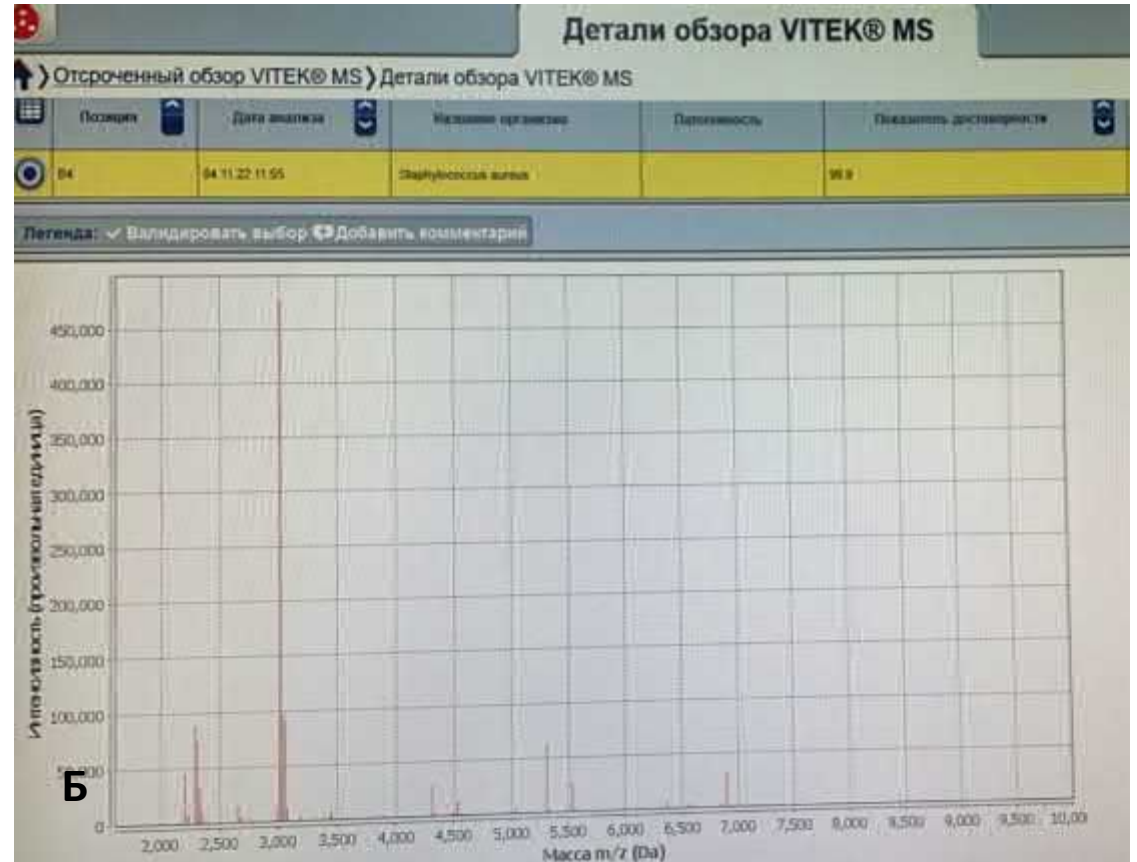
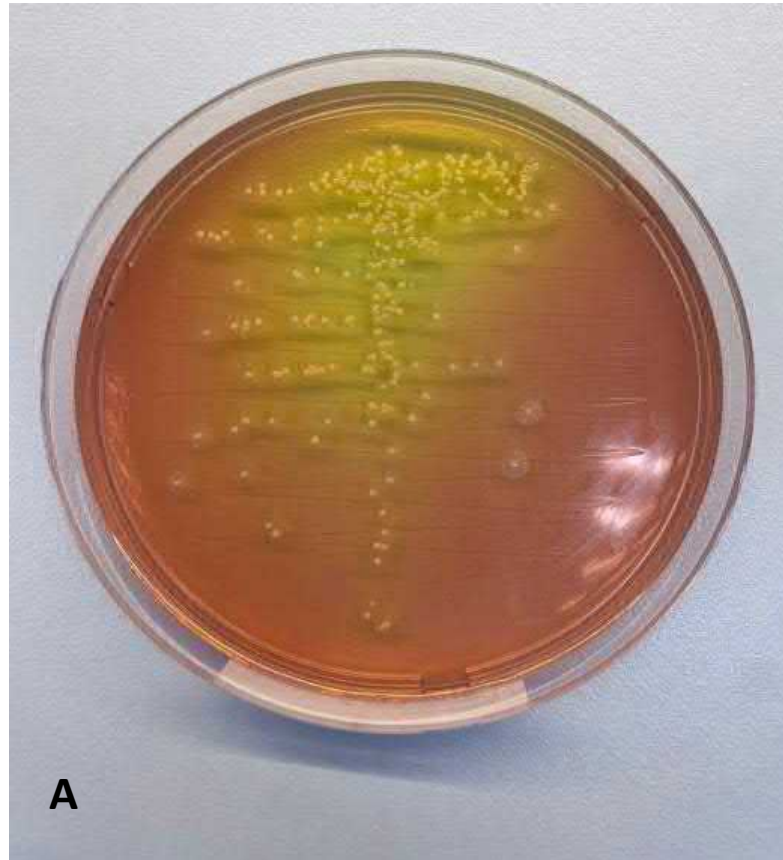


Рисунок 5 – *S. aureus* (А– Рост на маннит – солевом агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)

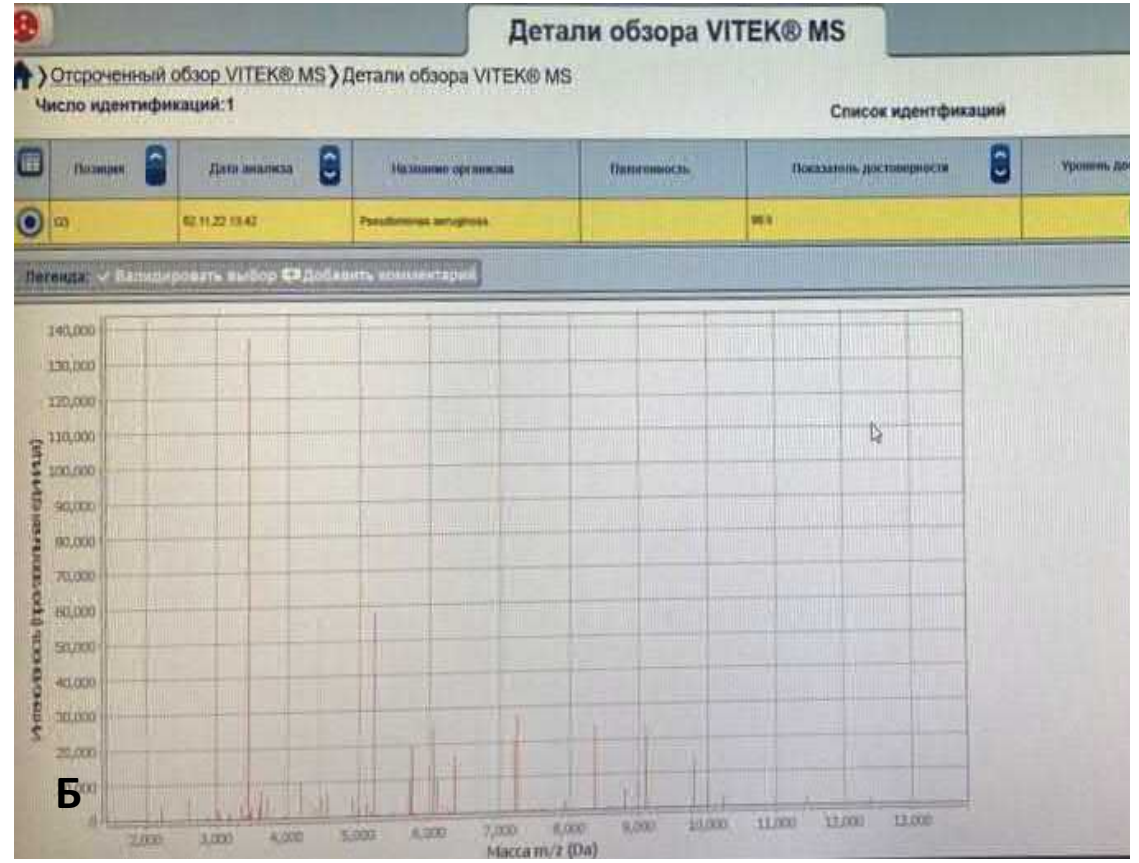


Рисунок 6 – *P. aeruginosa* (А– Рост на кровяном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)

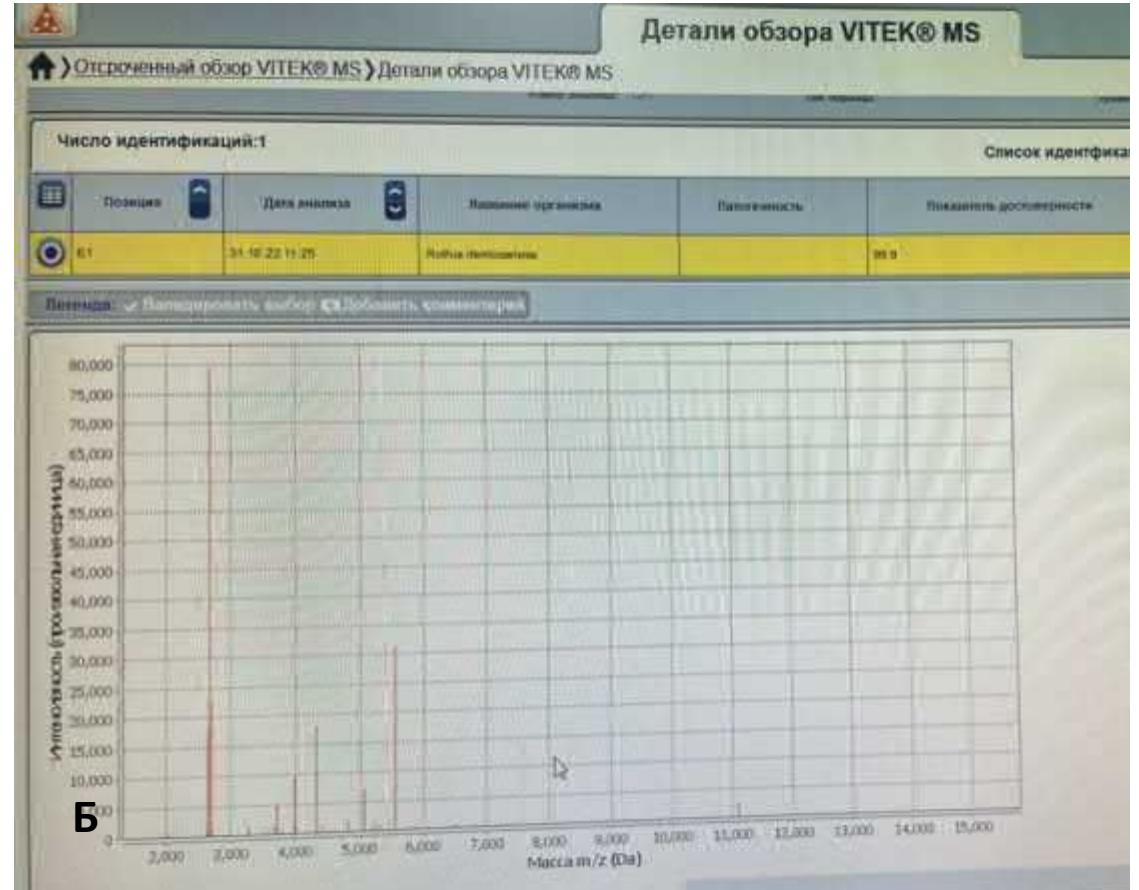
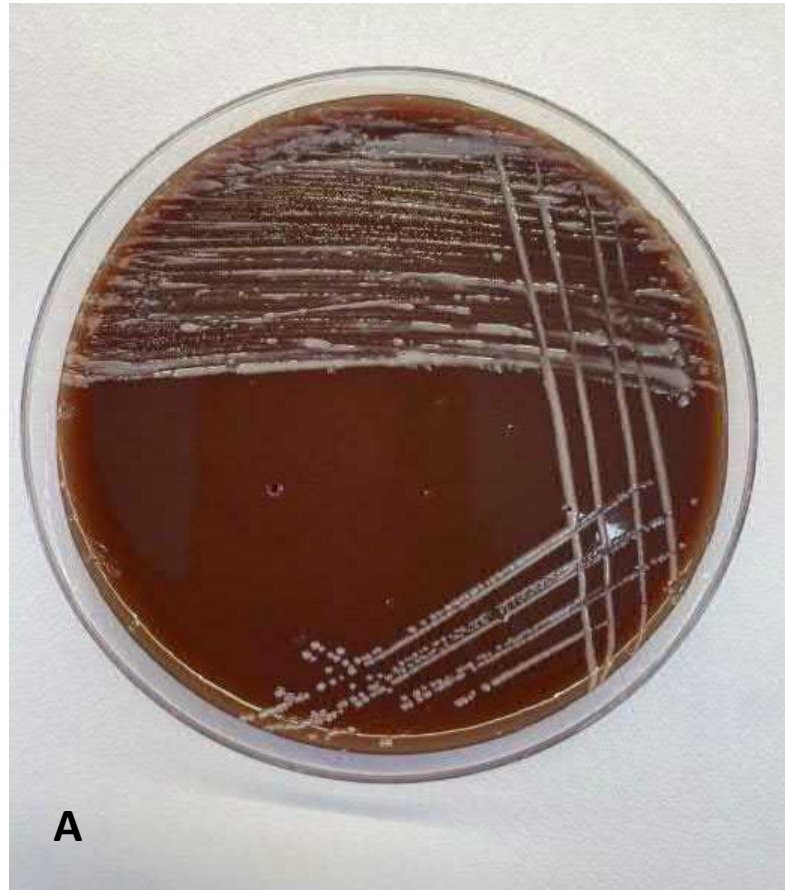


Рисунок 7 – *R. dentocariosa* (А– Рост на шоколадном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)



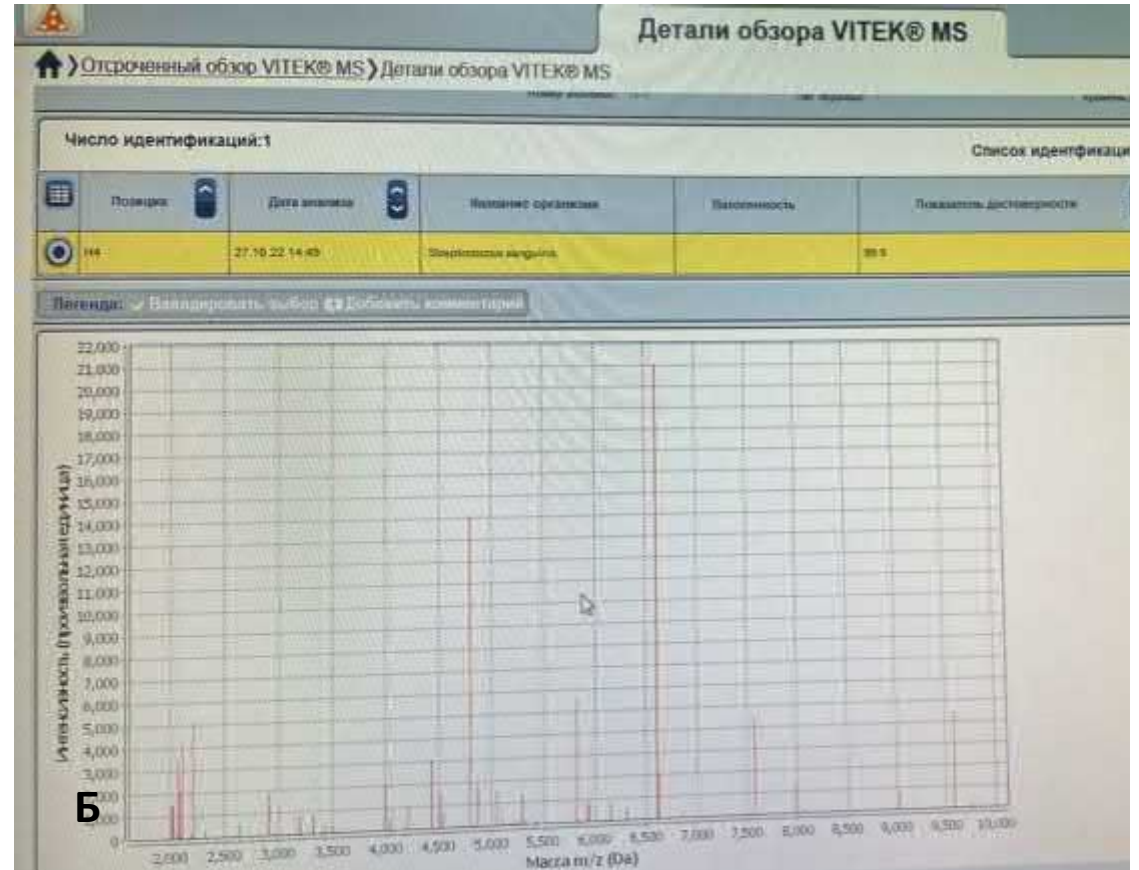


Рисунок 8 – *S. sanguinis* (А– Рост на кровяном агаре; Б – Идентификация с помощью масс-спектрометрии)

Далее статистически проанализировали влияние количества рассмотренных выше микроорганизмов на особенности клинического процесса, на гигиенические показатели и рентгенологический статус периимплантных зон. В таблице 10 представлены результаты корреляционного анализа количества факультативных аэробов и анаэробов (lg КОЕ/мл), а также клинических, рентгенологических и гигиенических показателей.

Таблица 10 – Анализ корреляционной зависимости между количеством факультативных аэробов и анаэробов (lg КОЕ/мл), клиническими, рентгенологическими и гигиеническими показателями

Вид микроорганизма	Уровень корреляционной зависимости между количеством облигатных анаэробов (lg КОЕ/мл) и балльной оценкой					
	клинических симптомов	индекса Green Vermilion	индекса Russel	индекса Mombelli	индекса Apse	рентгенологического статуса
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. sanguinis</i> )	0,512*	0,260	0,260	0,330	0,314	-0,024
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. vestibularis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. anginosus</i> )	0,635*	0,401	0,311	0,552*	0,571	0,225
<i>S. aureus</i>	0,690*	0,520	0,850*	0,650*	0,660*	0,420*
<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> )	0,890*	0,760	0,480	0,830*	0,900*	0,660*
<i>Rothia</i> spp. ( <i>R. dentocariosa</i> , <i>R. aeria</i> , <i>R. mucilaginoso</i> )	0,538*	0,260	0,388*	0,430	0,300	0,655*
<i>Haemophilus</i> spp.	0,252	0,080	0,205	0,080	0,080	-0,080
<i>Klebsiella</i> spp.	0,091	-0,162	0,091	-0,020	-0,020	-0,420
<i>E. faecalis</i>	0,160	-0,220	0,241	0,062	0,081	-0,271
<i>P. aeruginosa</i>	0,643*	0,340	0,590*	0,450	0,450*	0,255
<i>Clostridium</i> spp.	-0,083	-0,252	-0,086	-0,083	-0,085	-0,420
Примечания:						
1. «*» корреляционная связь статистически значима ( $p < 0,05$ ).						
2. Положительное значение показателя – прямая (положительная) корреляция; отрицательное значение – обратная (отрицательная)						

Данные, представленные в таблице 10, свидетельствуют о наличии сильных и умеренных прямых статистически значимых корреляционных связей между количеством микроорганизмов, с одной стороны, и большинством клинических, гигиенических и рентгенологических критериев, с другой стороны, у отдельных представителей анализируемой группы микроорганизмов, таких как: *P. aeruginosa*, *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginosa*), *S. aureus*, *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*). В отношении представителей оральных стрептококков – *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*) и *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*) определена в первом случае только прямая корреляционная связь между количеством микроорганизмов и клиническими проявлениями, во втором – между количеством, клиническими проявлениями и гигиеническим индексом Mombelli. Наличие положительной корреляционной зависимости определяет вышеуказанные микроорганизмы в перечень значимых в развитии и прогрессировании периимплантита.

#### **2.4 Результаты молекулярно-генетического этапа исследования**

Для идентификации микроорганизмов, трудно поддающихся культивированию, использовали полимеразную цепную реакцию с детекцией анализа ДНК на амплификаторе «CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США). Сравнение частоты встречаемости и уровня контаминации периимплантных зон микроорганизмами, трудно поддающимися культивированию, в анализируемых группах пациентов проводили аналогично принципу, используемому в предыдущем разделе.

Если говорить о частоте встречаемости микроорганизмов, то в контрольной группе пациентов, имеющих в анамнезе сопутствующий пародонтит

(группа 1.2) в сравнении с группой контроля без пародонтита (группа 1.1) в биологическом материале, взятом из периимплантных областей, увеличена частота встречаемости *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* в 1,50, в 1,18, в 4,16, в 35,00 раз соответственно. Примерно такое же соотношение по преобладанию вышеперечисленных микроорганизмов на фоне пародонтита сохраняется в группе лиц с мукозитом и периимплантитом в состоянии ремиссии. Если сравнивать пациентов с прогрессирующим периимплантитом (группы 2.3.1 и 2.3.2), то видимые различия по частоте встречаемости микроорганизмов в зависимости от наличия сопутствующего пародонтита можно выявить только в отношении *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*.

При анализе частоты встречаемости анаэробов в процессе прогрессирования периимплантита без сопутствующего пародонтита, следует отметить, что она выше у пациентов, у которых диагностирован мукозит (группа 2.1.1) в сравнении с группой контроля (группа 1.1) в отношении *P. gingivalis* – в 3,76 раз; *T. denticola* – в 16,70 раз. При сравнении группы пациентов с мукозитом (группа 2.1.1) и прогрессирующим периимплантитом без сопутствующего пародонтита (группа 2.3.1) частота встречаемости практически всех оцениваемых при помощи молекулярно-генетического анализа микроорганизмов увеличивается. При этом частота встречаемости увеличилась в отношении: *C. albicans* с 83,3 % до 100,0 %; *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* с 50,0 % до 100,0 % и до 66,7 % соответственно; *P. intermedia* с 33,3 % до 100,0 %; *T. denticola* с 16,7 % до 66,7 % (Рисунок 9).



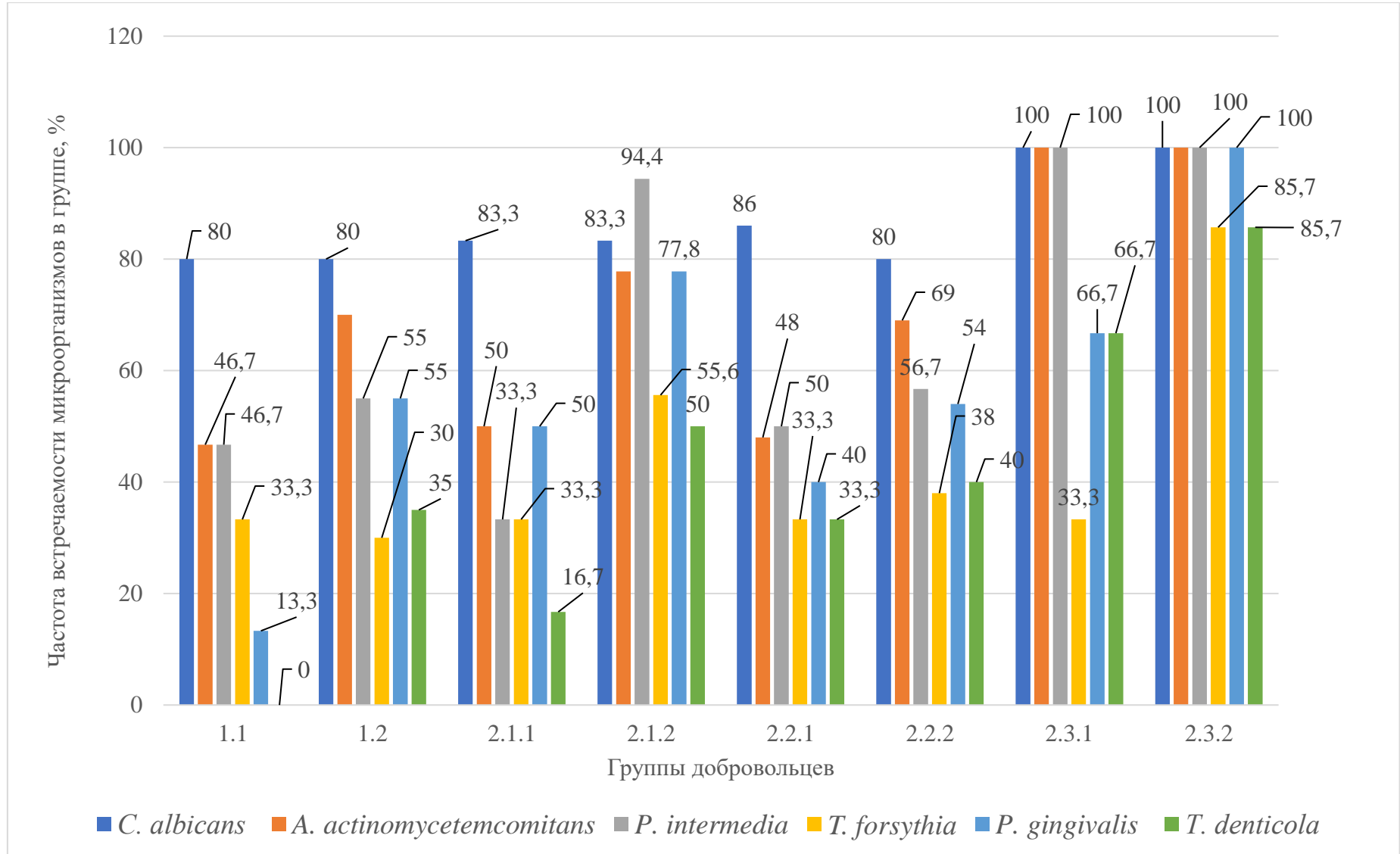


Рисунок 9 – Сравнительная оценка частоты встречаемости микроорганизмов в группах

Результаты оценки количества облигатных анаэробов в периимплантных зонах методом молекулярно-генетического анализа представлены в таблице 11. Из данных таблицы следует, что статистически значимо отличается количество *C. albicans* в сравниваемых в зависимости от пародонтита контрольных (в группе 1.2 против 1.1) и группах пациентов с мукозитом (в группе 2.1.2 против 2.1.1); *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis* имеют статистическое различие по количеству микроорганизмов в периимплантных зонах, кроме перечисленных выше групп, также в группе лиц с периимплантитом в состоянии ремиссии (2.2.2 против 2.2.1). Не прослеживается закономерности по преобладанию пародонтопатогенов в группе лиц с прогрессирующим периимплантитом (в группе 2.3.2 в сравнении с 2.3.1).

При анализе количества микроорганизмов в динамике развития воспалительного процесса в периимплантных зонах без пародонтита, выявлено значимое увеличение от мукозита к прогрессирующему периимплантиту в отношении *C. albicans* с 2,78 lg КОЕ/мл до 4,70 lg КОЕ/мл; *P. intermedia* с 3,80 lg КОЕ/мл до 4,25 lg КОЕ/мл; *T. forsythia* с 3,05 lg КОЕ/мл до 4, lg КОЕ/мл; *P. gingivalis* с 3,87 lg КОЕ/мл до 4,62 lg КОЕ/мл; *T. denticola* 3,51 lg КОЕ/мл до 4,14 lg КОЕ/мл.

Подводя итог данному этапу работы, следует заметить, что частота встречаемости и количество микроорганизмов, классических облигатных пародонтопатогенов, статистически значимо выше у лиц при сочетанном течении мукозита с пародонтитом. Дальнейшее прогрессирование периимплантита в группах пациентов 2.3.1 и 2.3.2 не приводит к увеличению количества микроорганизмов. Можно предположить, что при прогрессировании периимплантита, особенно осложненного пародонтитом, значимую роль в деструкции костной ткани играет не увеличение количества микроорганизмов, а иные, возможно, иммунологические механизмы, приводящие к потере имплантата. Данный вопрос требует отдельного этапа научного исследования.

Таблица 11 – Результаты оценки количества облигатных анаэробов в периимплантных зонах методом молекулярно-генетического анализа

Вид микроорганизма	Количество микроорганизмов облигатных анаэробов в группах, lg КОЕ/мл (Me (25%-75%))							
	1.1	1.2	2.1.1	2.1.2	2.2.1	2.2.2	2.3.1	2.3.2
<i>C. albicans</i>	2,17 (1,06-2,25)	<b>2,47</b> (1,34-2,53)	2,78 (2,07-2,86)	<b>4,01*</b> (3,35-4,25)	2,70 (1,45-2,76)	2,05 (1,27-2,25)	4,70* (3,89-4,87)	3,72 (3,05-3,88)
<i>A. actinomycetem-comitans</i>	2,24 (1,89-2,45)	<b>3,59</b> (3,10-3,67)	3,73 (2,99-3,98)	<b>4,11*</b> (3,56-4,18)	3,83 (2,89-3,88)	<b>4,01</b> (3,45-4,25)	3,83 (2,79-3,93)	4,23 (3,66-4,33)
<i>P. intermedia</i>	1,93 (1,88-2,15)	<b>2,80</b> (2,00-2,88)	3,80 (2,88-3,90)	<b>4,29*</b> (3,99-4,35)	2,25 (1,75-2,37)	<b>3,37</b> (3,10-3,67)	4,25* (3,98-4,55)	4,31 (2,98-4,35)
<i>T. forsythia</i>	2,02 (1,89-2,34)	<b>2,72</b> (1,99-3,10)	3,05 (2,78-3,14)	<b>4,77*</b> (4,42-5,10)	2,32 (2,21-2,88)	<b>3,12</b> (2,66-3,23)	4,33* (3,88-4,89)	3,22 (2,59-3,45)
<i>P. gingivalis</i>	1,72 (1,67-1,88)	<b>2,43</b> (2,15-2,65)	3,87 (3,05-4,15)	<b>4,79*</b> (4,19-5,12)	3,61 (3,33-3,76)	<b>4,37</b> (3,88-4,55)	4,62* (4,35-5,10)	4,74 (4,26-4,86)
<i>T. denticola</i>	Н	2,50 (2,23-2,77)	3,51 (3,13-3,67)	<b>4,12*</b> (3,98-4,54)	2,12 (2,01-2,65)	<b>3,41</b> (3,14-3,77)	4,14* (3,69-4,45)	3,74 (3,34-3,99)
Примечания:								
1. Me (25% - 75%) – медиана и интервал между 25-м и 75-м процентилями (интерквартильный размах)								
2. «*» – различие с показателями сравниваемых групп с периимплантитом относительно контрольных групп без периимплантита статистически значимо ( $p < 0,05$ )								
3. Значения, выделенные жирным шрифтом - различия внутри групп с пародонтитом и без пародонтита статистически значимы ( $p < 0,05$ ).								
4. Н – микроорганизм не был выделен								

## ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РОЛИ *HELICOBACTER PYLORI* В РАЗВИТИИ ПЕРИИМПЛАНТИТОВ

### 3.1 Анализ роли *Helicobacter pylori* в развитии периимплантиитов

Данные научных исследований, представленные в аналитическом обзоре диссертации, свидетельствуют о том, что причин развития периимплантиитов и мукозитов достаточно много.

Среди прочих микробиологических факторов интерес представляет изучение роли в прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта *H. pylori*. Проблема хеликобактериоза актуальна. Актуальность обоснована как распространённостью данной патологии во всем мире, так и системностью проявлений данной инфекции в организме в результате ее длительной персистенции [15, 19, 38].

Полость рта является не только местом проникновения *H. pylori* из внешней среды в желудочно-кишечный тракт, но и местом размножения и продолжительного периода жизнедеятельности бактерии [139]. Немногочисленные работы, посвященные теме хеликобактериоза в ассоциации с периимплантиитом, свидетельствуют, с одной стороны, о взаимосвязи патологического воспалительного процесса в костной ткани челюсти, непосредственно прилегающей к зубному имплантату, с характером носительства *H. pylori* у наблюдаемых больных, с другой стороны, о влиянии носительства данного микроорганизма на рецидивирующее течение хеликобактериоза и возможности реинфицирования после эрадикационной терапии. С учетом современных направлений медицины об использовании персонализированного подхода к диагностике и лечению пациентов было принято решение провести анализ уровня контаминации *H. pylori* имплантатов у пациентов с периимплантиитами и оценить значимость данного микроорганизма в развитии и прогрессировании процесса.

Учитывая данные научных работ о высоком уровне контаминации *H. pylori* населения, исследование добровольцев с имплантатами провели независимо от наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта [35].

С этой целью проанализировали содержимое зубодесневых карманов у всех 127 добровольцев на предмет наличия микроорганизма. При заборе биологического материала придерживались технологии, изложенной в разделе методы исследования.

Всех носителей *H. pylori* можно разделить на три группы. Первая группа лиц – носители непатогенных штаммов микроорганизма. Вторая группа – это лица, позитивные при диагностике хеликобактериоза по гену *cagA* (cytotoxic-associated gene) – цитотоксин-ассоциированному гену. Данный ген обнаруживается в разных аллельных вариациях и является маркером «острова патогенности», содержащего около 30 генов [133]. Не обязательно наличие гена может сопровождаться продукцией *H. pylori* белка патогенности CagA, ассоциированного с язвенной болезнью, раком желудка и лимфомой. Поэтому третья группа – это лица, у которых *H. pylori* синтезирует белок патогенности CagA [80]. Поступление в эпителиоциты слизистой оболочки желудка белка CagA вызывает мобилизацию и реорганизацию актина, индукцию ростковых факторов, продукцию различных цитокинов. Считается, что у таких пациентов риск развития кишечной метаплазии в 12 раз, а атрофического гастрита в 3 раза выше по сравнению с инфицированными CagA-негативными штаммами [111].

Применяя вышеизложенный подход, провели дифференцированное диагностическое исследование всех пациентов на носительство *H. pylori*. Для этого использовали бактериологический метод на предмет оценки общей контаминации как патогенными, так и непатогенными штаммами; ПЦР для определения доли лиц, имеющих ген *cagA H. pylori*; иммунохроматографическую тест-систему – для выявления патогенного белка CagA. Морфология *H. pylori* в мазке (небольшие грамотрицательные неспорообразующие слегка изогнутые палочки), характер роста микроорганизма на шоколадном агаре с бараньей дефибринированной кровью и антибиотиками (белые глянцевые размером 1-2 мм колонии правильной округлой формы с ровными краями), результат идентификации с использованием иммуно-хроматографических тест-систем (наличие двух полос при положительном результате анализа), электрофореграмма продуктов изотермической амплификации – ДНК гена патогенности *cagA H. pylori* представлены на рисунках 10-13 .

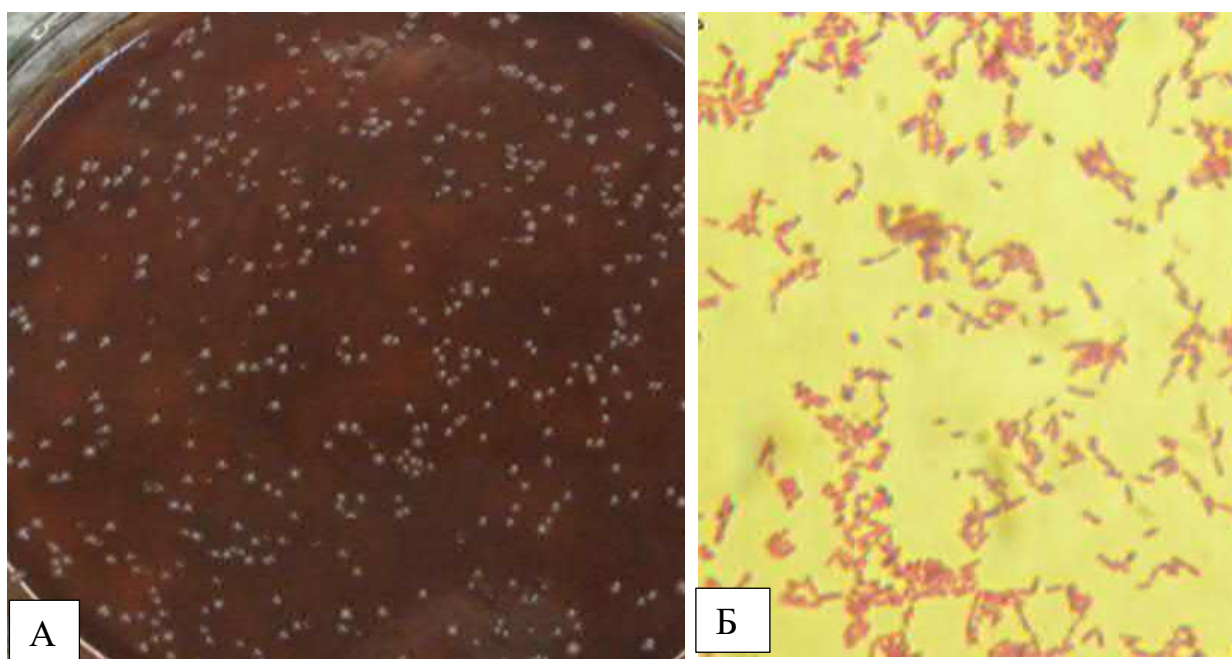


Рисунок 10 – *H. pylori* (А – Рост колоний на колумбийском агаре с бараньей дефибрированной кровью; Б – Вид микроорганизма при просмотре мазков, окрашенных по Граму, под микроскопом «ЛОМО Микмед 5», при увеличении x 1000)

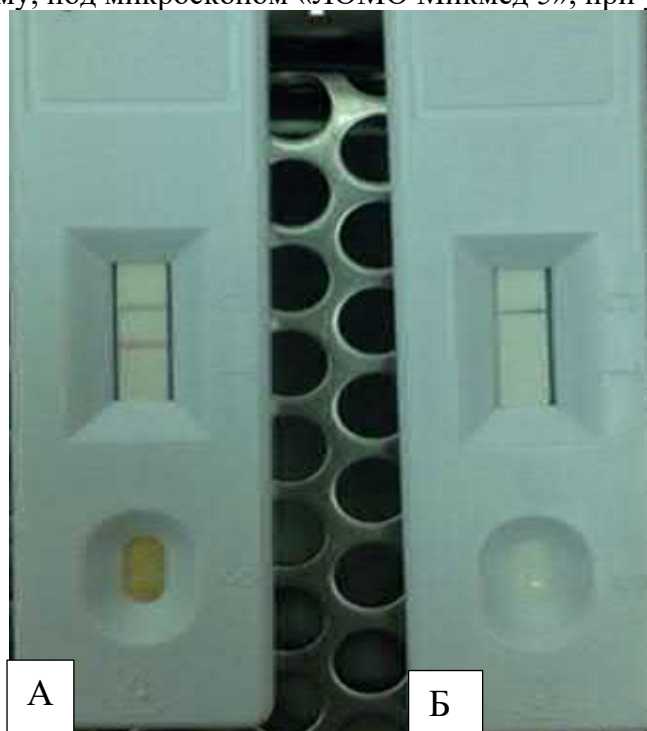


Рисунок 11 – Результат идентификации чистой культуры *H. pylori*, выделенной из периимплантной зоны пациента, с использованием иммунохроматографической тест-системы «РЭД Helicobacter pylori» (А – результат положительный; Б – результат отрицательный)

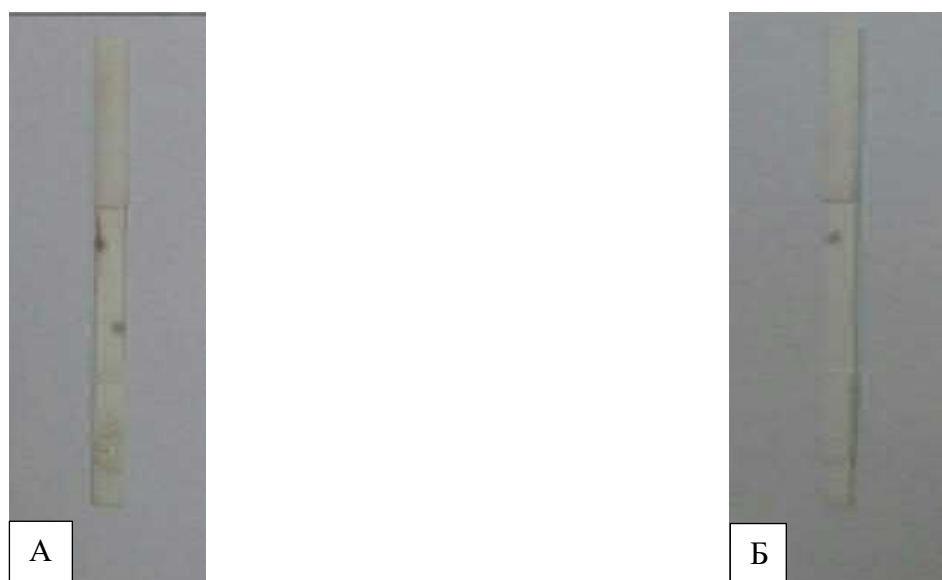


Рисунок 12 – Результат идентификации Cag A белка *H. pylori* с использованием иммунохроматографической тест-системы для идентификации данного белка (А – результат положительный; Б – результат отрицательный [34])

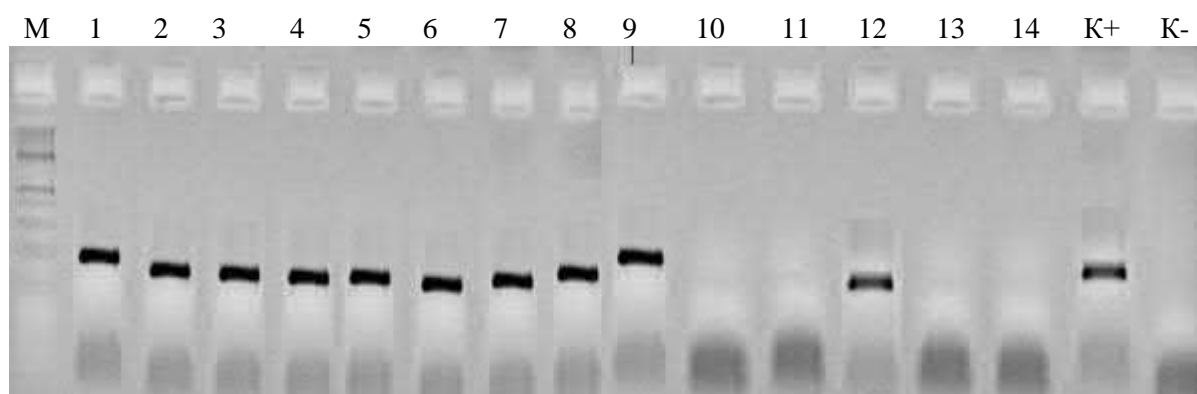


Рисунок 13 – Электрофореграмма продуктов изотермической амплификации: ДНК гена патогенности *cagA H. pylori* (пример)

Примечания: 1-14 – номера проб; «+» – положительный результат ДНК на предмет наличия гена патогенности *cagA H. pylori* (пробы 1-9, 12); «-» – отрицательный результат ДНК на предмет наличия гена патогенности *cagA H. pylori* (пробы 10, 11, 13, 14); «К-» – отрицательный контроль (ПЦР-смесь); «К+» – положительный контроль; М – маркер молекулярных весов ДНК GeneRuler 100 bp DNA Ladder («Thermo Fisher Scientific», Литва)

Сначала определили долю пациентов, в биологическом материале перимплантных зон которых, с использованием различных методов диагностики, была выявлена *H. pylori* (Рисунок 14).

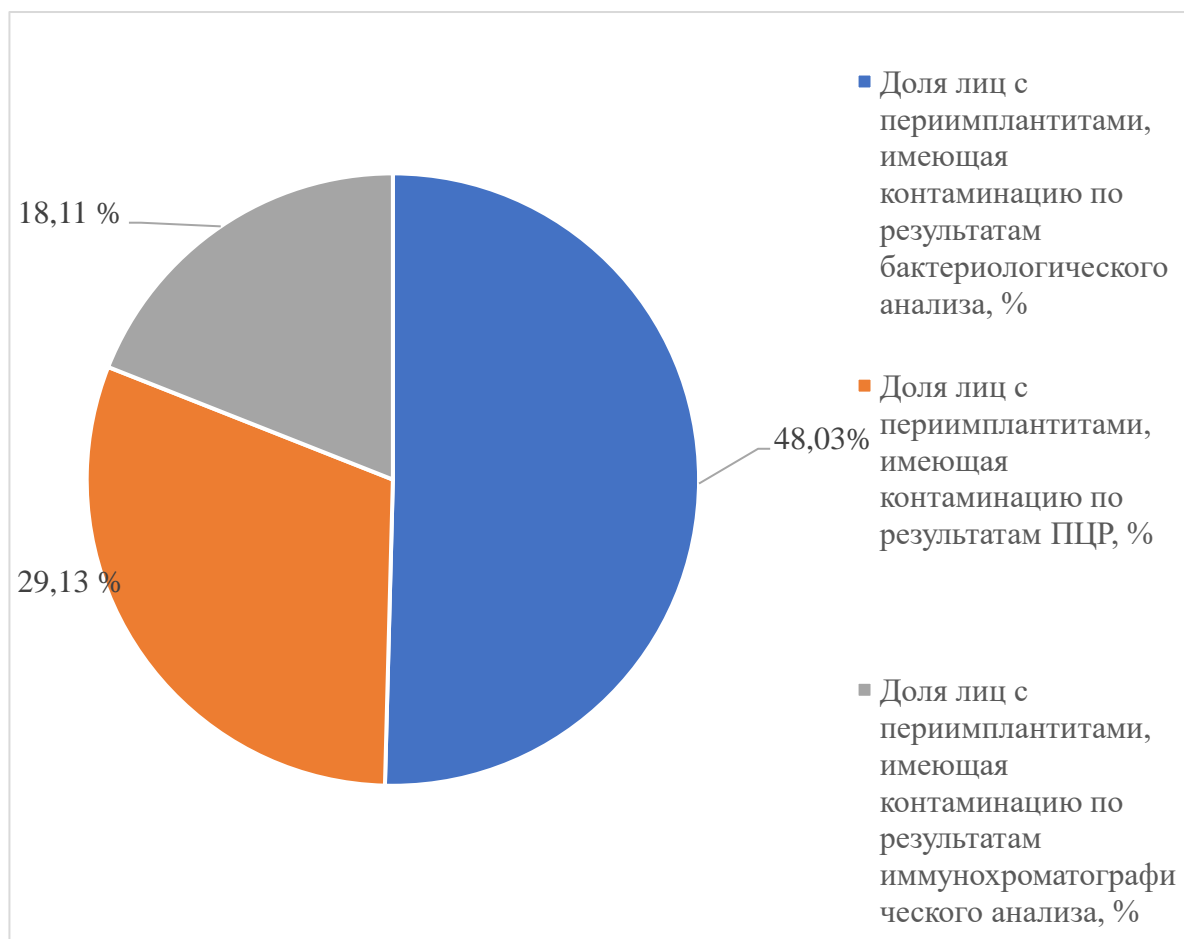


Рисунок 14 – Доля лиц, в биологическом материале периимплантных зон которых, с использованием различных методов диагностики, выявлена *H. pylori*

Из данных диаграммы следует, что *H. pylori* бактериологическим методом выделена и идентифицирована у 48,03 %; ген *cagA* выявлен молекулярно-генетическим методом у 29,13 %; наличие штаммов *H. pylori*, продуцирующих белок *CagA*, определено иммунохроматографическим методом у 18,11 % лиц. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне контаминации *H. pylori* пациентов с периимплантитами и сопоставимы с данными ранее проведенных научных исследований [83].

Далее провели сравнительный анализ доли лиц с периимплантитом в анализируемых группах, у которых *H. pylori* из материала зубодесневых карманов выделена и идентифицирована бактериологическим методом, ген *cagA* выявлен молекулярно-генетическим методом, а продукция белка *CagA* микроорганизмом подтверждена иммунохроматографическим методом (Рисунок 15).



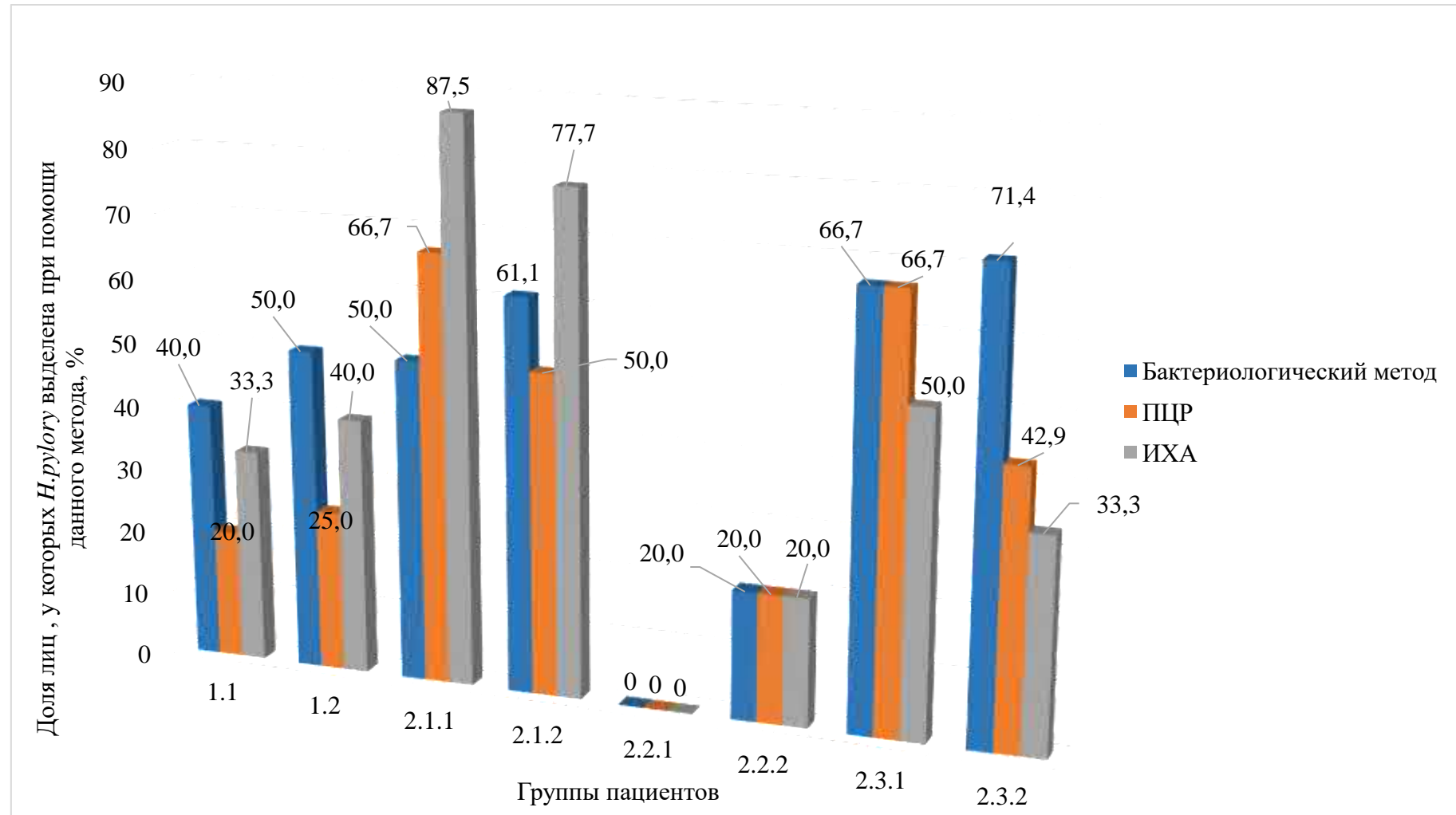


Рисунок 15 – Сравнительный анализ доли лиц с периимплантатами, у которых *H. pylori* из материала зубодесневых карманов выделена и идентифицирована бактериологическим методом, ген *cagA* выявлен молекулярно-генетическим методом, а продукция белка CagA микроорганизмом подтверждена иммунохроматографическим методом

Сравнительный анализ сформированных нами групп показал, что доля лиц, у которых *H. pylori* идентифицирована бактериологическим методом, увеличивается по мере прогрессирования периимплантита. В группе с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом без пародонтита доля лиц, контаминированных *H. pylori* составила 50 % и 66,7 % соответственно против 40,0 % в группе контроля. В группах пациентов с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом, имеющих сопутствующий пародонтит, динамика сохранялась, но доля контаминированных лиц была выше, чем в группах без пародонтита, и составила 61,1 % и 71,4 % соответственно против группы контроля с пародонтитом – 50,0 %.

При анализе чистых культур *H. pylori*, выделенных в результате культивирования биологического материала зубодесневых карманов, молекулярно-генетическим методом ген *cagA* был выявлен в большем проценте случаев у пациентов с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом в сравнении с контролем в группах, не имеющих пародонтит.

Процент лиц, у которых были выявлены штаммы *H. pylori*, способные синтезировать белок CagA, был достоверно выше при мукозите и прогрессирующем периимплантите также у пациентов без пародонтита: в группе 2.1.1 данный показатель превышал таковой в группе 2.1.2 в 1,13, а в группе 2.3.1 количество лиц, у которых были выявлены штаммы, продуцирующие патогенный белок, превышал таковой в группе 2.3.2 в 1,5 раза. В группе лиц с ремиссией периимплантита уровень контаминации *H. pylori* не превышал показатели в контрольной группе.

Сравнительный анализ уровня контаминации *H. pylori* лиц с периимплантитами представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительный анализ количества *H. pylori* (lg КОЕ/мл) в группах лиц с имплантатами

Группа	Ig КОЕ/мл. Me (25%-75%)	Статистическая значимость различия с контрольной группой (p)
1.1	2,65 (2,48-2,85)	-
1.2	2,71 (2,61-2,85)	0,990
2.1.1	3,85 (3,72-3,91)	< 0,001*
2.1.2	4,48 (3,85-4,78)	< 0,001*
2.2.1.	Н	Н
2.2.2.	2,81 (2,78-2,85)	0,980
2.3.1	3,91 (3,84-3,95)	< 0,001*
2.3.2	3,85 (3,62-3,85)	< 0,001*

Примечания:  
 1. «\*» – различие с показателями контрольной группы статистически значимо (p < 0,05)  
 2. «-» – сравнение невозможно, так как данная группа является контрольной  
 3. «Н» – микроорганизм выделен не был, статистическая обработка не проводилась

Из данных, представленных в таблице 12, следует, что статистически значимые различия по количеству *H. pylori* в экспериментальных относительно контрольных групп наблюдаются только в подгруппах с активным воспалительным процессом – с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом (группы 2.1.1 и 2.1.2; 2.3.1 и 2.3.2), вне зависимости от изменений в пародонте.

На следующем этапе провели оценку корреляционной зависимости между количеством *H. pylori* и клинико-рентгенологическими, а также гигиеническими показателями (Таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционная зависимость между количеством *H. pylori* (lg КОЕ/мл) клиническими, гигиеническими и рентгенологическими показателями

Показатель	Коэффициент корреляции	Статистическая значимость (p)
Клинические симптомы	0,48*	<0,05
Значение индекса Green Vermilion	0,18	>0,05
Значение индекса Russel	-0,05	>0,05
Значение индекса Mombelli	0,33*	<0,05
Значение индекса Apse	0,44*	<0,05
Рентгенологический статус	0,26*	<0,05

Примечание – «\*» корреляционная связь статистически значима (p < 0,05)

Из данных, представленных в таблице, следует, что статистически значимая корреляционная связь между количеством *H. pylori* наблюдается с показателями уровня клинических проявлений, индексами Mombelli и Apse, а

также рентгенологическим статусом пациентов, выраженных в баллах. Данные корреляционной зависимости являются умеренными по силе связи и положительными (прямыми) по направлению связи.

Таким образом, по результатам исследования *H. pylori* идентифицирована у 48,03 % лиц, среди них 18,11 % являются носителями патогенных штаммов. Доля лиц, у которых выявлены штаммы *H. pylori*, способные синтезировать белок CagA, достоверно выше при мукозите и прогрессирующем периимплантите независимо от пародонтита. Наличие прямой положительной корреляционной связи между количеством микроорганизма и клинико-рентгенологическими показателями позволяет рассматривать его в качестве микроорганизма, влияющего на обострение и прогрессирование процесса.

### **3.2 Способ получения наночастиц коллоидного серебра цитратным методом**

Обоснование значимых микробиологических закономерностей в развитии периимплантита, формирование коллекции микроорганизмов (Приложение 3), играющих важную роль в развитии воспалительных процессов в пародонте, поиск путей преодоления антибиотикорезистентности являются важными составляющими на пути разработки иммунобиологического препарата, одним из компонентов которого, кроме значимых микробных агентов, могут являться наночастицы коллоидного серебра. Наночастицы коллоидного серебра, кроме самостоятельного компонента препарата, могут быть использованы для инактивации микробных агентов, обоснованных как значимые в развитии периимплантита в п. 2.3, 2.4, 3.1 и являющихся потенциальными компонентами планируемого к разработке иммунобиологического препарата.

В связи с этим в рамках данного этапа работы разработали пошаговую методику получения наночастиц серебра размером  $30\pm 3$  нм.

Сущность получения наночастиц серебра размером  $30\pm 3$  нм в объеме 96 мл, основанная на восстановлении и стабилизации нитрата серебра

( $\text{AgNO}_3$ ) цитратом натрия ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ) при соотношении концентраций растворов  $\text{AgNO}_3/\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 - 1:0,75$  и их объемов 5:1, предусматривает выполнение следующих условий [72]:

1. В колбе Эрленмейера готовят 80 мл 0,002 М раствора  $\text{AgNO}_3$  и вносят «перемешивающий» стержень магнитной мешалки.
2. На колбу надевают дефлегматор и устанавливают ее на магнитную мешалку с подогревом, на которой устанавливают температуру  $300^\circ\text{C}$  и режим перемешивания 375 об/мин.
3. При появлении первых признаков закипания, которые подтверждает начало стекания конденсата по стенкам дефлегматора и/или колбы, вносят 16 мл 0,0075 М раствора  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ .
4. При изменении цвета раствора на желтоватый меняют режим перемешивания на 500 об/мин, температуру на  $200^\circ\text{C}$ .
5. С момента изменения цвета раствора на желтый его кипятят 20 мин, после чего отсоединяют обратный холодильник, снимают колбу с магнитной мешалки и дают остыть при комнатной температуре в течение 18-24 ч.

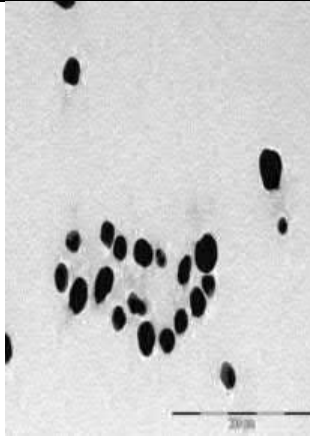
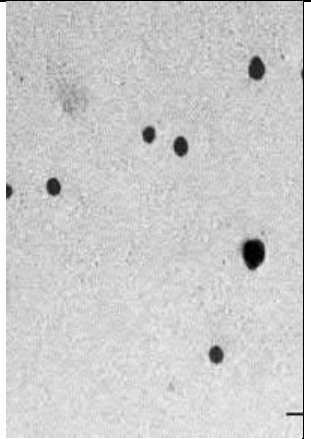
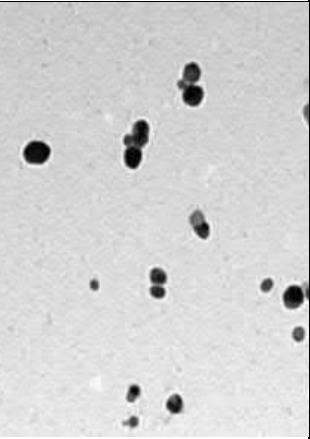
При необходимости приготовления другого объема препарата необходимо сделать пересчет, соблюдая соотношение объемов и концентраций реагентов  $\text{AgNO}_3/\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ .

Результаты оценки серий препаратов НЧКС, представленные в таблице 14, подтверждают работоспособность способа пошагового получения наночастиц коллоидного серебра цитратным методом [72].

Таблица 14 – Результаты оценки полученных серий препаратов НЧКС

Показатель	Значения показателя для препарата коллоидного серебра серии		
	10	11	12
Цвет коллоидного раствора	Зеленовато-оливковый	Зеленовато-оливковый	Зеленовато-оливковый
Форма частиц (по данным электронной микроскопии)	Округлые ровные частицы с ровными краями. В поле зрения расположены	Округлые ровные частицы с ровными краями. В поле зрения расположены	Округлые ровные частицы с ровными краями. В поле зрения расположены

Окончание таблицы 14

Показатель	Значения показателя для препарата коллоидного серебра серии		
	10	11	12
	равномерно, отдельно друг от друга. Имеют одинаковую электронную плотность	равномерно, отдельно друг от друга. Имеют одинаковую электронную плотность	равномерно, отдельно друг от друга. Имеют одинаковую электронную плотность
Однородность по форме и размеру	Однородные	Однородные	Однородные
Наличие конгломератов	Нет	Нет	Нет
Средний диаметр частиц, нм (по данным электронной микроскопии)	35	31	32
Фотография препарата наночастиц коллоидного серебра сделана по результатам микроскопии на электронном трансмиссионном микроскопе JEM1011 («Jeol», Япония), при увеличении x 1 000 000			

Синтезированные НчКС, по результатам научных исследований, могут быть использованы для инактивации микроорганизмов на этапах разработки иммунобиологических препаратов, а также с целью применения их в качестве самостоятельного препарата, обладающего антибактериальным действием [144].

## ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РАЗВИТИИ ПЕРИИМПЛАНТИТОВ

### 4.1 Оценка значимости микробиологических показателей в развитии периимплантитов при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом

По результатам аналитического исследования была сформирована диаграмма участия микробной флоры в развитии пародонтита, периимплантита и сочетанного течения двух процессов (Рисунок 16).

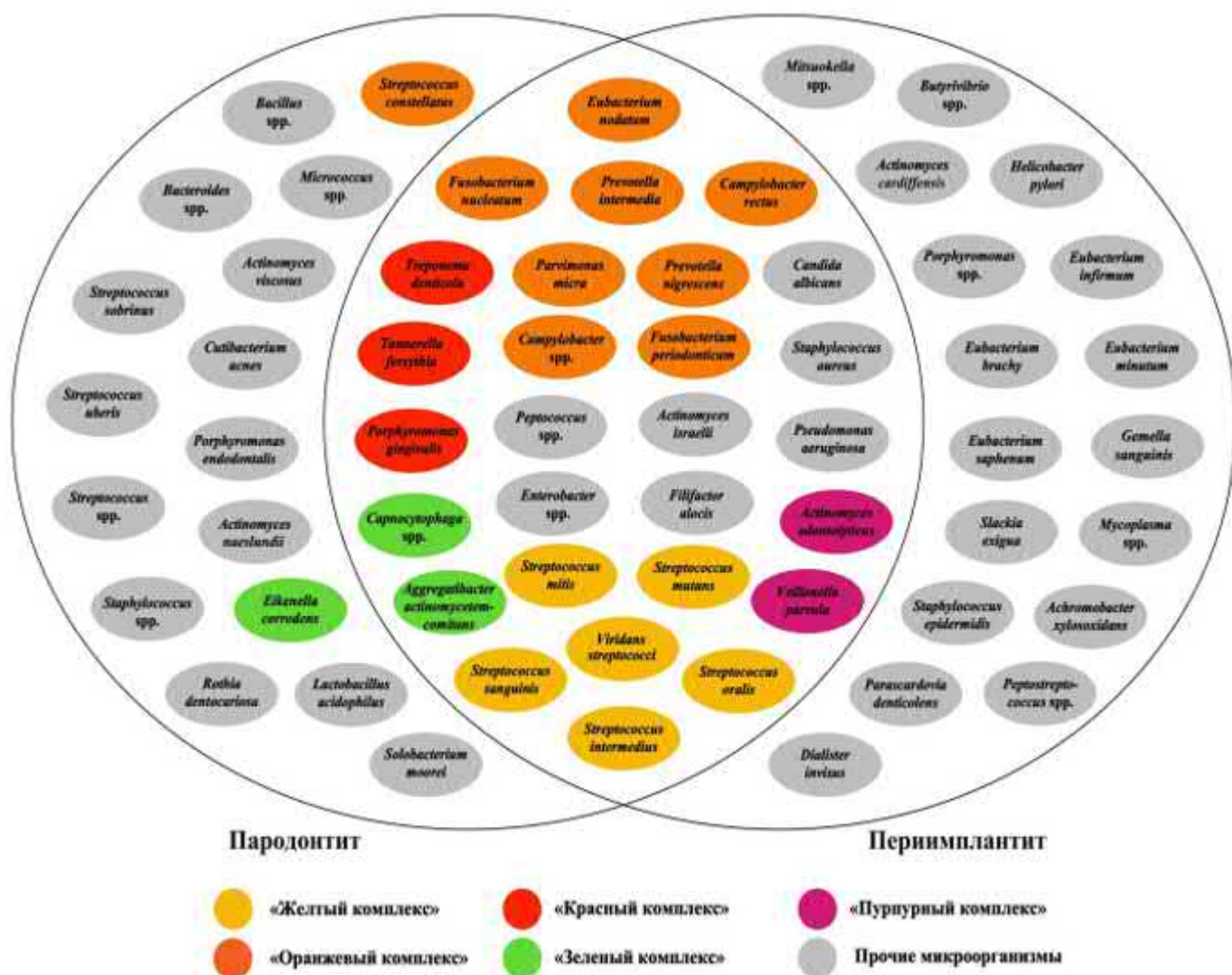


Рисунок 16 – Участие микробной флоры в развитии пародонтита и периимплантита по результатам анализа теоретических данных

Далее, используя собственные экспериментальные данные, провели обоснование статистически значимых микробиологических показателей в развитии периимплантита, сравнивая две группы пациентов: с периимплантитом без пародонтита – группа А (объединяет группы 2.1.1 и 2.3.1) и с периимплантитом при совместном течении с пародонтитом – группа В (объединяет группы 2.1.2 и 2.3.2).

Для этого сначала оценили корреляционную зависимость между количеством выделенных и определенных в группу пародонтопротекторов микроорганизмов по влиянию их действия на клиническую картину и рентгенологические показатели, выраженные в баллах, как наиболее значимые показатели для пациентов с имплантатами (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная матрица корреляционных связей между количеством микроорганизмов пародонтопротекторов и суммарной балльной оценкой клинических и рентгенологических показателей у пациентов с имплантатами

Вид микроорганизма	Уровень корреляции между количеством микроорганизмов (lg КОЕ/мл) и балльной оценкой			
	клинических симптомов		рентгенологического статуса	
	А	В	А	В
<i>V. parvula</i>	-0,281	<b>-0,811*</b>	-0,059	<b>-0,870*</b>
<i>B. dentium</i>	<b>-0,476*</b>	-0,351*	<b>-0,805*</b>	-0,512*
<i>Neisseria</i> spp. ( <i>N. flava</i> , <i>N. mucosa</i> , <i>N. perflava</i> , <i>N. subflava</i> )	-0,661*	-0,675*	<b>-0,620*</b>	-0,481*
<i>Lactobacillus</i> spp. ( <i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. pentosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> )	<b>-0,610*</b>	-0,587*	<b>-0,729*</b>	-0,598*
Примечания: 1. «*» – корреляционная связь статистически значима ( $p < 0,05$ ) 2. Значения, выделенные жирным шрифтом - значимость внутригрупповых различий ( $p < 0,05$ )				



Данные, представленные в таблице, подтверждают результат исследования, представленный в п. 2.3.1, что количество микроорганизмов пародонтопротекторов с оцениваемыми клиническими и рентгенологическими показателями находятся в обратной статистически значимой корреляционной зависимости. При снижении количества этих микроорганизмов в периимплантных зонах ухудшается как клиническая, так и рентгенологическая картина.

Однако наблюдаются различия по участию данных микроорганизмов в процессе прогрессирования в зависимости от наличия пародонтита. Так статистически значимая ( $p < 0,05$ ) обратная корреляционная зависимость наблюдается между количеством *V. parvula* при пародонтите как с клиническими ( $r = -0,811$ ), так и с рентгенологическими показателями ( $r = -0,870$ ). Снижение количества *B. dentium*, *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*) более значимо ( $p < 0,05$ ) при периимплантите без пародонтита для первых двух представителей микробиоты по влиянию на прогрессирование как клинических, так и рентгенологических изменений, для *Neisseria* spp. – по влиянию в большей степени на рентгенологический статус пациентов. Данные проведенного анализа позволяют рекомендовать вышеуказанные микроорганизмы для включения в состав пробиотика, направленного на профилактику и лечение периимплантита.

Далее провели оценку корреляционной зависимости между выделенными и идентифицированными бактериологическим и молекулярно-генетическим методами, значимыми в развитии периимплантита пародонтопатогенами (определены по результату собственных исследований – п. 2.3 и 2.4) по влиянию их действия на клиническую картину и рентгенологические показатели, выраженные в баллах, в группах А и В. При

этом приняли решение определить уровень значимости участия микроорганизмов в развитии и прогрессировании периимплантита при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом в зависимости от уровня корреляции между количеством микроорганизмов и клинко-рентгенологическими изменениями, выраженными в баллах, сформировав отдельные цветные комплексы, используемые ранее только в отношении отдельно протекающего пародонтита [60].

В результате микроорганизмы по уровню влияния на процесс развития и прогрессирования периимплантита были распределены следующим образом:

очень низкий уровень влияния – уровень корреляционной зависимости от 0,10 до 0,20 (желтый комплекс);

низкий уровень влияния – уровень корреляционной зависимости от 0,21 до 0,40 (пурпурный комплекс);

средний уровень влияния – уровень корреляционной зависимости от 0,41 до 0,60 (зеленый комплекс);

высокий уровень влияния на процесс развития периимплантита – уровень корреляционной зависимости от 0,61 до 0,80 (оранжевый комплекс);

очень высокий уровень влияния на процесс развития периимплантита – уровень корреляционной зависимости от 0,81 до 1,00 (красный комплекс).

Сравнительная матрица корреляционных связей между количеством микроорганизмов: облигатных анаэробов, факультативных анаэробов и аэробов и суммарной бальной оценкой клинических и рентгенологических показателей у пациентов с имплантатами в группах А и В представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная матрица корреляционных связей между количеством микроорганизмов облигатных анаэробов, факультативных анаэробов и аэробов и суммарной балльной оценкой клинических и рентгенологических показателей у пациентов с имплантатами

Микроорганизмы	Корреляция в группе А между количеством микроорганизмов и балльной оценкой показателей		Средняя корреляция в группе А между количеством микроорганизмов и балльной оценкой клинико-рентгенологических показателей	Корреляция в группе В между количеством микроорганизмов и балльной оценкой показателей		Средняя корреляция в группе В между количеством микроорганизмов и балльной оценкой клинико-рентгенологических показателей
	клинических	рентгенологических		клинических	рентгенологических	
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. sanguinis</i> )	0,230	-0,125	0,053	0,556	0,223	0,389
<i>C. albicans</i>	-0,108	Н	-0,054	0,325*	0,383*	0,354*
<i>S. aureus</i>	Н	Н	Н	0,690*	0,420*	0,555*
<i>P. aeruginosa</i>	Н	Н	Н	0,643*	0,255	0,449*
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	Н	Н	Н	0,335*	0,546*	0,441*
<i>Streptococcus</i> spp. ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. vestibularis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. anginosus</i> )	0,120	0,184	0,152	0,655*	0,274*	0,465*
<i>Bacteroides</i> spp. ( <i>B. fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. ovatus</i> )	0,227	0,171	0,199	0,471*	0,795*	0,633*
<i>Prevotella</i> spp. ( <i>P. buccalis</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>P. intermedia</i> )	0,328*	0,367*	0,348*	0,455*	0,528*	0,492*
<i>Actinomyces</i> spp. ( <i>A. cardiffensis</i> , <i>A. israelii</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. oris</i> , <i>A. odontolyticus</i> , <i>A. viscosus</i> )	0,367	0,288	0,328	0,750*	0,580*	0,665*
<i>T. denticola</i>	0,483*	0,512*	0,498*	0,736*	0,763*	0,750*
<i>H. pylori</i>	0,638*	0,295	0,467*	0,631*	0,436*	0,536*

Окончание таблицы 16

Микроорганизмы	Корреляция в группе А между количеством микроорганизмов и балльной оценкой показателей		Средняя корреляция в группе А между количеством микроорганизмов и балльной оценкой клинико-рентгенологических показателей	Корреляция в группе В между количеством микроорганизмов и балльной оценкой показателей		Средняя корреляция в группе В между количеством микроорганизмов и балльной оценкой клинико-рентгенологических показателей
	клинических	рентгенологических		клинических	рентгенологических	
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ( <i>P. anaerobius</i> , <i>P. stomatis</i> )	0,928*	0,669*	0,799*	-0,114	0,366*	0,126
<i>P. gingivalis</i>	0,604*	0,886*	0,745*	0,635*	0,553*	0,594*
<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i> )	0,885*	0,665*	0,775*	0,757*	0,645*	0,701*
<i>Rothia</i> spp. ( <i>R. dentocariosa</i> , <i>R. aerea</i> , <i>R. mucilaginoso</i> )	0,546*	0,680*	0,613*	0,901*	0,898*	0,896*
<i>T. forsythia</i>	0,719*	0,927*	0,823*	0,161	0,437*	0,299

Примечания:

1. «\*» – корреляционная связь статистически значима ( $p < 0,05$ )
2. «Н» – микроорганизм выделен не был, статистическая обработка не проводилась
3. Положительное значение показателя – прямая (положительная) корреляция; отрицательное значение – обратная (отрицательная) корреляция

Результаты исследования позволили распределить микроорганизмы по преимущественной значимости их влияния на развитие периимплантита при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом:

- У лиц с периимплантитом, протекающем без пародонтита: очень высокая значимость – для *T. forsythia* ( $r=0,823$ ); средняя – для *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*) ( $r=0,799$ ), *P. gingivalis* ( $r=0,745$ ).

- У лиц с периимплантитом, протекающим совместно с пародонтитом: очень высокая значимость для *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginoso*) ( $r=0,896$ ); высокая – для *T. denticola* ( $r=0,750$ ), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*) ( $r=0,665$ ), *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*) ( $r=0,633$ ); средняя – для *S. aureus* ( $r=0,555$ ), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*) ( $r=0,492$ ), *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*) ( $r=0,465$ ), *P. aeruginosa* ( $r=0,449$ ), *A. actinomycetemcomitans* ( $r=0,441$ ); низкая – для *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*) ( $r=0,389$ ), *C. albicans* ( $r=0,354$ ).

- У лиц с периимплантитом как без, так и с пародонтитом одинаково высокая значимость выявлена для *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*)  $r=0,775$  и  $r=0,701$  соответственно, для *H. pylori*  $r=0,467$  и  $r=0,536$  соответственно.

Представленный перечень обоснованных статистически значимых микроорганизмов может быть рекомендован для разработки лечебного вакцинного препарата с целью стимуляции неспецифического иммунитета направленного действия у лиц с периимплантитом, в том числе при сопутствующем течении его с пародонтитом.

#### 4.2 Анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, значимым в развитии периимплантитов

Проблема антибиотикорезистентности, представленная в разделе 1.3.1, обосновала целесообразность проведения собственного экспериментального исследования у лиц с периимплантитами. Для этого на этапе бактериологического исследования проводили анализ чувствительности к антимикробным препаратам в отношении выделенных и идентифицированных из периимплантных зон пациентов микроорганизмов. При анализе использовали спектр антибиотиков, рекомендуемых Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [48] и Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [109]. Оценку чувствительности провели в отношении обоснованных по результатам работы значимых в развитии периимплантитов культивируемых видов микроорганизмов: *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*); *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aeria*, *R. mucilaginosa*); *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*); *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*); *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*); *P. aeruginosa*; *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*; *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*); *H. pylori*. Результаты оценки чувствительности значимых в развитии периимплантитов видов микроорганизмов к антимикробным препаратам представлены на рисунках 17-20.

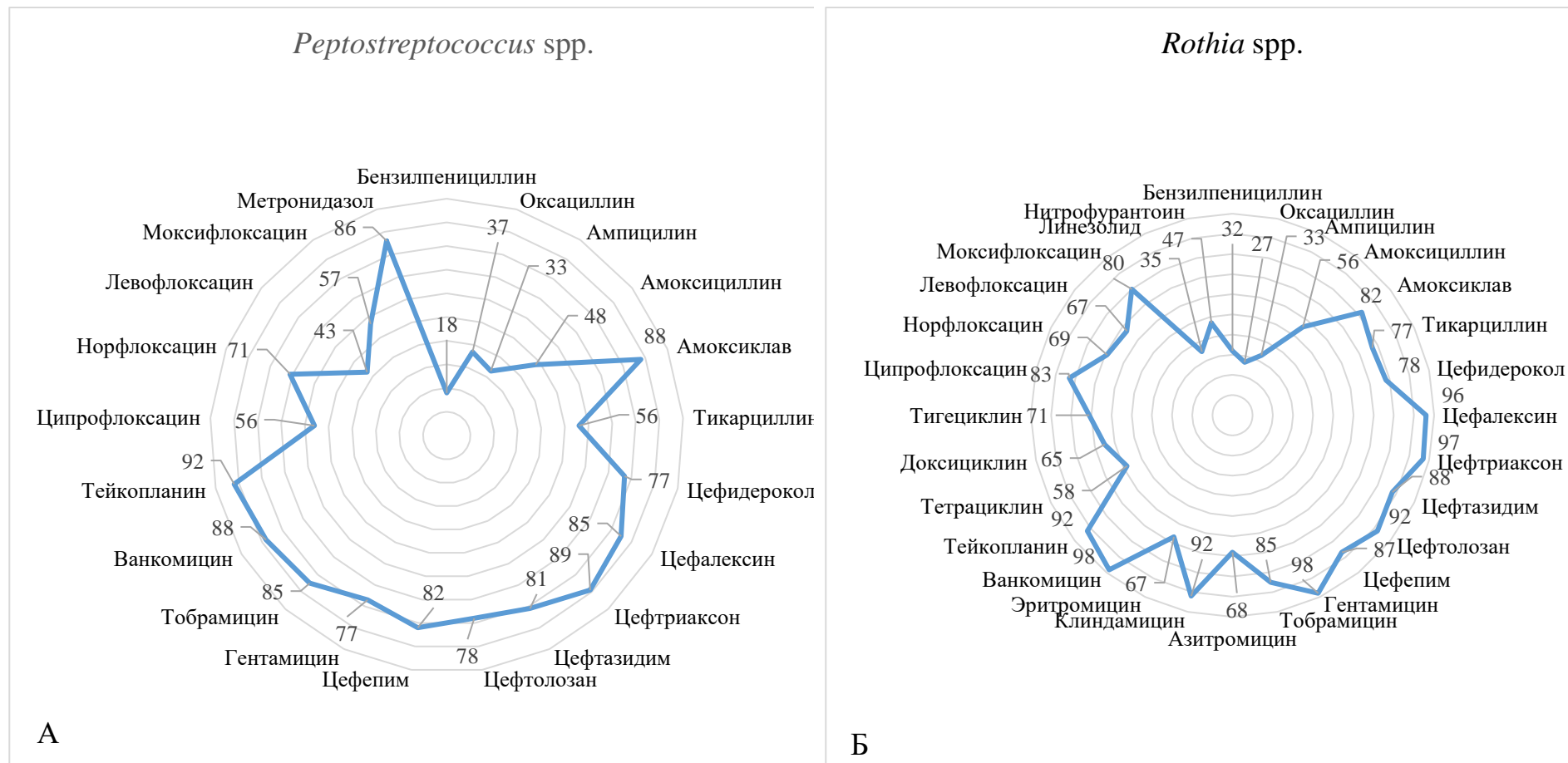


Рисунок 17 – Средние значения доли (%) чувствительных к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от лиц с периимпантитом: А – *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*); Б – *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aeria*, *R. mucilaginosa*)

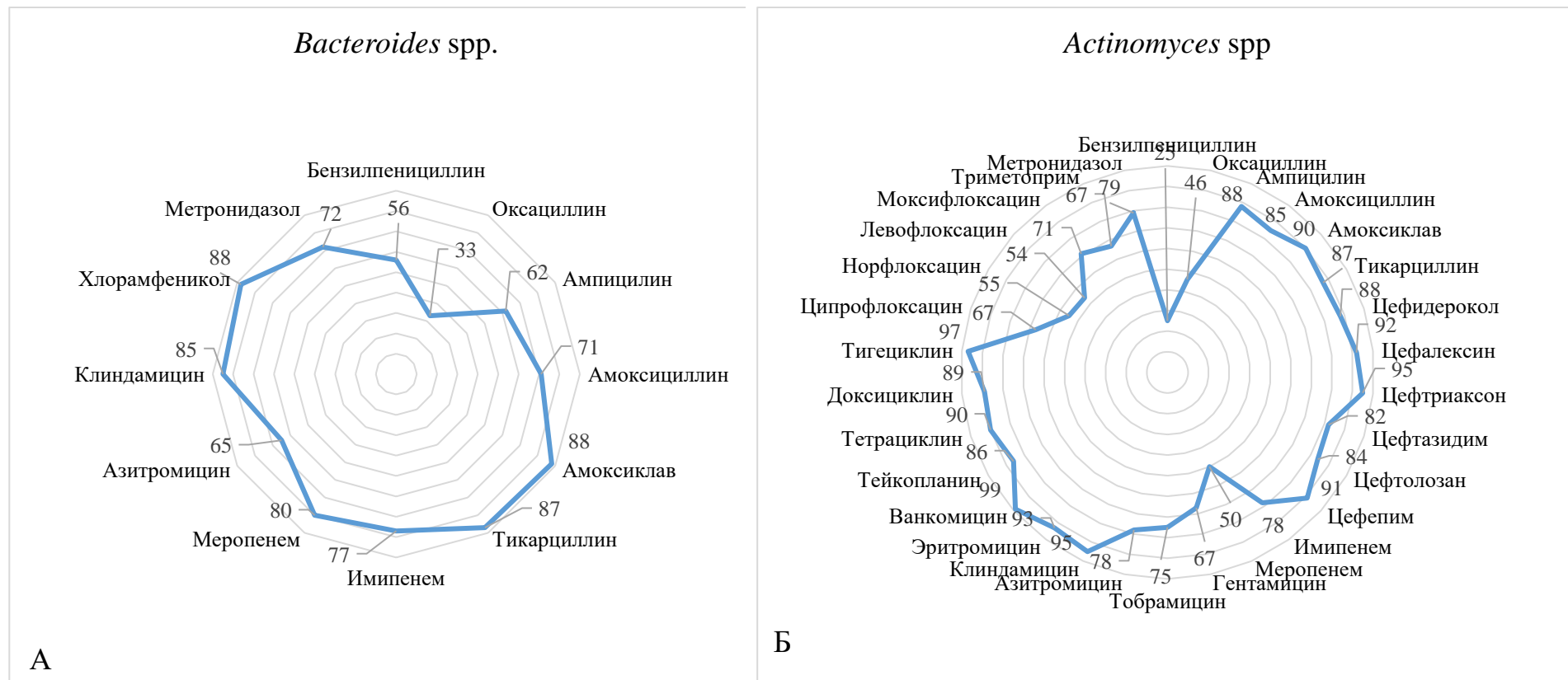


Рисунок 18 – Средние значения доли (%) чувствительных к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от лиц с периимплантитом: А – *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*); Б – *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*)



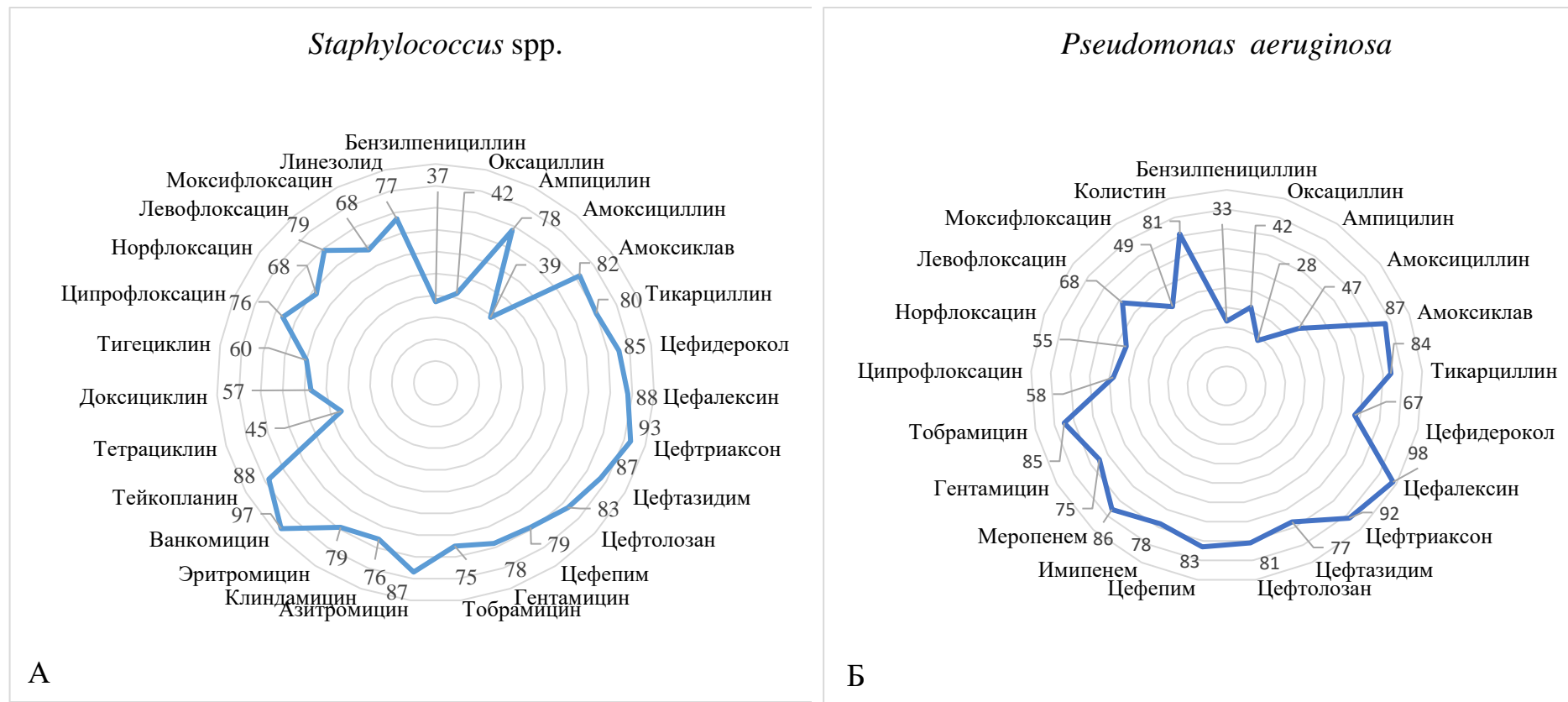


Рисунок 19 – Средние значения доли (%) чувствительных к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от лиц с периимпантитом: А – *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*); Б – *Pseudomonas aeruginosa* (Б)

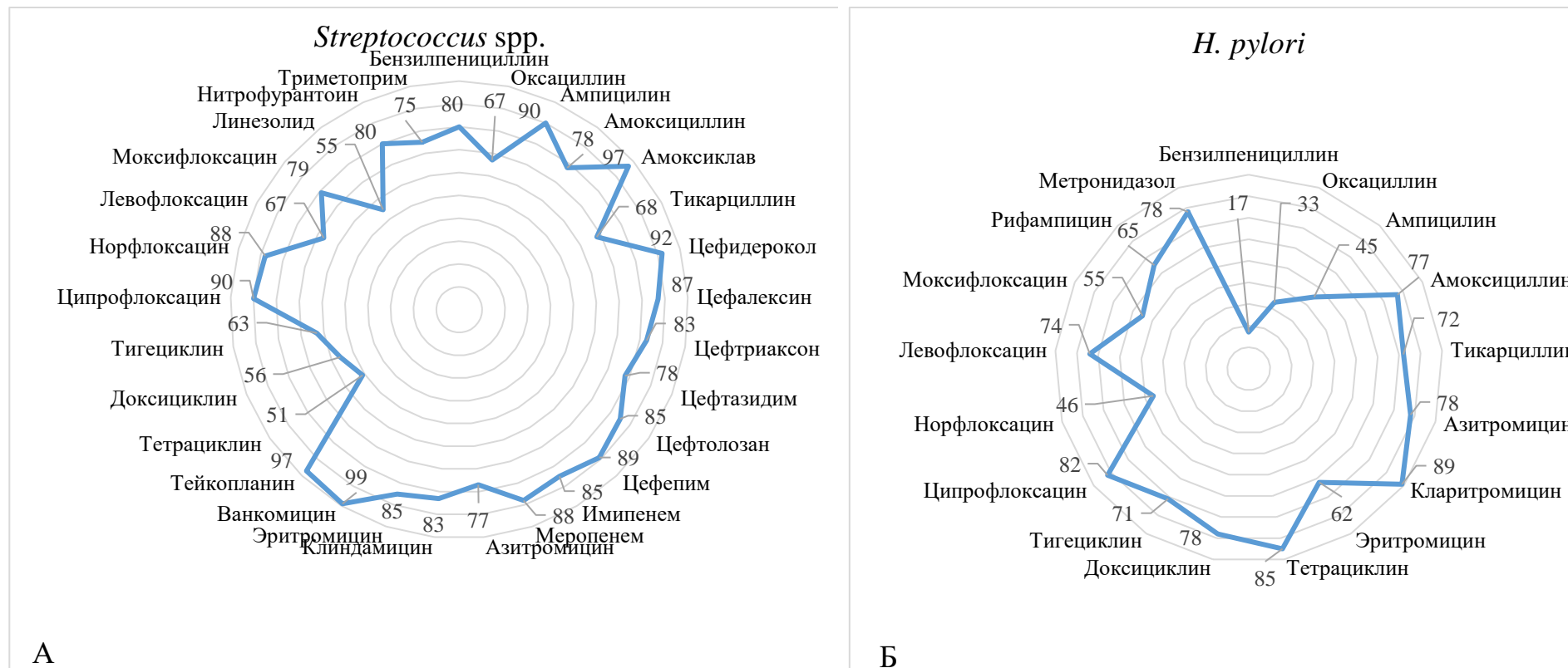


Рисунок 20 – Средние значения доли (%) чувствительных к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от лиц с периимплантитом: А – *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*; *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*); Б – *Helicobacter pylori*

Анализ чувствительности показал, что в отношении всех анализируемых микроорганизмов возможно использование антимикробных препаратов пенициллинового ряда. Максимальная чувствительность в данной группе препаратов определена к амоксиклаву – от 72,0 % до 97,0 % (среднее значение – 85,8 %). Среди препаратов цефалоспоринового ряда, которые также рекомендованы для большинства представителей анализируемой микробиоты, максимальная чувствительность определена: к цефидероколу – от 67,0 % до 92 % (среднее значение – 81,0 %), к цефалексину – от 85,0 % до 98,0 % (среднее значение – 90,6 %), цефтриаксону – от 83,0 % до 97,0 % (среднее значение – 91,3 %). Комбинированные цефалоспорины с ингибиторами бета-лактамаз, цефтазидим + [авибактам] и цефтолозан + [тазобактам], в отношении проанализированных микроорганизмов проявили среднюю активность 80,7 % и 81,6 % соответственно. Высокую активность в отношении многих представителей микробиоты периимплантных зон проявил представитель из группы синтетических антимикробных средств, который рекомендован для лечения инфекций, ассоциированных с анаэробной флорой, метронидазол – среднее значение по доле чувствительных микроорганизмов составило 81,4 %. Достаточно высокие средние значения по чувствительности микроорганизмов определены к антимикробным препаратам из группы гликопептидов, к таким как тейкопланин – 88,0 % и ванкомицин – 91,9 %. Чувствительность к аминогликозидам была несколько ниже. В отношении гентамицина и тобрамицина, которые рекомендованы для определения чувствительности для большинства анализируемых позиций, были определены средние значения 70,3 % и 68,5 % соответственно. Тикарциллин (карбоксипенициллин с широким спектром бактерицидной активности), проявил несколько большую активность – в среднем к нему было чувствительно 74,9 % анализируемых видов микроорганизмов. Широко используемые для лечения инфекционных заболеваний различной локализации фторхинолоны также показали более низкую активность в отношении анализируемых представителей микробиоты. Средние значения чувствительности микроорганизмов к представителям данной группы к ципрофлоксацину составили 68,1 %; к норфлоксацину – 67,7 %; к моксифлоксацину – 65,6 %; к левофлоксацину – 59,4 %.

С целью определения перечня антимикробных препаратов, которые могут быть рекомендованы для профилактики и лечения периимплантитов, использовали те препараты, которые включены в перечень для определения чувствительности не менее чем к 60,0 % микроорганизмов, значимых по результатам работы в развитии периимплантитов, при этом средние значения чувствительности микроорганизмов к данным препаратам должны составлять также не менее 60,0 %. Результат данного анализа представлен на рисунке 21.



Рисунок 21 – Антимикробные препараты, проявившие максимальный спектр активности к большинству микроорганизмов, значимых в развитии периимплантита

Таким образом, возрастающая устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам, используемым в стоматологической практике, обосновывает решение проблемы периимплантита в виде проведения прецизионной идентификации бактериальных патогенов и анализа чувствительности их к применяемым антибактериальным препаратам. В случае отсутствия такой возможности или для ускорения ожидаемого эффекта лечения периимплантита имеет смысл использовать в практике антимикробные препараты, которые проявили на данном этапе исследования более 80,0 % активности в отношении микроорганизмов, значимых в развитии периимплантита, такие как: амоксиклав, цефидерокол, цефалексин, цефтриаксон, цефтазидим, цефтолозан, метронидазол, тейкопланин и ванкомицин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденции развития современной стоматологии подразумевают все более частое использование дентальных имплантатов для реабилитации пациентов с частичной или полной потерей зубов. Только в России ежегодно устанавливаются более 2 миллионов имплантатов [142]. Однако наряду с увеличением количества устанавливаемых дентальных имплантатов растет и количество осложнений. Среди наиболее значимых осложнений, характеризующих поражение периимплантной зоны, следует отметить воспалительные изменения, такие как мукозит и периимплантит [127].

Существует множество факторов риска развития периимплантита. Из основных причин – инфицирование периимплантных тканей микроорганизмами полости рта, которое происходит вследствие неудовлетворительной индивидуальной гигиены полости рта, с последующим формированием зубной бляшки на поверхности супраструктуры имплантата [141, 143]. Следует отметить такой немаловажный фактор риска при имплантации зубов как наличие в анамнезе пациента пародонтита. Развитие периимплантита у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта в анамнезе подтверждено результатами множества научных исследований, посвященных данной проблеме [20, 33, 75, 132].

В связи с этим можно было бы полагать, что микроорганизмы, вызывающие пародонтит и периимплантит, идентичны. Однако ряд авторов отрицают возможность инфицирования периимплантной зоны от патологических очагов инфекции в тканях пародонта [23, 57]. И, если микробные консорциумы у пациентов с пародонтитами на современном этапе развития стоматологии хорошо изучены [1, 6, 17, 34, 36, 69, 87, 94, 97, 134, 140], то состав микробиома периимплантных зон остается открытым. Все вышесказанное определяет актуальность настоящей работы по обоснованию диагностически значимых микробиологических показателей в развитии периимплантитов.

Учитывая данные научных исследований о том, что пародонтит часто является спутником периимплантита, на этапе экспериментального

исследования группы пациентов были сформированы таким образом, чтобы провести сравнительную оценку микробиоты периимплантных зон при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом. В результате 127 пациентов с установленными имплантатами в стоматологии ООО «Стоматологическая клиника» были поделены на две основные группы. В первую (контрольную) группу вошли 34 человека, не имеющие в анамнезе признаков периимплантита или мукозита; вторую группу составили лица с патологией в периимплантной зоне – 93 человека. В свою очередь первая и вторая группы была поделена на две подгруппы: с патологией и без патологии пародонта.

С целью установления дальнейших статистических закономерностей по возможному влиянию микрофлоры на течение периимплантита на первом этапе работы использовали существующую систему балльной оценки гигиенических индексов («Индекс гигиены Green Vermillion» [85], «Пародонтальный индекс Russel» [32], гингивальный индекс по Apse [92], индекс оценки налёта вокруг имплантатов по Mombelli [92]), а также разработанную систему балльной оценки клинических симптомов и рентгенологического состояния местного пародонтального статуса и зон дентальных конструкций. При этом сравнили состояние клинических проявлений, состояние гигиены и рентгенологический статус внутри контрольной группы без периимплантита (между подгруппами 1.1 и 1.2), внутри группы с мукозитом (между подгруппами 2.1.1 и 2.1.2), в группе с ремиссией состояния периимплантита (между подгруппами 2.2.1 и 2.2.2), в группе с прогрессирующим периимплантитом (между подгруппами 2.3.1 и 2.3.2); провели сравнение групп, имеющих периимплантит без пародонтита в зависимости от прогрессирования процесса; и, наконец, сравнили группы, имеющие периимплантит с признаками пародонтита, также в зависимости от прогрессирования процесса (контроль, периимплантит в стадии ремиссии, мукозит, прогрессирующий периимплантит). По результатам исследования на

данном этапе работы было установлено, что ухудшение клинической симптоматики, гигиенических индексов и рентгенологического статуса находится в прямой корреляционной зависимости с наличием пародонтита в анализируемых группах лиц с имплантатами.

Далее использованную выше последовательность анализа применили для сравнения микробиоты у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия пародонтита, а также процесса прогрессирования периимплантита. При этом использовали бактериологический метод в отношении хорошо культивируемых микроорганизмов, молекулярно-генетический метод идентификации – в отношении трудно культивируемых микроорганизмов. Систематизацию и анализ данных провели в отношении микроорганизмов облигатных анаэробов, а также факультативных анаэробов и аэробов, выделенных из периимплантных зон пациентов [77].

При анализе роли облигатных анаэробов в развитии периимплантитов было выявлено, что в группах лиц с мукозитом и периимплантитом, а также в контрольной группе без учета пародонтита отмечается снижение количества *V. parvula*, *B. dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*). В группах 2.1.1, 2.1.2 (группы с мукозитом) и 2.3.1, 2.3.2 (группы с периимплантитом) количество вышеуказанных микроорганизмов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) было меньше, чем в контрольных группах 1.1 и 1.2.

При оценке изменений количества микроорганизмов в группах с учетом пародонтита было отмечено, что статистически значимое ( $p < 0,05$ ) более низкое содержание *B. dentium* и представителей *Lactobacillus* spp. отмечается в группах с пародонтитом: как в группе 1.2 относительно 1.1, так и в группе 2.1.2 относительно 2.1.1. В отношении *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*) и *V. parvula* количество микроорганизмов было снижено только в группе 2.1.2 относительно 2.1.1. При прогрессировании периимплантита (от

мукозита к прогрессирующему периимплантиту) такой выраженной закономерности снижения количества рассматриваемых микроорганизмов в подгруппах с пародонтитом не наблюдалось.

Несколько иная динамика изменения количества микроорганизмов в экспериментальных группах с периимплантитом относительно контрольных наблюдалась в отношении таких микроорганизмов как *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*). Количество данных микроорганизмов было повышено в экспериментальных группах с мукозитом и периимплантитом. При этом статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в сторону увеличения отмечалось содержание представителей родов *Bacteroides* spp. и *Prevotella* spp. Кроме того, прослеживалась некоторая зависимость в отношении преобладания более высокого количества бактерий в группах лиц с пародонтитом. Это согласуется с результатами ранее проведенных исследований, в отношении представителей данных родов микроорганизмов, представленных в работе [94].

Достоверное повышение количества микроорганизмов только в группах 2.1.1 и 2.3.1 без пародонтита наблюдалось в отношении представителей родов *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., что может свидетельствовать об участии данных микроорганизмов в активном воспалительном процессе при периимплантите.

Полученные различия в содержании микроорганизмов в анализируемых группах определили целесообразность проведения анализа их диагностической значимости в развитии периимплантита. Для этого был проведен корреляционный анализ между количеством микроорганизмов и выраженностью клинических, гигиенических и рентгенологических показателей в зонах дентальных конструкций. При этом для корреляционной оценки использовали результаты балльной оценки показателей, полученные на первом этапе работы.



Результаты исследования определили статистически значимую обратную корреляционную связь между количеством микроорганизмов и клиническими симптомами: сильную в отношении таких микроорганизмов как *V. parvula* (здесь и далее по тексту – среднее значение, которое определено в отношении всех выделенных представителей данного рода, составило  $r = -0,92$ ), *B. dentium* ( $r = -0,93$ ), *Lactobacillus* spp. ( $r = -0,95$ ); умеренную – в отношении *Neisseria* spp. ( $r = -0,64$ ). Это свидетельствует о том, что чем больше количество данных микроорганизмов в зонах дентальных конструкций, тем меньше выражены клинические симптомы у пациентов с воспалительными проявлениями в периимплантной области. Статистически значимая ( $p < 0,05$ ) сильная прямая корреляционная связь, выявленная между клиническими симптомами, выраженными в баллах, и количеством *Bacteroides* spp. ( $r = 0,63$ ); умеренная, прямая корреляционная связь – с *Prevotella* spp. ( $r = 0,57$ ), *Peptostreptococcus* spp. ( $r = 0,42$ ), *Actinomyces* spp. ( $r = 0,49$ ), свидетельствует о том, что чем больше количество данных микроорганизмов в зонах дентальных конструкций, тем более выраженный воспалительный процесс, что свидетельствует о значимости участия данных микроорганизмов в активном воспалительном процессе.

Уровень гигиены и дегенеративных изменений в костной ткани, как наиболее диагностически значимый критерий прогрессирования периимплантита, повторили закономерность изменения клинической картины, находясь в обратной корреляционной зависимости с количеством *Veillonella* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. (чем больше количество бактерий, тем меньше дегенеративные изменения и нарушение со стороны гигиенических показателей) и в прямой корреляционной зависимости с *Bacteroides* spp. (чем больше количество бактерий, тем больше дегенеративные изменения и нарушение со стороны гигиенических показателей).

Таким образом, по результатам данного этапа работа были определены облигатные культивируемые микроорганизмы, которые уменьшают развитие

воспалительных изменений в пародонте на фоне имплантатов, пародонтопротекторы, – *V. parvula*, *B. dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*), а также представители микробной флоры, которые оказывают неблагоприятное влияние на клинический статус периимплантных зон, в том числе влияют на прогрессирование дегенеративных изменений в костной ткани, пародонтопатогены, – *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*).

Кроме того, на бактериологическом этапе исследования провели статистический анализ влияния количества микроорганизмов факультативных анаэробов и аэробов, которые имели достоверное различие в группе с мукозитом и сопутствующим пародонтитом на течение клинического процесса, гигиенические показатели и рентгенологическое состояние периимплантных зон.

Результаты показали наличие сильных и умеренных прямых статистически значимых корреляционных связей между количеством микроорганизмов, с одной стороны, и большинством клинических, гигиенических и рентгенологических критериев, с другой стороны, у отдельных представителей анализируемой группы микроорганизмов, таких как *P. aeruginosa*, *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginoso*), *S. aureus*, *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*). В отношении оральных стрептококков – *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*) и *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*) определена в первом случае только прямая корреляция между количеством микроорганизмов и клиническими проявлениями, во втором – между количеством, клиническими проявлениями

и гигиеническим индексом Mombelli. Наличие положительной корреляционной зависимости между сравниваемыми показателями позволило также определить вышеуказанные микроорганизмы в перечень значимых в развитии и прогрессировании периимплантита.

Сравнение частоты и уровня контаминации периимплантных зон микроорганизмами, трудно поддающимися культивированию (для идентификации использовали полимеразную цепную реакцию), в анализируемых группах пациентов проводили по аналогичному принципу. Если говорить о частоте встречаемости микроорганизмов, то в контрольной группе с пародонтитом (группа 1.2) в сравнении с группой без пародонтита (группа 1.1) было выявлено увеличение частоты встречаемости в пародонтальных карманах *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* соответственно в 1,50; в 1,18, 4,16; в 35,00 раз. Примерно такое же соотношение по преобладанию вышеперечисленных микроорганизмов на фоне пародонтита было выявлено в группе лиц с мукозитом и периимплантитом в состоянии ремиссии. Если сравнивать пациентов с прогрессирующим периимплантитом (группы 2.3.1 и 2.3.2), то видимые различия по частоте встречаемости микроорганизмов от наличия пародонтита можно выявить только в отношении *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*.

При анализе влияние анаэробов на процесс прогрессирования периимплантита без учета пародонтита было выявлено, что частота встречаемости у пациентов с мукозитом (группа 2.1.1) в сравнении с группой контроля (группа 1.1) выше в отношении *P. gingivalis* в 3,76 раз; *T. denticola* – в 16,70 раз. При сравнении группы пациентов с мукозитом (группа 2.1.1) и прогрессирующим периимплантитом (группа 2.3.1) частота встречаемости практически всех оцениваемых при помощи молекулярно-генетического анализа микроорганизмов увеличивается. Частота встречаемости увеличилась в отношении *C. albicans* с 83,3 % до 100,0 %; *A. actinomycetemcomitans* и *P. Gingivalis* – с 50,0 % до

100,0 % и до 66,7 % соответственно; *P. intermedia* – с 33,3 % до 100,0 %; *T. denticola* – с 16,7 % до 66,7 %.

Количество микроорганизмов статистически значимо отличалось в группах с пародонтитом: *C. albicans* – в группе 1.2 против 1.1 и в группе 2.1.2 против 2.1.1; *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis* – в группах 1.2 против 1.1, 2.1.2 против 2.1.1 и 2.2.2 против 2.2.1.

При оценке влияния количества микроорганизмов на динамику развития воспалительного процесса в периимплантных зонах без пародонтита было выявлено, что количество микроорганизмов значимо увеличивалась от мукозита к прогрессирующему периимплантиту в отношении *C. albicans* с 2,78 lg КОЕ/мл до 4,70 lg КОЕ/мл; *P. intermedia* – с 3,80 lg КОЕ/мл до 4,25 lg КОЕ/мл; *T. forsythia* – с 3,05 lg КОЕ/мл до 4,33 lg КОЕ/мл; *P. gingivalis* – с 3,87 lg КОЕ/мл до 4,62 lg КОЕ/мл; *T. denticola* – с 3,51 lg КОЕ/мл до 4,14 lg КОЕ/мл.

Подводя итог данному этапу работы, определили факт высокого количества микроорганизмов при сочетанном течении мукозита и пародонтита.

Среди прочих микробиологических факторов в работе была изучена роль в прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта *H. pylori*. Актуальность изучения хеликобактериоза обоснована как распространённостью данной патологии во всем мире, так и системностью проявлений данной инфекции в организме в результате ее длительной персистенции [15, 35, 80].

Учитывая данные научных исследований о высоком уровне контаминации *H. pylori* населения, исследование добровольцев с имплантатами провели независимо от наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта [64, 83, 139].

С этой целью провели анализ содержимого зубодесневых карманов у всех 127 добровольцев на предмет наличия микроорганизма.

Особенность вызывать патологические процессы штаммами *H. pylori*, которые способны синтезировать белок патогенности CagA, обосновала целе-

сообразность изучения биологического материала пациентов с использованием различных методов диагностики: бактериологического метода на предмет оценки общей контаминации пациентов как патогенными, так и непатогенными штаммами; ПЦР для определения доли лиц, имеющих ген *cagA* *H. pylori*, наличие которого не обязательно может сопровождаться продукцией микроорганизмом белка патогенности CagA; иммунохроматографического метода с использованием тест-системы для выявления патогенного белка CagA.

Сравнительный анализ сформированных нами групп показал, что доля лиц, у которых *H. pylori* идентифицирована бактериологическим методом, увеличивается по мере прогрессирования периимплантита. В группе с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом без пародонтита доля лиц, контаминированных *H. pylori* составила 50,0 % и 66,7 % соответственно против 40,0 % в группе контроля. В группах с пародонтитом динамика сохранялась, но доля контаминированных лиц была выше, чем в группах без пародонтита, и составила 61,1 % и 71,4 % соответственно против группы контроля с пародонтитом – 50,0 %.

При анализе чистых культур *H. pylori*, выделенных в результате культивирования биологического материала зубодесневых карманов, молекулярно-генетическим методом ген *cagA* был выявлен в сравнении с контролем в большем проценте случаев также у пациентов с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом в группах лиц, не имеющих пародонтит.

Выявленные патогенные штаммы *H. pylori*, способные синтезировать белок CagA, чаще встречались при мукозите и прогрессирующем периимплантите у пациентов без пародонтита: в группе 2.1.1 данный показатель превышал таковой в группе 2.1.2 в 1,13 раза, а в группе 2.3.1 количество лиц, у которых были выявлены штаммы, продуцирующие патогенный белок, превышал таковой в группе 2.3.2 в 1,5 раза. В группе лиц с ремиссией периимплантита уровень контаминации *H. pylori* не отличался от показателей в контрольной группе.

Результаты данного этапа исследования показали, что 48,03 % лиц с имплантатами и наличием воспалительного процесса инфицированы *H. pylori* независимо от наличия сопутствующего пародонтита, среди них 18,11 % являются носителями патогенных штаммов. Статистический анализ уровня инфицирования *H. pylori* пациентов с периимплантатами позволяет рассматривать его в качестве микроорганизма, влияющего на обострение и прогрессирование процесса. При этом у лиц с мукозитом было выявлено преобладание носителей патогенных штаммов, синтезирующих белок патогенности CagA.

Далее провели оценку корреляционной зависимости между количеством выделенных и определенных к группе статистически значимых облигатных анаэробов, факультативных анаэробов, аэробов и микроаэрофилов по влиянию их действия на клиническую картину и рентгенологические показатели, выраженные в баллах, как наиболее значимые для прогрессирования процесса периимплантита у пациентов в двух группах: без пародонтита, объединив группы 2.1.1 и 2.3.1 (группа А), и с пародонтитом, объединив группы 2.1.2 и 2.3.2 (группа В).

При этом приняли решение определить уровень значимости участия микроорганизмов в развитии и прогрессировании периимплантита при независимом и сопутствующем с пародонтитом течении в зависимости от уровня корреляции между количеством микроорганизмов и клинко-рентгенологическими изменениями, сформировав отдельные цветные комплексы, используемые ранее только в отношении отдельно протекающего пародонтита [60].

В результате микроорганизмы по уровню влияния на процесс развития и прогрессирования периимплантита были распределены следующим образом: очень низкий уровень влияния – уровень корреляционной зависимости от 0,10 до 0,20 (желтый комплекс); низкий уровень влияния – уровень корреляционной зависимости от 0,21 до 0,40 (пурпурный комплекс); средний уровень влияния – уровень корреляционной зависимости от 0,41 до 0,60 (зеленый ком-

плекс); высокий уровень влияния на процесс развития периимплантита – уровень корреляционной зависимости от 0,61 до 0,80 (оранжевый комплекс); очень высокий уровень влияния на процесс развития периимплантита – уровень корреляционной зависимости от 0,81 до 1,00 (красный комплекс).

Результаты исследования позволили распределить микроорганизмы по преимущественной значимости их влияния на развитие периимплантита при независимом течении или с сопутствующим пародонтитом.

У лиц с периимплантитом, протекающим без пародонтита, по мере убывания значимости микроорганизмы расположились следующим образом: очень высокая значимость – для *T. forsythia* (средняя корреляция в группе составила –  $r=0,823$  ( $p<0,05$ )); средняя – для *P. gingivalis* и *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*) (средняя корреляция в группе составила  $r=0,745$  и  $r=0,799$  ( $p<0,05$ ) соответственно).

У лиц с периимплантитом, протекающим совместно с пародонтитом, была определена очень высокая значимость для *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginosa*), средняя корреляция в группе составила  $r=0,896$ ; высокая – для *T. denticola*, *Peptococcus* spp., *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*), *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), средняя корреляция в группе составила  $r=0,750$ ,  $r=0,745$ ,  $r=0,665$ ,  $r=0,633$  соответственно; средняя – для *S. aureus*, *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*), *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*), *P. aeruginosa*, *A. ctinomycetemcomitans*, средняя корреляция в группе составила  $r=0,555$ ,  $r=0,492$ ,  $r=0,465$ ,  $r=0,449$ ,  $r=0,441$  соответственно; низкая – для *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*), *C. albicans*, средняя корреляция в группе составила  $r=0,389$ ,  $r=0,354$  соответственно.

У лиц с периимплантитом как без, так и с пародонтитом одинаковая значимость в развитии клинико-рентгенологических изменений была определена для микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), средняя корреляция в группе А составила

$r = 0,775$ , в группе В –  $r = 0,701$ ; *H. Pylori*, средняя корреляция в группе А составила  $r = 0,467$ , в группе В –  $r = 0,536$ .

Результат данного этапа работы позволил определить диагностически значимые микробиологические показатели, основанные на корреляционной взаимосвязи количества микроорганизмов в периимплантных зонах пациентов, и выраженностью клинико-рентгенологических изменений и перейти к этапу определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, достоверно влияющих на развитие периимплантитов. Для этого после оценки микроорганизмов к рекомендуемым антибактериальным препаратам [136, 137] использовали только те из них, которые применяют для определения чувствительности не менее чем к 60 % значимым по результатам работы в развитии периимплантитов микроорганизмам, при этом средние значения их чувствительности к данным препаратам выбрали не менее 60 %. В результате был определен перечень антимикробных препаратов, проявивших по результатам данного этапа исследования максимальную (более 80 %) активность: амоксиклав, цефидерокол, цефалексин, цефтриаксон, цефтазидим, цефтолозан, метронидазол, тейкопланин и ванкомицин. Возрастающая устойчивость бактерий к антимикробным препаратам, используемым в стоматологической практике, обосновывает решение проблемы периимплантита в виде проведения прецизионной идентификации бактериальных патогенов и анализа чувствительности их к применяемым антимикробным препаратам, однако при отсутствии такой возможности или для ускорения ожидаемого противовоспалительного эффекта имеет смысл назначать вышеобоснованные антимикробные препараты.

Определение значимых микробиологических закономерностей в развитии периимплантита, поиск путей преодоления антибиотикорезистентности являются важными составляющими на пути обоснования целесообразности разработки иммунобиологического препарата, одним из компонентов которого кроме значимых микробных агентов, могут являться наночастицы колло-



идного серебра. В связи с этим в диссертационной работе одним из этапов исследования стала разработка пошаговой методики получения наночастиц серебра размером  $30\pm 3$  нм.

Таким образом, по результатам работы обоснованы значимые микробиологические показатели в развитии периимплантита, подтвержденные корреляционной зависимостью между количеством микроорганизмов в периимплантных зонах и уровнем клинико-рентгенологических проявлений воспалительного процесса. Совокупность обоснованных микроорганизмов может быть использована для разработки иммунобиологического препарата направленного действия для профилактики и лечения периимплантита, в том числе в комплексе с наночастицами серебра, способ синтеза которых предложен в данной работе.

## ВЫВОДЫ

1. *V. parvula*, *B. dentium*, *Neisseria* spp. (*N. flava*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*), *Lactobacillus* spp. (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. paracasei*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*) определены к категории микроорганизмов, которые уменьшают развитие воспалительных изменений, а *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*), *Prevotella* spp. (*P. buccalis*, *P. nigrescens*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. stomatis*), *Actinomyces* spp. (*A. cardiffensis*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. oris*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*) – к представителям микробной флоры, которые оказывают неблагоприятное влияние на клинико-рентгенологический статус периимплантных зон.

2. У лиц с периимплантитом при сопутствующем течении с пародонти- том определены в достоверно значимом количестве ( $p < 0,05$ ) *Streptococcus* spp. (*S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. gordonii*, *S. anginosus*), *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. aureus*), *P. aeruginosa*, *Rothia* spp. (*R. dentocariosa*, *R. aerea*, *R. mucilaginosus*).

3. С помощью молекулярно-генетического метода (ПЦР в режиме реального времени) определено увеличение частоты встречаемости и количества *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *C. albicans* с преимущественным преобладанием количества микроорганизмов в периимплантных зонах у лиц с пародонти- том.

4. *H. pylori* идентифицирована у 48,03 % лиц с периимплантитом, среди них 18,11 % являются носителями патогенных штаммов, которые синтезируют белок патогенности CagA. При этом доля лиц, у которых выявлены штаммы *H. pylori*, способные синтезировать белок CagA, достоверно выше при муко- зите и прогрессирующем периимплантите независимо от пародонти- та ( $< 0,001$ ).

5. У лиц с периимплантитом, протекающем без пародонтита, оценена очень высокая значимость для *T. forsythia* ( $r=0,823$ ); средняя – для *Peptostreptococcus* spp. ( $r=0,799$ ), *P. gingivalis* ( $r=0,745$ ). У лиц с периимплантитом, протекающим совместно с пародонтитом, очень высокая значимость определена для *Rothia* spp. ( $r=0,896$ ), высокая – для *T. denticola* ( $r=0,750$ ), *Actinomyces* spp. ( $r=0,665$ ), *Bacteroides* spp. ( $r=0,633$ ); средняя – для *S. aureus* ( $r=0,555$ ), *Prevotella* spp. ( $r=0,492$ ), *Streptococcus* spp. ( $r=0,465$ ), *P. aeruginosa* ( $r=0,449$ ), *A. actinomycetemcomitans* ( $r=0,441$ ); низкая – для *C. albicans* ( $r=0,354$ ). У лиц с периимплантитом как без, так и с пародонтитом одинаково высокая значимость выявлена для *Staphylococcus* spp.  $r=0,775$  и  $r=0,701$ , для *H. pylori* –  $r=0,467$  и  $r=0,536$  соответственно.

6. Чувствительность значимых в развитии периимплантита микроорганизмов к амоксиклаву была выявлена в 85,8 %, к цефидероколу – в 81,0 %, к цефалексину – в 90,6 %, к цефтриаксону – в 91,3 %, к цефтазидиму – 80,7 %, цефтолозану – 81,6 %, к метронидазолу – в 81,4 %, к тейкопланину – в 88,0 % и к ванкомицину – в 91,9 % случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные о высоком проценте лиц с имплантатами, контаминированными *H. pylori*, и о значимости этого микроорганизма в развитии периимплантита обосновывают целесообразность эрадикационной терапии перед установкой имплантата с целью улучшения результатов имплантации.

2. Обоснованные по результатам работы антимикробные препараты, обладающие максимальной активностью в отношении значимых в развитии периимплантита микроорганизмов, а именно, амоксиклав, цефидерол, цефалексин, цефтриаксон, цефтазидим, цефтолозан, метронидазол, тейкопланин и ванкомицин, рекомендовано применять у пациентов с периимплантитами в качестве препаратов выбора для ускорения противовоспалительного эффекта.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Необходимо продолжить изучение микробиологических и иммунологических механизмов развития периимплантитов для определения их приоритетной роли в прогрессировании воспалительного процесса.

2. Развить научное направление по изучению возможности использования наночастиц коллоидного серебра в различных областях медицины, в том числе для разработки иммунобиологического препарата с целью профилактики и лечения периимплантитов.

3. Продолжить научные исследования по поиску новых подходов к преодолению устойчивости к антимикробным препаратам, в том числе по разработке иммунобиологических препаратов на основе обоснованных по результатам работы значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП	– антимикробные препараты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИХА	– иммунохроматографический анализ
КОЕ	– колониеобразующие единицы
НАДФН	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НчКС	– наночастиц коллоидного серебра
ПкАТ	– поликлональные антитела
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ФАН	– фагоцитарная активности нейтрофилов
ФСБ	– фосфатный солевой буфер
ХГП	– хронический генерализованный пародонтит
ХГПСТ	– хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести
<i>cagA</i>	– цитокин ассоциированный ген – cytotoxic-associated gene штаммов <i>H. pylori</i>
<i>CagA</i>	– белок патогенности штаммов <i>H. pylori</i>
IL	– интерлейкины
INF	– interferon – интерферон
TNF	– tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаева, Н. А. Микробиологическая и иммунологическая характеристика пародонтитов и гингивитов с актиномикотической этиологией / Н. А. Агаева // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 103–106.
2. Акимова, С. А. Роль нарушений цитокинового профиля десневой жидкости в патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / С. А. Акимова, Ю. Л. Осипова, Н. И. Баранова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 10. – С. 194–196.
3. Аляхнович, Н. С. Распространенность, применение и патологические эффекты диоксида титана / Н. С. Аляхнович, Д. К. Новиков // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 7–16.
4. Афанасьев, Д. В. Оценка роли диоксида титана в развитии периимплантита / Д. В. Афанасьев, И. Ю. Карпук // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 75-ой научной сессии сотрудников университета. – Витебск, 2020. – С. 111–113.
5. Багдасарян, Н. П. Коррекция цитокинового баланса и микробициноза полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта при помощи пробиотиков / Н. П. Багдасарян, В. В. Еричев, Е. С. Овчаренко, Т. В. Аксенова, Л. С. Ермошенко, С. А. Карапетов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Vol. 21, № 10. – С. 42–52.
6. Бажутова, И. В. Клиническое значение представителей рода *Streptococcus* при развитии пародонтита / И. В. Бажутова, Д. Д. Исматуллин, А. В. Лямин, Д. А. Трунин, А. В. Жестков, В. А. Разумный // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 51–58.

7. Бактериальные лизаты: список лучших препаратов. – Текст : электронный // Нет болезни. – URL: <https://netbolezni.net/urologiya/967-chto-jeto-bakterialnye-lizaty-spisok-luchshih.html> (дата обращения 13.09.2021).
8. Бальхаев, И. М. Актопротекторная активность адаптогенов растительного происхождения / И. М. Бальхаев, Л. Н. Шантанова, А. С. Тулесонова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 100–103.
9. Баракат, Ш. Разработка и исследование мягкой лекарственной формы из родиолы розовой / Ш. Баракат, М. А. Огай, Э. Ф. Степанова А. И. Сливкин, М-Б. М. Оздоев, Н. Л. Нам // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 1. – С. 159–165.
10. Беркутова, И. С. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных препаратов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Беркутова Ирина Сергеевна. М., 2015. – 155 с.
11. Булкина, Н. В. Быстро прогрессирующий пародонтит: новые аспекты патогенеза и комплексной терапии / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 4 (65). – С. 13–18.
12. Булыга, Л. А. Исследование влияния гелей с наночастицами серебра на процесс заживления раны / Л. А. Булыга // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 206–207.
13. Быкова, Н. И. Роль микробной флоры в патогенезе периимплантита и воспалительных заболеваний тканей пародонта / Н. И. Быкова, Н. Э. Будзинский, Е. М. Максимова // Научный альманах. – 2017. – № 2–3 (28). – С. 319–325.
14. Ван дер Бийль, П. Взаимосвязь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы / П. ван дер Бийль // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 6. – С. 4–8.



15. Габибов, Р. С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / Р. С. Габибов, Р. А. Дадамов, Т. С. Ахмедов. – Текст : электронный // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – № 4. – С. 20–24. – URL: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176420-24> (дата обращения: 14.04.2021).
16. Геворкян, А. А. Варианты снижения риска возникновения периимплантата, вызванного цементом для фиксации реставраций / А. А. Геворкян, А. С. Иванов // Главный врач Юга России. – 2018. – № 6 (64). – С. 39–41.
17. Герасимова, Л. П. Особенности состояния стоматологического и микробиологического статуса полости рта у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта в зависимости от возраста / Л. П. Герасимова, И. Н. Усманова, И. Р. Усманов, Р. Ф. Хуснаризанова, М. А. М. Аль-Кофиш // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 7 (151). – С. 5–9.
18. Головина, Е. С. Структурно-регуляторные процессы в костной ткани при воспалительно-деструктивных состояниях периимплантатной зоны / Е. С. Головина, В. П. Тлустенко, Ф. Н. Гильмиярова, Е. А. Кузнецова, В. С. Тлустенко // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2010. – № 1 (21). – С. 86–88.
19. Голубкина, Е. В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза / Е. В. Голубкина, Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Н. В. Камнева // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13 (2). – С. 6–16.
20. Горбунова, И. Л. Взаимодействие местных и общих факторов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / И. Л. Горбунова, Н. А. Вишнягова, В. В. Вишнягова // Инновационные технологии в стоматологии. Сборник XXIV Международного юбилейного симпозиума, посвященного 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета. Под ред. Г. И. Скрипкина. – 2017. – С. 109–120.

21. Горобец, С. М. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации / С. М. Горобец, И. Г. Романенко, А. А. Джерелей, С. А. Бобкова, Д. Ю. Крючков, О. В. Горобец // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2–1. – С. 208–214.
22. ГОСТ Р 52600.7–2008 Протокол ведения больных. Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия) = Protocol for patient's management. Partial absence of teeth (partial secondary adentia) : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. N 465-ст : Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 декабря 2008 г. N 4196 перенесен срок введения на 1 января 2010 г. : дата введения 2010-01-01 / разработан Межрегиональной общественной организацией содействия стандартизации и повышению качества медицинской помощи. – Москва : Информационный указатель «Национальные стандарты», 2010. – С. 4.
23. Гударьян, А. А. Роль аэробной и анаэробной микрофлоры в развитии дентального мукозита и дентального периимплантита / А. А. Гударьян // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1 (107), вип. 2. – С. 132–135.
24. Гударьян, А. А. Системный подход к профилактике и лечению дентального периимплантита при выявлении факторов риска его возникновения / А. А. Гударьян // Вестник стоматологии. – 2014. – № 3 (88). – С. 51-54.
25. Гударьян, А. А. Современные подходы в комплексном лечении воспалительно-деструктивных осложнений дентальной имплантации / А. А. Гударьян, С.В. Ширинкин // Sciences of Europe. – 2019. – № 36-2 (36). – С. 55-63.

26. Гумерова, М. И. Микробиологическая оценка эффективности использования бактериальных лизатов (Имудона) в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / М. И. Гумерова, Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Т. С. Чемикосова, Р. Ф. Хуснарязанова // Проблемы стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 15–19.
27. Гурьянова, С. В. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости / С. В. Гурьянова, О. Ю. Борисова, Н. В. Колесникова, Н. Л. Лежава, И. Г. Козлов, Г. О. Гудима // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 6. – С. 34–40.
28. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калининченко. – Москва: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
29. Дзампаева, Ж. В. Перспективы использования фитоадаптогенов в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта (обзор литературы) / Ж. В. Дзампаева, Ф. С. Датиева, О. М. Мрикаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 3. – С. 26–31.
30. Доровских, В. А. Сравнительная оценка фитоадаптогенов при окислительном стрессе / В. А. Доровских, Н. В. Симонова, М. С. Тонконогова, О. П. Пнюхтин, Н. П. Симонова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Вып. 55. – С. 95–100.
31. Жадько, С. И. Клинические показатели пробы Шиллера – Писарева после установки имплантатов у ортопедических пациентов с хронической никотиновой интоксикацией / С. И. Жадько, Ф. И. Герасименко, П. Н. Колбасин // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 2. – С. 94–96.
32. Жулев, Е. Н. Изучение состояния тканей пародонта у пациентов с частичной потерей зубов с помощью индексной оценки / Е. Н. Жулев, Е. П. Архангельская. – Текст : электронный // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Vol. 22, № 2. – С. 26–31. – URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-sostoyaniya-tkaney-parodonta-u-](https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-sostoyaniya-tkaney-parodonta-u)

- patsientov-s-chastichnoy-poterey-zubov-s-pomoschyu-indeksnoy-otsenki (дата обращения: 29.11.2020).
33. Жусев, А. И. Дентальная имплантация. Критерии успеха / А. И. Жусев, А. Ю. Ремов. – Москва : Центр дентальной имплантации, 2004. – 223 с.
  34. Заболевания пародонта / Под ред. Л. Ю. Ореховой. – Москва: Поли Медиа Пресс, 2004. – С. 218–220.
  35. Захарова, Н. В. Обзор рекомендаций пятого маастрихтского / флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* / Н. В. Захарова, И. Г. Бакулин, В. И. Симаненков, А. А. Маслыгина // Фарматека. – 2016. – № S5. – С. 8–26.
  36. Зорина, О. А. Соотношение патогенных представителей микробиоценоза пародонтальных карманов при пародонтите разной степени тяжести / О. А. Зорина, А. А. Кулаков, О. А. Борискина, Д. В. Ребриков // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3, № 2 (9). – С. 106.
  37. Иванов, А. С. Микроструктурный анализ поверхности имплантатов, удаленных в связи с периимплантитом / А. С. Иванов, С. Ю. Максюков, В. Н. Олесова, М. Я. Саламов, Д. В. Мартынов, Е. Е. Олесов // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 5–11.
  38. Ивашкин, В. Т. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, А. А. Шептулин, А. С. Трухманов, Р. А. Абдулхаков, С. А. Алексеенко, Н. Н. Дехнич, Р. С. Козлов, И. Л. Кляритская, С. А. Курилович, М. Ф. Осипенко, В. И. Симаненков, И. Б. Хлынов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27 (4). – С. 4–21.
  39. Имудон – официальная инструкция по применению препарата для взрослых и детей. – Текст : электронный. – URL: <https://imudon.info/about/inst/> (дата обращения 30.07.2020).

40. Ипполитов, Е. В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта 14.03.09 : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Ипполитов. – Москва, 2016. – 48 с.
41. Кабанова, А. А. Анализ применения антибактериальной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи в Республике Беларусь / А. А. Кабанова, А. Л. Церковский // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 120–127.
42. Кабанова, А. А. Анализ динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области за период 2001-2016 гг / А. А. Кабанова, Н. А. Мовсесян, // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 61–66.
43. Каламкаров, А. Э. Основные закономерности возникновения патологических изменений в костной ткани при ортопедическом лечении пациентов с использованием дентальных внутрикостных имплантатов / А. Э. Каламкаров, К. Г. Саввиди, И. О. Костин // Институт Стоматологии. – 2014. – № 2 (63). – С. 45–47.
44. Кароматов, И. Д. Некоторые перспективы применения фитотерапии в спортивной медицине / И. Д. Кароматов, С. С. Каттаев // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 6 (23). – С. 125–135.
45. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит : утверждены Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 02 августа 2018 года / О. О. Янушевич, Э. М. Кузьмина, Ю. М. Максимовский, А. Ю. Малый, Л. А. Дмитриева, З. Э. Ревазова, В. А. Почтаренко, А. И. Эктова. – Текст :

- электронный. – URL: [https://oblstom.ru/wp-content/uploads/2021/05/klin.-rek.\\_parodontit.pdf](https://oblstom.ru/wp-content/uploads/2021/05/klin.-rek._parodontit.pdf) (дата обращения: 17.07.2020).
46. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе полное отсутствие зубов (полная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита): утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года / А. Ю. Малый, А. И. Эктова, Ю. А. Гзюнова, И.А. Ругина – Текст: электронный. – URL: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения 13.07.2021).
47. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита): утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года / А. Ю. Малый, А. И. Эктова, Ю. А. Гзюнова, И. А. Ругина – Текст: электронный. – URL: <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения 18.07.2021).
48. Клинические рекомендации. «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2018-03. – Текст: электронный // Межклиническая ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> (дата обращения: 17.12.2020).
49. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине от 04.IV.1997. – Текст: электронный. – URL: <https://rm.coe.int/168007d004> (дата обращения 20.07.2021).

50. Костина, И. Н. Периимплантационный мукозит и периимплантит: эпидемиология, современное понимание клиники и диагностики / И. Н. Костина, А. Ю. Яков, А. О. Костин // Дентальная имплантология и хирургия – 2020. – № 3/4 (40/41). – С. 50–57.
51. Котельников, Г. П. Остеопороз : руководство / Г. П. Котельников, С. В. Булгакова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
52. Крайнов, С. В. Иммуномодуляция в геронтопародонтологии: влияние на гуморальный иммунитет /, А. Н. Попова, И. Ф. Алеханова, Е. Е. Васенев // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 22–28.
53. Лазарева, А.В. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология / А. В. Лазарева, И. В. Чеботарь, О. А. Крыжановская, В. И. Чеботарь, Н. А. Маянский. – Текст : электронный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 170–186. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pseudomonas-aeruginosa-patogennost-patogenez-i-patologiya/viewer> (дата обращения: 26.10.2021).
54. Ломакин, М. В. Ятрогенный периимплантит: как это предотвратить? Описание клинического случая // М. В. Ломакин, А. В. Лабутова. И. И. Солощанский // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 114–118.
55. Макарова, Н. И. Гистоморфологическая оценка эффективности протокола временной отмены курения при дентальной имплантации в эксперименте / Н. И. Макарова, Н. В. Булкина, Л. А. Зюлькина // Вестник Пензенского государственного университета. – 2020. – № 2 (30). – С. 71–75.
56. Махмудов, Т. Г. Спектр микроорганизмов в области соединения «имплантат – абатмент» / Т. Г. Махмудов // Cathedra: стоматологическое образование. – 2019. – № 70. – С. 22–25.
57. Мащенко, И. С. Факторы развития и современные методы профилактики и лечения ранних и отсроченных воспалительных осложнений дентальной имплантации (обзор). / И. С. Мащенко А. А. Гударьян, С. В. Ширинкин, Д. А. Чередник // Медицинские науки. – 2019. – № 10–3(56). – С. 234–250.

58. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых : учебно-методическое пособие / Э. В. Руденко, А. Е. Буглова, Е. В. Руденко, О. Ю. Самоховец. – Минск : БелМАПО, 2011. – 36 с.
59. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебник / Под ред. В. В. Зверева, А. С. Быкова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. – 816 с.
60. Миронов, П. И. Этическая экспертиза клинических исследований: хельсинская декларация-2008 / П. И. Миронов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, вып. 6. – С. 82–86.
61. Михальченко, Д. В. / Проблема воспаления в периимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение / Д. В. Михальченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4 (48). – С. 15–17.
62. Николаев, А. И. Практическая терапевтическая стоматология : учебное пособие / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – 9-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 928 с.
63. Новицкая, И. К. Гипоксия в патогенезе пародонтита / И. К. Новицкая, М. Б. Друм, Н. В. Горбатовская // Вестник стоматологии. – 2017. – № 1 (98). – С. 69–75.
64. Орлова, Е. С. Предикторы ассоциации *Helicobacter pylori* в полости рта и заболеваний тканей пародонта / Е. С. Орлова, А. В. Брагин, М. О. Нагаева, В. В. Мирошниченко // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2020. – № 3. – С. 60–61.
65. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. – Москва : ГЭОТАР-Медия, 2005. – 171 с.
66. Панахов, Н. А. Уровень стабильности зубных имплантатов в различные сроки функционирования / Н. А. Панахов, Т. Г. Махмудов // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 89–93.



67. Парахонский, А. П. Роль цитокинов в патогенезе пародонтита / А. П. Парахонский, Н. Ю. Перова // Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – № 1 (7). – С. 75–81.
68. Патент № 2642588 Российская Федерация. МПК G01N 33/543, G01N 33/577. Иммунохроматографическая тест-система для выявления патогенных штаммов *Helicobacter pylori* : № 2017108557 ; заявл. 14.03.2017 ; опубл. 25.01.2018. / Богачева Н. В., Дармов И. В., Смирнова Д. Н. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Вятский государственный университет». – Бюл. № 3. – 11 с.
69. Патент № 2324182 Российская Федерация. МПК G01N33/48, C12Q1/68. Способ диагностики патологических изменений микрофлоры полости рта : № 2006140023/15 : заявл. 13.11.2006 : опубл. 10.05.2008. / Чухловин А. Б., Бобров А. П., Григорьянц А. П. А. М. Соловьева, С. К. Матело, А. А. Тотоян. ; заявитель и патентообладатель государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Бюл. № 13. – 8 с.
70. Патент № 2565824 Российская Федерация, МПК C12N 7/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01). Штамм бактериофага *Staphylococcus aureus* SA20, обеспечивающий разрушение биопленок, образуемых бактериями рода *Staphylococcus* : № 2014146638/10 : заявл. : 2014.11.19 : опубл. 20.10.2015. / Козлова Ю. Н., Морозова В. В., Тикунова Н. В, Е. И. Рябчикова, А. М. Курильщиков, В. В. Власов; заявитель : ФГБУН ИХБФМ СО РАН. – Бюл. № 29. – 18 с.
71. Патент № 2725244 Российская Федерация. МПК A61K 33/38 (2006.01), A61P 1/02 (2006.01), B82Y 5/00 (2011.01). Способ лечения пародонтита :

- № 2019137461 : заявл. 20.11.2019 : опубл. 30.06.2020 / Садыков М. И., Нестеров А. М., Хайкин М. Б., Синев И. И. – Бюл. № 19. – 6 с.
72. Патент № 2729991 Российская Федерация. МПК В01J 13/00 (2006.01) В82В 3/00 (2006.01) В22F 9/24 (2006.01). Способ получения наночастиц серебра размером  $30\pm 3$  нм : № 2019130690 : заявл. 26.09.2019 : опубл. : 13.08.2020 / Богачева Н. В., Тарбеева К. А., Огородова Н. Ю, З. Р. Хасаншина, А. В. Чернядьев: заявитель : ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. – Бюл. № 23. – 12 с.
73. Пашкова, Г. С. Микробиологический мониторинг пациентов с периимплантитом (предварительное исследование) / Г. С. Пашкова, В. В. Никитин, К. Е. Исаджанян, А. Р. Апхадзе, Е.Л.Жиленков // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 45–47.
74. Перова, М. Д. Прогнозирование и способы предотвращения ранней маргинальной костной потери при использовании остеоинтегрируемых дентальных имплантатов / М. Д. Перова, В. А. Козлов // Клиническая имплантология и стоматология. – 1999. – № 1. – С. 31–36.
75. Петруняк, В. И. Факторы риска возникновения осложнений на различных этапах дентальной имплантации / В. И. Петруняк, Ю. В. Бескова, А. С. Зубарева, В. О. Хохрин // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 2 (25). – С. 23–25.
76. Писарик, С. Ф. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и шеи / С. Ф. Писарик, Л. А. Лунёва, А. А. Бондаровец // Инновации в стоматологии : материалы VI съезда стоматологов Беларуси – Минск, 2012. – С. 468-471.
77. Правосудова, Н. А. Микробиология полости рта : учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов / Н. А. Правосудова, В. Л. Мельников. – Пенза, 2013. – 89 с.

78. Рейзвих, О. Э. Липополисахариды и их применение в стоматологии (обзор литературы) / О. Э. Рейзвих, А. П. Левицкий, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2017. – № 2. – С. 58–65.
79. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.
80. Русаков, Н. В. Актуальные гигиенические и эпидемиологические проблемы хеликобактериозов / Н. В. Русаков, И. П. Бобровницкий, С. В. Герман, Е. В. Русакова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1179–1183.
81. Сирак, С. В. Влияние нагрузки на процессы моделирования и ремоделирования костной ткани при экспериментальном периимплантите / С. В. Сирак, М. О. Диденко, А. Г. Сирак, Е. Е. Щетинина, Е. С. Сирак, А. В. Погожева, Г. Г. Петросян, В. Н. Ленев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 364–368.
82. Сметник, В. П. Андрогены и костная ткань / В. П. Сметник, А. Г. Бурдули // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 110–115.
83. Смирнова, Д. Н. Разработка экспериментального образца иммунохроматографической тест-системы для выявления белка патогенности *СagA Helicobacter pylori* : дис. ... канд. биолог. наук: 03.02.03 / Смирнова Дарья Николаевна. – Киров, 2021. – 137 с.
84. Соловьева, А. М. Периимплантит: этапы достижения консенсуса в диагностике и лечении / А. М. Соловьева // Клиническая стоматология. – 2011. – № 1. – С. 50–52.
85. Стоматологические индексы гигиены. – Текст : электронный // Стоматологический журнал iStom. – Дата обновления: 03.05.2015. – URL: [http://alvistom.com/publ/profilaktika/stomatologicheskie\\_indeksy\\_gigieny/1-1-0-11](http://alvistom.com/publ/profilaktika/stomatologicheskie_indeksy_gigieny/1-1-0-11) (дата обращения: 17.03.2021).

86. Стрюкова, Р. Л. Клинико-диагностические особенности течения стоматологических заболеваний у женщин в перименопаузе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Стрюкова Райна Леонидовна. – Москва, 2006. – 23 с.
87. Тамарова, Э. Р. Создание молекулярно-генетической тест-системы для ранней диагностики и оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта / Э. Р. Тамарова, К. Ю. Швец, А. Р. Мавзютов, А. Х. Баймиев, А. И. Булгакова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 55–60.
88. Тимофеев, Н. П. Сравнительная активность и эффективность растительных адаптогенов / Н. П. Тимофеев // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2016. – № 12. – С. 502–505.
89. Токмакова, С. И. Состав микрофлоры пародонтального кармана при тяжелых формах пародонтита, устойчивых к стандартному лечению / С. И. Токмакова, Л. В. Чудова, Н. В. Ручьева, О. А. Кичинекова // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 6. – С. 20–23.
90. Февралева, А. Ю. Атлас пластической хирургии мягких тканей вокруг имплантатов / А. Ю. Февралева, А. Л. Давидян. – Москва : Поли Медиа Пресс, 2008. – 256 с.
91. Февралева, А. Ю. Факторы, влияющие на отдаленные результаты протезирования с опорой на имплантаты. Пятилетнее клиническое проспективное исследование. Ч. I. / А. Ю. Февралева // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 2 (71). – С. 50–57.
92. Франк, Шварц. Периимплантит: этиология, диагностика и лечение / Шварц Франк, Юрген Бекер. – Москва : ГалДент, 2014. – 272 с.
93. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» : [Принята на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (World Medical

- Association – WMA) в июне 1964 г. (с изменениями и дополнениями на 2008 г.]. – Хельсинки, Финляндия, 1964.
94. Царев, В. Н. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 5. – С. 101–112.
95. Царев, В. Н. Перспективы применения диспергируемых таблеток амоксициллина/клавуланата при одонтогенных инфекциях / В.Н.Царев, Е. В. Ипполитов, А.А. Лабазанов, Е.Н. Николаева, Т.В. Царева // Клиническая стоматология – 2017. – № 1(81). – С. 26–33.
96. Цепов, Л. М. Применять ли антибиотики в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта? Обзор / Л.М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова, Е. В. Петрова, Н. С. Орехова, Т. Е. Щербакова, Н. С. Левченкова // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2 (62). – С. 93–98.
97. Цимбалистов, А. В. Особенности микрофлоры пародонтальных карманов при агрессивных формах пародонтита / А. В. Цимбалистов, Т. Т. Нацвлишвили, Т. И. Кадурина, Г. Б. Шторина, М. А. Суворова, Е. А. Тарасова // Институт стоматологии. – 2010. – № 4 (49). – С. 73–75.
98. Шаповаленко, Е. С. Бактерии рода *Leptotrichia* в микробиоме патологических зубодесневых карманов при пародонтитах / Е. С. Шаповаленко, А. А. Антонова, Н. В. Стрельникова. – Текст : электронный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7, ч. 5. – С. 1044–1047. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34826> (дата обращения: 18.10.2021).
99. Шаповаленко, Е. С. Обоснование рациональной антибактериальной химиотерапии в комплексном лечении пародонтитов средней и тяжелой степени / Е. С. Шаповаленко, А. А. Антонова, Н. В. Стрельникова // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 2(75). – С. 42–46.

100. Шевела, Т. Л. *Helicobacter pylori* – как этиологический фактор развития периимплантита (клинический пример) / Т. Л. Шевела // *Здравоохранение Кыргызстана*. – 2020. – № 2. – С. 11–16.
101. Шевела, Т. Л. Гиперкомпрессия костной ткани челюстей как этиологический фактор развития периимплантита: результаты морфологических и морфометрических исследований / Т. Л. Шевела, И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Адольф, Т. П. Павлович // *Стоматология. Эстетика. Инновации*. – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 260–268.
102. Шевела, Т. Л. Морфологические изменения костной ткани в процессе развития периимплантита при избыточной нагрузке на имплантат / Т. Л. Шевела, И. О. Походенько-Чудакова, С. Л. Кабак // *Актуальные вопросы стоматологии. Сборник III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Л. М. Железнова*. – 2019. – С. 255–257.
103. Шибаета, А. В. Исследование бактериальных консорциумов в качестве этиологического фактора развития болезней пародонта: дис. ... канд. биол. наук : 03.02.03 / Шибаета Анна Валерьевна. – М., – 2017. – С. 201.
104. Шомуродова, Б. С. Применение фитопрепаратов в комплексном лечении заболеваний пародонта / Б. С. Шомуродова, У. Т. Таиров, М. Музаффар // *Известия Академии наук Республики Таджикистан*. – 2015. – № 192. – С. 78–84.
105. Щербаков, М. В. Дентальные периимплантиты при минимальной тиреоидной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Щербаков Михаил Владимирович. – Самара, 2006. – 23 с.
106. Щетинин, Е. В. Экспериментально-лабораторное обоснование выбора антибактериальных средств для лечения периодонтита / Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, О. Н. Игнатиади, А. Г. Сирак, М. К. Демурова, Э. А. Дыгов // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 349–351.

107. Яковлев, А. Т. Исследование микрофлоры в области соединения дентального импланта с абатментом / А. Т. Яковлев, Е. Ю. Бадрак, Д. В. Михальченко, М. А. Гришина, О. Б. Демьянова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 46–49.
108. Nabhani, Z. Al. Nod2: The intestinal gate keeper / Z. Al. Nabhani, G. Dietrich, J-P. Hugot, F. Barreau. – Текст: электронный // PLoS Pathogens. – 2017. – № 3 (13). – URL: <https://www.pubfacts.com/detail/28253332/Nod2-The-intestinal-gate-keeper> (дата обращения 25.08.2021).
109. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020-01-01. – Текст : электронный // European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – URL: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0/Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0/Breakpoint_Tables.pdf) (дата обращения: 26.06.2020).
110. Canullo, L. Microbiological assessment of the implant-abutment interface in different connections: cross-sectional study after 5 years of functional loading / L. Canullo, D. Penarrocha-Oltra, C. Soldini, F. Mazzocco, M. Penarrocha, U. Covani // Clinical Oral Implants Research. – 2015. – № 4 (26). – P. 426–434.
111. Cittely, D. M. *Helicobacter pylori* genotypes in non-atrophic gastritis are different of the found in peptic ulcer, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia / D. M. Cittely, M. G. Huertas, J. D. Martinez, R. Oliveros, H. Posso, M. M. Bravo, O. Orozco // Rev Med Chil. – 2002. – № 2 (130). – P. 143–151.
112. Cope, A. L. Dental consultations in UK general practice and antibiotic prescribing rates: a retrospective cohort study / A. L. Cope, I. G. Chestnutt, F. Wood, N. A. Francis // Br. J. Gen. Pract. – 2016. – № 66 (646). – P. 329–336.
113. Darveau, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / R.P. Darveau // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – № 8 . – P.481–490.
114. Dominy, S. S. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors /

- S. S. Dominy, C. Lynch, F. Ermin, M. Benedyk, A. Marczyk, A. Konradi, J. Potempa. – Текст : электронный // *Science Advances*. – 2019. – № 1 (5). – URL: <https://advances.sciencemag.org/content/5/1/eaau3333/tab-pdf> (дата обращения 25.08.2021).
115. Esposito, M. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review / M. Esposito, M. G. Grusovin, H. V. Worthington // *European Journal of Oral Implantology*. – 2012. – № 5. – S. 21–41.
116. Fenton, M. Recombinant bacteriophage lysins as antibacterials / M. Fenton, O. McAuliffe, J. O'Mahony, A. Coffey // *Bioeng Bugs*. – 2010. – № 1 (1). – P. 9–16.
117. Fernandez-Estevan, L. Oral health-related quality of life of implant-supported overdentures versus conventional complete prostheses: Retrospective study of a cohort of edentulous patients / L. Fernandez-Estevan, E. J. Selva-Otaola, J. Montero, F. Sola-Ruiz // *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2015. – № 4 (20). – P. 450–458.
118. Halling, F. Trends in antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany / F. Halling, A. Neff, P. Heymann, T. Ziebart // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2017. – № 11 (45). – P. 1854–1859.
119. Heo, D. N. Titanium dental implants surface-immobilized with gold nanoparticles as osteoinductive agents for rapid osseointegration / D. N. Heo, W.-K. Ko, H. R. Lee, S. J. Lee, D. Lee, S. H. Um, I. K. Kwon – Текст : электронный // *J. Colloid Interface Sci.* – 2016. – №. 469. – P. 129–137. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.02.022> (дата обращения: 21.07.2021).
120. Jang, H. W. A retrospective study on related factors affecting the survival rate of dental implants / H. W. Jang, J. K. Kang, K. Lee, Y. S. Lee, P. K. Park // *J Adv Prosthodont*. – 2011. – № 3 (4). – P. 204–215.
121. Jówko, E. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men / E. Jówko,



- J. Sadowski, B. Długołęcka, D. Gierczuk, B. Opaszowski, I. Cieśliński // *J Sport Health Sci.* – 2018. – № 4 (7). – P. 473–480.
122. Keary, R. Characterization of a bacteriophage-derived murein peptidase for elimination of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* / R. Keary, M. Sanz-Gaitero, M. J. van Raaij, J. Mahony, M. Fenton, O. McAuliffe, A. Coffey // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2016. – № 2 (17). – P. 183–190.
123. Kusumoto, J. Effect of educational intervention on the appropriate use of oral antimicrobials in oral and maxillofacial surgery: a retrospective secondary data analysis / J. Kusumoto, A. Uda, T. Kimura, S. Furudoi, R. Yoshii, M. Matsu-mura, M. Akashi // *BMC Oral Health.* – 2021. – № 1 (21). – P. 20.
124. Lafaurie, G. I. Microbiome and microbial biofilm profiles of peri-implantitis: a systematic review / G. I. Lafaurie, M. A. Sabogal, D. M. Castillo, M. V. Rincón, L. A. Gómez, Y. A. Lesmes, L. Chambrone // *Journal of Periodontology.* – 2017. – № 10 (88). – P. 1066–1089.
125. Latz, S. Differential Effect of Newly Isolated Phages Belonging to PB1-Like, phiKZ-Like and LUZ24-Like Viruses against Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* under Varying Growth Conditions / S. Latz, A. Krüttgen, H. Häfner, E. M. Buhl, K. Ritter, H. P. Horz. – Текст : электронный // *Viruses.* – 2017. – № 9 (11). – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/11/315> (дата обращения 15.05.2021).
126. Lin, D. M. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance / D. M. Lin, B. Koskella, H. C. Lin // *World J. Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2017. – № 3 (8). – P. 162–173.
127. Lindhe, J. Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology / J. Lindhe, J. Meyle // Group D of European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology.* – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 282–285.
128. Meijer Henny, J. A. Incidence of peri-implant mucositis and peri-implantitis in edentulous patients with an implant-retained mandibular overdenture during a

- 10-year follow-up period / J. A. Meijer Henny, G. M. Raghoobar, Y. C. de Waal, A. Vissink. – Текст : электронный // *Journal of Clinical Periodontology*. – URL: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12311> (дата обращения: 25.08.2021).
129. Moraschini, V. 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 / V. Moraschini, L. A. Poubel, V. F. Ferreira, E. S. Barboza // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – № 3 (44). – P. 377–388.
130. Piattelli, A. Histologic aspects of the bone and soft tissues surrounding three titanium non-submerged plasma-sprayed implants retrieved at autopsy: a case report / A. Piattelli, A. Scarano, M. Piattelli, R. Bertolai, E. Panzoni // *J. Periodontol.* – 1997. – № 7 (68). – P. 694–700.
131. Preethanath, R. S. Microbiome of dental implants and its clinical aspect / R. S. Preethanath, N. W. AlNahas, S. M. B. Huraib, H. O. Al-Balbeesi, N. K. Almalik, M. H. N. Dalati, D. D. Divakar // *Microbial Pathogenesis*. – 2017. – № 106. – P. 20–24.
132. Renvert, S. Factors related to peri-implantitis – a retrospective study / S. Renvert, A. Aghazadeh, H. Hallström, G. R. Persson // *Clin Oral Implants Res.* – 2014. – № 4 (25). – P. 522–529.
133. Rodrigo, D. Biological complications and peri-implant clinical and radiographic changes at immediately placed dental implants. A prospective 5-year cohort study / D. Rodrigo, C. Martin, M. Sanz // *Clin Oral Implants Res.* – 2012. – № 10 (23). – P. 1224–1231.
134. Romano, F. Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atherosclerotic plaques / F. Romano, A. Barbui, M. Aimetti // *Minerva Stomatologica*. – 2007. – № 4 (56). – P. 169–179.
135. Safiaghdam, H. Medicinal plants for gingivitis: a review of clinical trials / H. Safiaghdam, V. Oveissi, R. Bahramsoltani, M. H. Farzaei, R. Rahimi // *Iran J Basic Med Sci.* – 2018. – № 10 (21). – P. 978–991.

136. Salvi, G. E. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks / G. E. Salvi, B. Carollo-Bittel, N. P. Lang // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – № 8 (35). – P. 398–409.
137. Seneviratne, C. J. Nanoparticle-encapsulated chlorhexidine against oral bacterial biofilms / C. J. Seneviratne, K. C. Leung, C.-H. Wong, S. F. Lee, X. Li, P. C. Leung, L. Jin // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. 103234.
138. Seymour, G. J. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease / G. J. Seymour, J. J. Taylor // *J. Periodontology.* – 2000. – Т. 35, № 1. – P. 9–13.
139. Shevela, T. L. Algorithm for the diagnosis of *Helicobacter pylori* with peri-implantitis / T. L. Shevela, I. O. Pohodenko-Chudakova S. A. Костиук. – Текст : электронный // *Stomatologist Minsk.* – 2017. – URL: <https://www.researchgate.net/journal/Stomatologist-Minsk-2221-7088> (дата обращения: 13.12.2020).
140. Socransky, S. S. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky, A. D. Haffajee, M. A. Cugini, C. Smith, R.L. Kent Jr. // *J. Clin. periodontol.* – 1998. – Т. 25, № 2 – P. 134–144.
141. Szafranski, S. P. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms / S. P. Szafranski, A. Winkel, M. Stiesch // *J. Biotechnol.* – 2017. – Т. 250. – P. 29–44.
142. TogetherStrong : Annual Report : 2020 / Straumann Group. – Текст : электронный. – URL: [https://www.straumann.com/content/dam/media-center/group/en/documents/annual-report/2020/2020\\_Straumann\\_Annual\\_Report.pdf](https://www.straumann.com/content/dam/media-center/group/en/documents/annual-report/2020/2020_Straumann_Annual_Report.pdf) (дата обращения 02.02.2022).
143. Tripatni, G. N. R. Adsorption of 2-Mercaptopyrimidine on Silver Nanoparticles in Water / G.N.R. Tripatni, V. Clements // *J. Phys. Chem.* – 2003. – V. 107, № 40. – P. 1125–1132.

144. Turkevich, J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold / J. Turkevich, P. C. Stevenson, J. Hiller // *Discuss. Faraday Soc.* – 1951. – Vol. 11. – P. 55–75.
145. Vega-Jiménez, A. L. Bismuth subsalicylate nanoparticles with anaerobic antibacterial activity for dental applications / A. L. Vega-Jiménez, A. Almaguer-Flores, M. Flores-Castañeda, E. Camps, M. Uribe-Ramírez, O. G. Aztatzi-Aguilar, A. De Vizcaya-Ruiz // *Nanotechnology.* – 2017. – Vol. 28, № 43. – P. 435101.
146. Vered, Y. Teeth and implant surroundings: clinical health indices and microbiologic parameters / Y. Vered, A. Zini, J. Mann, H. Kolog, D. Steinberg, J. J. Zambon, P. Sreenivasan // *J. Quintessence International.* – 2011. – № 4 (42). – P. 339–344.
147. Vervaeke, S. A multifactorial analysis to identify predictors of implant failure and peri-implant bone loss / S. Vervaeke, B. Collaert, J. Cosyn, E. Deschepper, H. De Bruyn // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2015. – № 1 (17). – P. 298–307.
148. Ximénez-Fyvie, L. A. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis / L. A. Ximénez-Fyvie, A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *J. Clinical Periodontology.* – 2000. – № 10 (27). – P. 722–732.
149. Xu, Y. Effects of cerium oxide nanoparticles on bacterial growth and behaviors: induction of biofilm formation and stress response / Y. Xu, C. Wang, J. Hou, P. Wang, G. You, L. Miao // *Environmental science and pollution research.* – 2019. – Vol 26, № 9. – P. 9293–9304.
150. Zhang, Y. Ethanol extract of *Rhodiola rosea* L. regulates the number of tumor infiltrating T cells to enhance antitumor effect in Lewis lung cancer-bearing mice / Y. Zhang, X. Zhang, Q. Yue, Z. Wen, M. Zhang. // *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology.* – 2019. – № 2 (35). – P. 103–108.

151. Zhou, J. X. Antioxidant, Cytotoxic, and Antimicrobial Activities of *Glycyrrhiza glabra* L., *Paeonia lactiflora* Pall., and *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. Extracts / J. X. Zhou, M. S. Braun, P. Wetterauer, B. Wetterauer, M. Wink // *Medicines*. – 2019. – № 2 (6). – P. 43.
152. Ziebolz, D. Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy / D. Ziebolz, G. Schmalz, D. Gollasch, P. Eickholz, S. Rinke // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2017. – № 1 (88). – P. 47–52.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### АНКЕТА

Уважаемый (ая) \_\_\_\_\_ {**ФамилияИмяОтчество**}\_\_\_\_\_

Сведения о Вашем здоровье позволяют врачу правильно подобрать анестезию, лекарства и методы лечения, составить план лечения. Врач пояснит (в оправданных случаях): есть ли связь между Вашим общим здоровьем и состоянием полости рта. По каждому пункту анкеты надо отвечать ДА или НЕТ. Ваши данные составляют врачебную тайну и не будут доступны посторонним лицам.

**Последнее посещение врача-стоматолога: месяц \_\_\_\_\_ год \_\_\_\_\_**

Группа крови	Резус-фактор	год	
<b>Что вызывает аллергию:</b>			
- местные анестетики		Да	Нет
- антибиотики, сульфаниламиды, препараты йода		Да	Нет
- гормональные препараты		Да	Нет
- пыльца и растения, пищевые продукты, шерсть животных		Да	Нет
- другие вещества или препараты:			
Чем снимаются приступы аллергии:			
<b>Страдаете ли Вы:</b>			
- повышенным артериальным давлением (максимальное _____ )		Да	Нет
- пониженным артериальным давлением (минимальное _____ )		Да	Нет
<b>Страдаете ли Вы заболеваниями:</b>			
- сердца (стенокардия, сердечбиение, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь, кардиостимулятор)		Да	Нет
- почек		Да	Нет
- печени		Да	Нет
- желудочно-кишечного тракта (гастрит, язва и др.)		Да	Нет
- дыхательных путей (туберкулез, астма, эмфизема, бронхит и др.)		Да	Нет
- сосудов (склероз, тромбофлебит)		Да	Нет
- ревматизм		Да	Нет
- глаукома (повышение внутриглазного давления)		Да	Нет
- диабет		Да	Нет
- венерические заболевания		Да	Нет
- заболевания щитовидной и других желез		Да	Нет
- заболевания кожи (псориаз, нейродермит и др.).		Да	Нет
- уха, горла, носа		Да	Нет
- костной системы, суставов		Да	Нет
- заболевания крови (лейкоплакия, анемия и др.)		Да	Нет
- нарушение свертываемости крови		Да	Нет
<b>Бывают ли у Вас:</b>			
- длительные кровотечения (после порезов, травм, операций)		Да	Нет
- головокружения, потери сознания, одышки при введении анестетиков и других лекарственных препаратов		Да	Нет
- регулярные расстройства кишечника		Да	Нет
- головные боли (в том числе беспричинные)		Да	Нет
<b>Были ли у Вас</b>			
- инфекционные заболевания (или имеют место в день приема):		Да	Нет
- травмы		Да	Нет
- сотрясение головного мозга		Да	Нет
- припадки, обмороки, головокружения, эпилепсия		Да	Нет
- обследования ВИЧ (какой результат: «+» или «-»)		Да	Нет
- гепатит		Да	Нет

## Окончание Приложения 1

<b>Посещали ли Вы учреждения медицинской помощи в настоящем времени или в последние 6 месяцев:</b>		
- лечусь, проводилось лечение (год _____ месяц _____)	Да	Нет
- состою на учете в лечебном учреждении (по поводу):	Да	Нет
- последнее общемедицинское обследование (год _____ месяц _____)	Да	Нет
- операция (год _____ месяц _____)	Да	Нет
<b>Дополнительные сведения:</b>		
- постоянно или периодически принимаю лекарственные препараты (если «да», то какие)	Да	Нет
- являюсь донором (последняя сдача крови год _____ месяц _____)	Да	Нет
- моя работа связана (ранее или сейчас) с вредными факторами: химическими, физическими (излучение, высокое давление, низкая или высокая температура и т.д.)	Да	Нет
- вредные привычки: курение, прием алкоголя, наркотических средств	Да	Нет
<b>Для пациенток:</b>		
- вы беременны, кормящая мать	Да	Нет
- бывают нарушения менструального цикла	Да	Нет
- постоянно или периодически принимаете противозачаточные средства	Да	Нет
- климактерический период (идет, завершен)	Да	Нет
- последнее посещение врача гинеколога (год _____ месяц _____)	Да	Нет
<b>Дополнительная информация, касающаяся стоматологического лечения</b>		
- при прохождении стоматологического лечения в прошлом были: аллергическая реакция	Да	Нет
продолжительное кровотечение	Да	Нет
какие-либо другие осложнения во время или после лечения	Да	Нет
- боли и щелканья в нижнечелюстном суставе	Да	Нет
- кровоточивость десен при чистке зубов (периодическая, постоянная)	Да	Нет
- появления герпеса («простуды» на губах) с периодичностью _____ раз(а) в год	Да	Нет
- появление трещин губ, заед	Да	Нет
- бруксизм (ночное скрежетание зубами)	Да	Нет
- изменилось положение губы (верхней, нижней) или изменилась улыбка	Да	Нет
- периодическое появление язв в полости рта	Да	Нет
- периодическая или постоянная сухость во рту	Да	Нет
- хотелось бы изменить цвет или форму зубов	Да	Нет
- запах изо рта	Да	Нет
<b>Дополнительно хочу сообщить о состоянии своего здоровья следующее:</b>		

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Подпись пациента \_\_\_\_\_

Подпись врача \_\_\_\_\_

## Балльная оценка индексов гигиены и периимплантных зон пациентов

## Балльная оценка индекса гигиены Green Vermillion [4]

№ зуба	Критерий							
	по налету				по наличию камней			
	зуб- ной налет не вы- яв- лен	мягкий зубной налет, покрыва- ющий не более 1/3 поверх- ности зуба	мягкий зубной налет, покрыва- ющий от 1/3 до 2/3 по- верхно- сти зуба	мягкий зубной налет, покрыва- ющий более 2/3 поверх- ности зуба	зуб- ной ка- мень не вы- яв- лен	наддес- невой зубной камень, покры- ваю не более 1/3 по- верхно- сти зуба	наддес- невой зубной камень, покрыва- ющий от 1/3 до 2/3 по- верхно- сти зуба, или наличие отдель- ных от- ложений поддес- невого зубного камня в прише- ечной области зуба	наддес- невой зубной камень, покры- ваюий более 2/3 по- верхно- сти зуба, или зна- читель- ные от- ложения поддес- невого камня вокруг прише- ечной области зуба
0*	1*	2*	3*	0*	1*	2*	3*	
16								
21								
24								
44								
41								
36								
Итого:								
Примечание – «*» система оценки в баллах								



## Балльная оценка пародонтального индекса Russel [5]

№ зуба	Критерий					
	интактный пародонт	легкий гингивит, воспаление захватывает один участок в десне, окружающей зуб	воспаление захватывает всю десну, окружающую зуб, зубодесневое соединение сохранено	воспаление захватывает всю десну, окружающую зуб, зубодесневое соединение сохранено плюс на рентгенограмме наблюдается начальная резорбция гребня альвеолярной кости	воспаление всей десны с образованием патологического пародонтального кармана; на рентгенограмме отмечается резорбция альвеолярной кости на 1/3 – 1/2 длины корня; нарушений функции нет	значительная деструкция тканей пародонта, патологический пародонтальный карман, зуб подвижен, легко смещается, нарушена функция; на рентгенограмме определяются: резорбция альвеолы более S длины корня зуба, внутрикостные карманы и расширение периодонтальной щели
	0*	1*	2*	4*	6*	8*
16						
21						
24						
44						
41						
36						
Итого:						
Примечание – «*» система оценки в баллах						

## Балльная оценка модифицированного индекса налёта по Mombelli [6]

Баллы	Критерий
0*	Нет налёта
1*	Налёт различим после проведения зондом в области полированной части имплантата
2*	Налёт визуально определим
3*	Чрезмерное накопление налёта
Примечание – «*» система оценки в баллах	

## Балльная оценка гингивального индекса по Apse [6]

Баллы	Критерий
0	Нормальная слизистая
1	Слабое воспаление с гиперемизированным повреждением и лёгким отёком
2	Умеренное воспаление со стекловидной консистенцией слизистой оболочки, а также гиперемия и отёк
3	Сильное воспаление с гиперемией, отёком, изъязвлениями и спонтанной кровоточивостью без зондирования
Примечание – «*» система оценки в баллах	

**Микроорганизмы, выделенные и идентифицированные в рамках гранта  
«Создание коллекции микроорганизмов, статистически значимых в  
развитии периимплантитов, для разработки иммунобиологического  
препарата направленного действия»**

*Кировское областное государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения  
«Кировская областная клиническая больница»*

**СПРАВКА**

выдана ФГБУ ВО Кировский ГМУ Минздрава РФ

В рамках гранта «Создание коллекции микроорганизмов,  
статистически значимых в развитии периимплантитов, для разработки  
иммунобиологического препарата направленного действия»

№ 1-1.1/2021 (договор № 41-21/479В-МУ-04-2021 от «12» мая 2021 г.)  
выделены и идентифицированы следующие виды микроорганизмов:

1. Streptococcus spp. (mitis/oralis, sanguinis, parasanguinis, intermedius, mutans, salivarius, pneumonia, pyogenes, uberis, vestibularis, anginosus, constellatus, gordonii, cristatus).
2. Veillonella dispar.
3. Actinomyces spp. (odontolyticus, israelii, cardiffensis, oris /viscosus, naeslundii).
4. Prevotella intermedia, prevotella nigrescens.
5. Bacteroides spp. (forsythus, ovatus).
6. Fusobacterium spp. (periodonticum, nucleatum).
7. Peptostreptococcus anaerobes.
8. Bifidobacterium bifidum.
9. Neisseria spp. (flava/perflava/subflava, mucosa/sicca, elongata).
10. Eubacterium nodatum.
11. Lactobacillus spp. (acidophilus, fermentum, brevis, casei/paracasei/rhamnosus, crispatus, pentosus/plantarum/paraplantarum).
12. Pseudomonas aeruginosa.
13. Rothia spp. (dentocariosa, aera, mucilaginoso).
14. Staphylococcus aureus.
15. Staphylococcus spp. (epidermidis, warneri, haemolyticus, cohnii, hominis, saprophyticus).
16. Leuconostoc lactis.
17. Haemophilus parainfluenzae.
18. Klebsiella pneumonia.
19. Enterococcus spp. (columbae, faecalis).
20. Porphyromonas gingivalis.
21. Clostridium sporogenes.
22. Candida albicans.
23. Helicobacter pylori.
24. Acinetobacter spp. (junii, pittii).
25. Micrococcus luteus.
26. Escherichia coli.
27. Schalia odontolytica.
28. Capnocytophaga spp. (granulosa, ochracea).

Главный врач КОГБУЗ КОКБ

В.В. Ральников

Заведующий отделением  
Централизованной клинико-диагностической  
лаборатории

Т.С. Кокарева



## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность научному руководителю профессору кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доценту Н.В. Богачевой за помощь и поддержку в ходе проведения научно-исследовательской работы, заведующей централизованной клинико-диагностической лаборатории КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» Т.С. Кокаревой за предоставление базы для проведения научных исследований, главному внештатному специалисту по клинической микробиологии и антимикробной резистентности МЗ Кировской области А. Н. Частоедовой за помощь в идентификации и создании коллекции микроорганизмов, заведующей кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, к.м.н., доценту Е.П. Колеватых и всему коллективу кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России.