

МГМСУ

РОССИЙСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

научно-практический журнал

№ 1

том 11

2018

Основан в 2008 г.

Материалы

XV Всероссийского стоматологического форума

ДЕНТАЛ-РЕВЮ 2018

12-14.02. 2018 г., Москва, Россия. (Часть 1)



Издательство «Медиа Сфера»

Московский государственный медико-стоматологический университет

«Российская стоматология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 4 раза в год. Основан в 2008 году.

«Rossijskaâ stomatologiâ» (Russian Journal of Stomatology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 2008.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Российская стоматология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: rosstom@mediasphera.ru
Зав. редакцией Н.А. Бабаева

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, М.Л. Калужнин
Корректор: Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71637 — для индивидуальных подписчиков
71638 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 27.04.18
Формат 60×90 1/8; Тираж 5000 экз.
Усл.печ.л. 9. Заказ 18-Z-0736
Отпечатано в типографии «ВЕСТ-ПРИНТ»

РОССИЙСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ

Том 11

1'2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор О.О. Янушевич, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора С.А. Рабинович, д.м.н., проф.
Ответственный секретарь Н.И. Крихели, д.м.н., проф.

Э.А. Базикян, д.м.н., проф.
А.Ю. Дробышев, д.м.н., проф.
Е.В. Зорян, к.м.н., доц.
Л.П. Кисельникова, д.м.н., проф.
В.К. Леонтьев, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. Ломакин, д.м.н., проф. (научный редактор)
Л.Н. Максимовская, д.м.н., проф.
А.Ю. Малый, д.м.н., проф.
А.В. Митронин, д.м.н., проф.
Н.Б. Найговзина, д.м.н., проф.
А.Б. Слабковская, д.м.н., проф.
Б.Ю. Суражев, к.м.н., доц.
О.З. Топольницкий, д.м.н., проф.
В.Н. Царев, д.м.н., проф.
Юзуро Канеко, проф. (Япония)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.И. Абакаров (Москва), д.м.н., проф.
Б.Н. Давыдов (Тверь), член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Л.Е. Леонова (Пермь), д.м.н., проф.
А.В. Лепилин (Саратов), д.м.н., проф.
Е.Е. Маслак (Волгоград), д.м.н., проф.
В.Б. Недосеко (Омск), д.м.н., проф.
Г.Н. Пахомов (Женева), д.м.н., проф.
Г.И. Ронь (Екатеринбург), д.м.н., проф.
В.В. Садовский (Москва), к.м.н.
П.Г. Сысолятин (Новосибирск), д.м.н., проф.
А.В. Цимбалитов (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
В.Т. Шестаков (Москва), д.м.н.
Мишель Эрден (Бельгия)
Н.Д. Юшук (Москва), акад. РАН, д.м.н., проф.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

рсу, являются мощным стимулятором клеточного иммунитета. Провоспалительные цитокины, индуцированные бактериально-вирусной инфекцией, могут активировать матриксные металло-протеиназы остеокластов, что приводит к разрушению костных тканей (X. Chen, 2015).

Цель исследования — определение цитокинов в десневой жидкости при бактериально-вирусной ко-инфекции тканей пародонта у пациентов с пародонтитами.

Материал и методы. Исследованы образцы жидкости десневой борозды, полученной от 82 пациентов в возрасте от 45 лет до 71 года с заболеваниями пародонта и 21 пациента со здоровым состоянием полости рта. На основании клинических и рентгенологических данных были выделены следующие группы пациентов: 44 пациента — хронический генерализованный пародонтит (ХГП), 38 — хронический периодонтит (ХП), 21 пациент — со здоровым состоянием пародонта (условно здоровые лица — УЗЛ). Вирусы группы герпеса: вирус простого герпеса-1, -2 (ВПГ-1, -2), вирус варицелла-зостер (ВЗВ), вирус Эпштейна—Барр (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека-6 (ВГЧ-6), вирус герпеса человека-8 (ВГЧ-8) определяли качественным методом ПЦР реагентами фирмы «АмплиСенс», «Литех» (Россия) на приборах Rotor Gene и IQ5 Cyclus. Патогенные бактерии ротовой полости *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* определяли количественным методом ПЦР на тех же приборах реагентами фирмы «Литех» по фрагменту 16s рРНК. Цитокины ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 определяли методом иммуноферментного анализа реагентами фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica («StatSoft Inc.», США) версия 8.0.

Результаты и обсуждение. Для определения ассоциативных связей между пародонтальной инфекцией и вирусами семейства *Herpesviridae* проводили одновременное определение искомым агентов методами молекулярно-биологического исследования в одних и тех же пробах материала от пациентов. В результате проведения количественной ПЦР в значимых концентрациях при заболеваниях пародонта были выявлены *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ≥ 10.000 копий/мл; *Porphyromonas gingivalis* ≥ 100.000 к/мл; *Tannerella forsythia* ≥ 100.000 к/мл. *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola* в значимых количествах не определялись и статистических различий между группами обнаружено не было. Внимания заслуживает *Fusobacterium nucleatum*, выявленная в высоких концентрациях $\geq 1\ 000\ 000$ к/мл. Изучение вирусного пейзажа содержимого пародонтальных карманов обнаружило наличие ЭБВ с высокой кумулятивной частотой в группах с заболеваниями пародонта $>25\%$. Другие типы вирусов герпеса были выявлены в единичных случаях — 2—3%. ЭБВ был обнаружен в сочетании с *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Определение цитокинов в десневой жидкости методом ИФА дало следующие результаты. В группах с ХГП и ХП средняя концентрация ИЛ-4, ИЛ-6 превышала таковые в группе УЗЛ, хотя статистически значимых различий не было выявлено. Концентрация ФНО- α , ИЛ-10 определялась в пределах референсного интервала, а ИЛ-18, наоборот, показал тенденцию к снижению в группе с ХГП. Исследование ИФ- γ показало, что есть статистически значимое повышение этого цитокина в группе с ХГП и в группе с ХП по сравнению с УЗЛ ($p < 0,05$).

Известно, что высокие уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 индуцируют активацию гуморального иммунитета, ограничивая значимость клеточно-обусловленных иммунных реакций. Th17-клетки, участвующие в рекрутировании нейтрофилов и макрофагов, усиливают воспалительную реакцию (G. Souto, 2014). Выявлена сильная корреляция между ИЛ-17/ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-10 у больных ХП (X. Chen, 2015).

По данным литературы, содержание ВК-4 и ИФ- γ в десневой жидкости у больных ХГП значительно варьирует. ИФ- γ можно определить приблизительно в 50—70% образцов больных ХГП и в

более высоких концентрациях, чем в здоровых участках. В здоровых участках больных ХГП также отмечены более низкий уровень ИФ- γ , по сравнению с гингивитом, индуцированным избыточным зубным налетом (E. Papathanasiou, 2014). Авторы считают, что уровень ИФ- γ в десневой жидкости зависит от клинического состояния локального участка, но не от стадии заболевания.

В исследовании Е.В. Ипполитова (2016) показано, что ИФ- γ определяется в биофленке у людей с воспалительными заболеваниями пародонта в 3—7 раз в больших количествах, чем у здоровых людей, а в десневой жидкости — в 2,5—3,5 раза. Тем не менее в десневой жидкости у здоровых людей и больших ХПЛ содержание ИФ- γ было выше в 7 раз, чем в содержимом биофленки, при ХПС — в 5,5 раза, ХПТ — в 4,7 раза, КАП — в 3,6 раза и ХГ — в 4,6 раза. В то же время при хроническом гингивите его содержание было в 1,2 раза меньше, чем у здоровых людей ($p > 0,05$). Поэтому, учитывая представленные данные, показатель содержания ИФ- γ можно рассматривать как маркер для дифференциальной диагностики хронического гингивита и ХПЛ, которые, как известно, весьма сложны при диагностике для практических врачей-стоматологов.

Современные исследования показывают, что персистенция вирусного генома и реализация патогенного потенциала вируса при развитии ГВИ вызывает развитие комплекса метаболических и иммунных процессов, которые включают воспаление с характерными изменениями цитокинового профиля с доминированием противовоспалительных цитокинов (ИФ- γ и др.), дистрофические изменения в тканях пародонта, формирование синдрома эндогенной интоксикации.

Вывод. Полученные данные могут свидетельствовать о взаимосвязи определенных звеньев патогенеза заболеваний пародонта ЭБВ с анаэробной микрофлорой и активацией некоторых вирусов семейства *Herpesviridae*, что подтверждается повышением ИФ- γ в группах с патологией пародонта. Эта связь требует дальнейшего изучения. Также определенного внимания заслуживает факт снижения уровней ИЛ-18 ниже референсных в десневой жидкости в группе с ГП. Патогенетический подход к лечению заболеваний пародонта может существенно улучшить результаты терапии. Вероятно, следует принимать во внимание вирусную составляющую инфекционных ассоциаций, что позволит преодолеть определенные трудности в медикаментозной терапии данной патологии.

* * *

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОФАГОВ «ФАГОДЕНТ» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МУКОЗИТА И ПЕРИИМПЛАНТИТА

В.В. Никитин, Г.С. Пашкова, К.Е. Исаджанян, В.М. Попова

¹Клиника «Bosco», Москва, Россия; ²ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и образования РФ, Москва, Россия; ³ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Научно-производственный центр «МикроМир», Москва, Россия

Несмотря на успехи дентальной имплантации и повсеместное внедрение этого метода в практику комплексной реабилитации пациентов с дефектами зубных рядов, остается высокая вероятность воспалительных осложнений имплантации. Это проявляется в виде воспаления в тканях в области имплантата: «мукозит» при поражении десны и «периимплантит» при резорбции костной ткани вокруг пришеечной части имплантата.

Многочисленные исследования [1—6] показывают, что основной причиной мукозита и периимплантита является патогенная флора полости рта, особенно *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola*. Также значительную роль играет пе-

регрузка костной ткани у имплантата из-за недостаточного количества имплантатных опор протезов и из-за недостаточной оценки данных лучевого обследования при дефиците костной ткани в зоне имплантации. Особенное значение в развитии воспалительных осложнений после имплантации имеет биотип десны и недостаточная оценка хирургами возможностей изменения биотипа путем интра- или постимплантационной мягкотканной пластики.

Несоблюдение пациентами с имплантатами графика диспансерных посещений для проведения профессиональной гигиены рта и окклюзионных коррекций протезов усугубляет ситуацию и усиливает влияние вышеназванных причин мукозита и перимплантита и, в конечном итоге, приводит к дезинтеграции и удалению имплантата.

Распространенность воспалительных осложнений довольно велика (от 20 до 80%), при том что проявления воспаления часто проходят бессимптомно для пациентов и выявляются при клинико-рентгенологическом обследовании. Частота воспалительных осложнений обуславливает внимание имплантологов к проблеме профилактики и лечения мукозита и перимплантита.

Для профилактики воспаления тканей в области имплантатов используют различные ополаскиватели, гели и пасты на основе антисептиков. В 2013 г. было создано средство «Фагодент» на основе 56 видов бактериофагов к 19 патогенам, в том числе к основным пародонтопатогенам.

Отсутствие противопоказаний и осложнений при использовании бактериофагов вызывает интерес к более подробному изучению возможностей их применения в стоматологии.

Цель исследования — изучение возможности применения средства на основе бактериофагов «Фагодент» для профилактики развития мукозита и перимплантита.

Материал и методы. Для выявления лечебно-профилактической эффективности средства «Фагодент» сформированы две группы пациентов без воспалительных явлений перимплантатных тканей:

- основная профилактическая, 30 человек, 89 имплантатов;
- контрольная профилактическая, 20 человек, 56 имплантатов.

Критериями оценки состояния имплантатов, помимо ежегодного рентгенологического обследования (ортопантомография на аппарате Planmesa) и по показаниям рентгенрентгеновизиографии на аппарате Kodak, являлись в начале и в конце курса профилактики мукозита и перимплантита, а также при диспансерном обследовании показатели состояния перимплантатной десны и гигиены рта: ИГР-У (Green, «Vermillion»); ИГИМ; ИГ (Loe, «Silness»); индекс Мюллемана; ПИ (Rassel); ПМА (Parma).

Пациентам обеих групп проводили профессиональную гигиену с использованием ультразвукового аппарата PIEZON Master-600, скеллеров, полировочных щеток и полировочных паст, а также коррекцию и контроль индивидуальной гигиены с помощью таблетированных индикаторов (Colgate Tab).

В основной группе назначали гель с бактериофагами «Фагодент», который включался в схему стандартной индивидуальной гигиены 2 раза в день в виде аппликаций на десну вокруг имплантатов и зубов. Максимальный срок между диспансерными обследованиями с курсом профессиональной гигиены и коррекцией окклюзионных взаимоотношений составлял 1 год.

Результаты. Средство на основе бактериофагов «Фагодент» проявило профилактическую значимость относительно воспалительных осложнений перимплантатной десны.

Так, в основной группе при домашнем использовании геля «Фагодент» и в завершение ежегодной профессиональной гигиены развитие перимплантита не произошло, а в группе контроля при традиционном наблюдении через 3 года в 1 (1,8%) случае развился перимплантит.

Мукозит развился в обеих группах, но в более значительной степени — в контрольной группе. При использовании геля «Фагодент» при контроле 1, 2, 3 года мукозит выявлен у 2,2 и 3 имплантатов (2,2, 2,2, 3,4%). В контрольной группе мукозит развивался чаще: 1, 2, 3 года — у 4, 3, 5 имплантатов (7,2, 5,4, 8,9%). Разница между числом мукозитов в основной и контрольной группах при контроле 1, 2, 3 года — 69,4, 38, 61,8%.

Перед началом ортопедического лечения на имплантатах индекс гигиены рта (ИГР-У) по группам основной и контрольной составлял $2,0 \pm 0,2$ балла; при завершении протезирования (на фоне профессиональной гигиены перед протезированием) ИГР-У $1,7 \pm 0,3$ и $1,6 \pm 0,3$; через год во время контрольного осмотра индекс ухудшения в основной группе до $1,9 \pm 0,1$, в контрольной $2,1 \pm 0,2$; через 2 года гигиена соответствовала в основной и контрольной группах $2,1 \pm 0,2$ и $2,3 \pm 0,3$; через 3 года соответственно $2,3 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,3$. Разница показателя в 1, 2 и 3 года — 13,6, 8,7, 8,0%. ИГ через 1, 2, 3 года был хуже в контрольной группе, так как в этой группе он соответствовал $1,3 \pm 0,3$, $1,5 \pm 0,2$, $1,5 \pm 0,2$, а в основной при использовании геля «Фагодент» — $1,0 \pm 0,1$, $0,9 \pm 0,1$, $1,0 \pm 0,2$, что меньше в сравнении с группой контроля на 25,4, 41,4, 33,3%. Индекс гингивита ИГ до и после завершения протезирования в основной и контрольной группах не определялся, через 1, 2, 3 года его значения при использовании геля «Фагодент» составляли $0,1 \pm 0,1$, $0,2 \pm 0,1$, $0,3 \pm 0,2$; в контрольной группе — соответственно $0,2 \pm 0,1$, $0,4 \pm 0,2$, $0,4 \pm 0,2$. Разница в сроках контроля 1, 2, 3 года между основной группой и контролем 50, 50, 25%. До и после ортопедического лечения индекс Мюллемана не определялся, а в сроки контроля 1, 2, 3 года он не превышал $0,1$ — $0,2 \pm 0,1$ в основной группе профилактического наблюдения и увеличивался от $0,1 \pm 0,1$ в 1-й год наблюдения до $0,3 \pm 0,1$ во 2-й год и $0,4 \pm 0,1$ в 3-й год (разница в моменты наблюдения соответственно 0, 33,3, 50%).

Вывод. Полученные данные могут быть основой для рекомендации бактериофагов в качестве эффективного средства для профилактики. Профилактическое использование в домашних условиях геля «Фагодент» снижает в 2 раза частоту развития воспалительных осложнений в перимплантатной десне на протяжении 3 лет наблюдения.

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОФАГОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИИМПЛАНТИТОМ

Г.С. Пашкова¹, К.Е. Исаджанян², В.В. Никитин³, Е.Л. Жиленков⁴

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

²Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия;

³Клиника «Bosco», Москва, Россия;

⁴Научно-производственный центр «МикроМир», Москва, Россия

Основная причина развития перимплантита — микробный фактор [1—3]. Исследователи отмечают высокую распространенность облигатных пародонтопатогенов (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) и других бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Esherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus luteus*) в очагах воспаления в области дентальных имплантатов [4—7]. Для устранения этих бактерий в комплексной терапии перимплантита часто используют антисептики (0,05% хлоргексидин; 0,01% мирамистин; октенисепт и др.) и пероральную антибактериальную терапию (пенициллины IV поколения, макролиды, фторхинолоны и др.). Некоторые исследователи указывают, что при проведении антибактериальной терапии появляются резистентные штаммы микроорганизмов и рикошетные воспалительные процессы, повторные курсы антибактериальной терапии в подобных ситуациях могут быть неэффективны.

В последнее время в стоматологии получило широкое распространение средство «Фагодент» на основе 56 видов бактериофагов к 19 патогенам (*Staphylococcus aureus* spp.; *Streptococcus pyogenes* spp.; *Pseudomonas aeruginosa* spp.; *Proteus vulgaris* spp.; *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus salivarius*; *Actinomyces* spp.; *Actinomyces israelii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Porphyromonas gingivalis*; *Bacteroides gracilis*; *Bacte-*

roides forsythus; Prevotella intermedia; Fusobacterium spp.; Treponema denticola; Wolinella spp.; Campylobacter spp.) для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Цель исследования — сравнительное изучение клинической эффективности стандартной терапии и терапии с добавлением средства «Фагодент» в комплексном лечении периимплантита.

Материал и методы. Были обследованы 94 пациента с установленным диагнозом периимплантит. Основными жалобами были отечность, кровоточивость, гноетечение и болезненность десны в области имплантатов. Применялись клинические методы исследования, такие как сбор анамнеза, осмотр больного, определение гигиенического состояния полости рта и глубины периимплантатного кармана, а также пародонтальный индекс ПИ по Russel, индекс гингивита по Loe—Silness и дополнительные методы исследования, включающие микробиологические (ПЦР-анализ) и рентгенологические исследования.

Критериями клинической эффективности являлось купирование болевого синдрома, уменьшение отечности и кровоточивости десны, уменьшение глубины периимплантатного кармана, уменьшение зоны остеорезорбции по рентгенологическим данным, срок ремиссии более 6 мес.

Пациенты были разделены на две группы: основную — 28 человек (39 имплантатов с периимплантитом) и группу сравнения — 21 человек (33 имплантатов с периимплантитом). В основной группе проводили очищение и сглаживание поверхностей имплантата, использовали антисептики и средство «Фагодент». «Фагодент» вводили в очаг воспаления вокруг имплантата трехкратно с 3-дневным интервалом, назначали самостоятельные аппликации гелем «Фагодент» 4 раза в день в течение 21 дня. В группе сравнения пациенты проходили стандартное лечение, которое также включало очищение и сглаживание поверхностей имплантата, использование антисептиков и антибиотиков.

Результаты. На фоне проводимого лечения в обеих группах отмечено: улучшение гигиенического состояния полости рта; тенденция к снижению пародонтального индекса ПИ; уменьшенные значения индекса кровоточивости. В основной группе в 2 раза быстрее происходило уменьшение потери прикрепления при зондировании (полная ликвидация или значительное уменьшение глубины периимплантатных карманов).

При контрольном рентгенологическом обследовании пациентов (6—8 мес) у 72,3% пациентов основной группы и у 38% пациентов группы сравнения была отмечена положительная динамика (уменьшение зоны остеорезорбции); у 5 пациентов основной группы было удалено 6 имплантатов, у 13 пациентов группы сравнения — 15.

У пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения: в 2 раза быстрее проходило снижение интенсивности кровоточивости десны во время чистки зубов и приема пищи; в 1,5 раза быстрее проходило уменьшение интенсивности болевого синдрома.

По данным микробиологического исследования, после курса лечения периимплантита было показано: выявляемость пародонтопатогенов в периимплантатном пространстве в среднем уменьшается на 66,5% при применении средства на основе бактериофагов «Фагодент» (в основной группе), при традиционном лечении — на 16,1% (в группе сравнения).

Выводы. Полученные данные могут быть основой для рекомендации бактериофагов в качестве безопасной и эффективной альтернативы антибактериальной терапии. При лечении периимплантита необходим курс введения геля «Фагодент» в периимплантатное пространство после завершения его санации, а также курс аппликации «Фагодента» после ежеквартального проведения профессиональной гигиены рта с последующим использованием в ходе ежедневной индивидуальной гигиены рта.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К. *Пародонтология*. Пер. с нем. Под ред. проф. Барера. М.: МЕДпресс-информ. 2008;548.
2. Schwarz F, Becker J. *Peri-implant infection: etiology, diagnosis and treatment*. Quintessence publishing. 2007;45-49.

3. Sanderink RBA, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weber, C Weiger R. Curriculum Orale Mikrobiologie und Immunologie. *Quintessence Pub*. 2004.
4. Shlezinger M, Khalifa L, Hourri-Haddad Y, Copenhagen-Glazer S, Resch G, Que YA, Beyth S, Dorfman E, Hazan R, Beyth N. Phage therapy: a new horizon in the antibacterial treatment of oral pathogens. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(10):1199-1211.
5. Mencio F, De Angelis F, Papi P, Rosella D, Pompa G, Di Carlo S. A randomized clinical trial about presence of pathogenic microflora and risk of peri-implantitis: comparison of two different types of implant-abutment connections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(7):1443-1451.
6. Preethanath RS, AlNahas NW, Bin Huraib SM, Al-Balbeesi HO, Almalik NK, Dalati MHN, Divakar DD. Microbiome of dental implants and its clinical aspect. *Microb Pathog*. 2017 May;106:20-24.
7. Charalampakis G, Belibasakis GN. Microbiome of peri-implant infections: lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses. *Virulence*. 2015;6(3):183-187.

* * *

РОЛЬ СУБСТАНЦИИ Р В РАЗВИТИИ ВНУТРЕННЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕЗОРБЦИИ КОРНЕЙ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Ш. Платонова, С.В. Олейниченко, А.Э. Чеботаев

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Периферическая сенсорная нервная система принимает участие в развитии острых и хронических воспалительных процессов посредством местного высвобождения нейропептидов. Сенсорный нейропептид субстанция Р может влиять на секрецию провоспалительных цитокинов клетками пульпы зубов человека, что в свою очередь непосредственно связано с одонтокластогенезом и резорбцией дентина корня зуба.

Цель исследования — обзор и систематизация имеющихся сведений о взаимосвязи продукции субстанции Р с одонтокластогенезом при внутренней воспалительной резорбции корней постоянных зубов.

Материал и методы. Сбор, анализ и систематизация сведений по заданной теме из 2 учебных пособий и 7 отечественных и зарубежных журнальных публикаций.

Результаты. Ранее при обзоре научной литературы было выявлено, что субстанция Р стимулирует процесс резорбции в результате выделения медиаторов воспаления фибробластами пульпы [1]. Субстанция Р — первый нейропептид, обнаруженный в тканях зуба. В центральных отделах пульпы волокна, содержащие субстанцию Р, проходят в непосредственной близости к кровеносным сосудам, а в периферической зоне данные волокна напрямую связаны с мелкими кровеносными сосудами. Волокна, содержащие субстанцию Р, также обнаружены в субодонтобластическом слое, где они разветвляются по направлению к предентину, при этом некоторые волокна проникают в дентин [2]. Следовательно, воздействие на зуб и местные изменения микроциркуляции могут вызывать местное высвобождение нейропептидов в пульпе [3]. Нейрогенное воспаление — процесс, при котором стимуляция первичных афферентных волокон приводит к высвобождению нейропептидов с последующей вазодилатацией, экстравазацией белков и активацией иммунных клеток (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и лимфоциты) [4].

Выявлено, что IL-1 β и TNF- α , а также IL-6, являются ключевыми медиаторами, вовлеченными в большое количество иммунных и острых воспалительных реакций [3]. Одновременно с этим данные медиаторы входят в группу наиболее активных прорезорбтивных цитокинов, способных активировать инициировать и поддерживать процесс остео- и одонтокластогенеза путем активации RANKL/RANK-компонента в системе OPG/RANKL/RANK. Поэтому целесообразно выявление взаимосвязи между действием субстанции Р и выделением прорезорбтивных и провоспалительных цитокинов фибробластами пульпы [1].

NK1-рецепторы (рецепторы нейрокина-1) представляют собой мишени для субстанции P, они расположены на поверхности большинства воспалительных клеток, таких как тучные клетки и макрофаги, а также на других клетках соединительной ткани [2]. Было показано, что экспрессия рецепторов субстанции P в пульпе зубов человека значительно возрастает при воспалительном процессе [5].

Усиленная выработка и выделение нейропептидов играют важную роль в запуске и стимуляции пульпарного воспаления вследствие их способности к взаимодействию с иммунокомпетентными клетками. Субстанция P усиливает хемотаксис и фагоцитоз макрофагов, а также увеличивают выработку метаболитов арахидоновой кислоты и цитокинов макрофагами и стимулирует образование цитокинов Т-лимфоцитами [2].

В достаточных концентрациях SP повышает секрецию IL-1, TNF- α и IL-6 макрофагами и стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и усиливает антиген-индуцированную выработку IFN- γ Т-клетками [4].

Было показано, что стимуляция фибробластов пульпы зубов человека приводила к росту уровня в прямой зависимости от концентрации и времени воздействия. Образование остеокластов, которое регистрировалось по количеству многоядерных клеток с тартрат-резистентной кислой фосфатазой, и лакун резорбции на внутренней поверхности дентина корня также увеличивалось [6].

Другое исследование [7] также показало, что стимуляция фибробластов пульпы субстанцией P приводило к увеличению IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Особенно заметны данные явления были при ортодонтическом перемещении исследуемых зубов.

В ходе эксперимента было установлено, что в присутствии субстанции P возросло содержание PGE₂ и sRANKL, и увеличение RANKL частично опосредовано действием PGE₂. Наблюдалась повышающая регуляция экспрессии генов циклооксигеназы 2-го типа и RANKL, а также усиление индукции резорбции твердых тканей зуба и костной ткани [3].

Важным вопросом является изменение высвобождения нейропептидов с возрастом [8]. Полученные к настоящему моменту данные говорят о снижении функции пульпарных нервов, что приводит к уменьшению выработки нейропептидов. Это выражается в ослаблении процессов нейрогенного воспаления [9].

Вывод. Обзор журнальных публикаций и учебных пособий показал, что существует прямая взаимосвязь между стимуляцией фибробластов, макрофагов и Т-лимфоцитов пульпы зубов человека нейропептидом субстанцией P и выделением провоспалительных и прорезорбтивных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6. Данные медиаторы, в свою очередь, индуцируют активацию в пульпе системы остеокластогенеза, что приводит к образованию остео- и одонтокластов и дальнейшей внутренней резорбции дентина корня зуба. Дополнительным провоцирующим фактором при этом является ортодонтическое перемещение зубов.

Между тем отсутствует достаточное количество экспериментальных исследований, касающихся внутриклеточных изменений иммунокомпетентных клеток и фибробластов пульпы зубов человека при синтезе и высвобождении прорезорбтивных и провоспалительных цитокинов под действием субстанции P.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Митронин А.В., Платонова А.Ш., Олейниченко С.В., Чеботаев А.Э. Внутренняя воспалительная резорбция корней постоянных зубов. *Эндодонтия today*. 2017;1:42-48.
2. Caviedes-Bucheli J, Muñoz HR, Azuero-Holguín MM, Ulate E. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. *J Endod*. 2008 Jul;34(7):773-788.
3. Kojima T, Yamaguchi M, Kasai K. Substance P stimulates release of RANKL via COX-2 expression in human dental pulp cells. *Inflamm Res*. 2006 Feb;55(2):78-84.
4. Hargreaves KM, Berman LH. *Cohen's pathways of the pulp*. Eleventh Edition. 2016.
5. Caviedes-Bucheli J, Gutierrez-Guerra JE, Salazar F, Pichardo D, Moreno GC, Munoz HR. Substance P receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue. *Int Endod J*. 2007 Feb;40(2):106-111.
6. Yamaguchi M, Ozawa Y, Mishima H, Aihara N, Kojima T, Kasai K. Substance P increases production of proinflammatory cytokines and formation

of osteoclasts in dental pulp fibroblasts in patients with severe orthodontic root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008 May;133(5):690-698.

7. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekawa M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human dental pulp cells. *Inflamm Res*. 2004 May;53(5):199-204.
8. Hargreaves KM, Goodis HE, Tay FR. *Seltzer and bender's dental pulp*. 2nd Edition. 2012;512;707 illus (mostly color).
9. Fried K. Changes in pulpal nerves with aging. *Proc Finn Dent Soc*. 1992;88:Suppl 1:517-28. Review.

* * *

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ МЕСТНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВ

В.М. Попова¹, В.В. Багаева², Г.С. Пашкова³, К.Е. Исаджанян⁴

¹Научно-производственный центр «МикроМир», Москва, Россия; ²«Покровский банк стволовых клеток», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и образования РФ, Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия

Многочисленными исследованиями доказана высокая распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди различных возрастных групп во всех странах мира. Ранняя диагностика этих заболеваний затруднена отсутствием жалоб у пациентов и низкой обращаемостью за профессиональной помощью, а также попытками самостоятельного лечения состояния десны путем применения индивидуальных средств гигиены, снижающих степень выраженности симптомов заболевания [1–5].

Доказано, что развитие воспалительных заболеваний пародонта связано с действием микрофлоры полости рта, а конкретно — с влиянием микробной биопленки. Учеными подробно изучены и описаны этапы образования микробной биопленки и различных микробных комплексов [5]. В результате действия токсинов увеличивается проницаемость эпителия десны, утрачиваются его барьерные свойства, создаются условия для проникновения не только токсинов, но и самих бактерий. Исследования, проводимые в различных странах, указывают на рост заболеваемости населения и появление тяжелых форм заболевания, обусловленных стремительным снижением чувствительности возбудителей к антимикробным средствам [6, 7]. Антимикробные препараты должны поражать патогенные микроорганизмы и в то же время оказывать минимальное действие на представителей нормофлоры и на клетки человеческого организма.

В основу лечебных мероприятий входит назначение и применение антимикробных средств в комплексном профессиональном и индивидуальном лечении. Правильный выбор методов и средств коррекции индивидуального баланса микрофлоры полости рта оказывает существенное положительное влияние на состояние десны. Наиболее популярными среди врачей и пациентов остаются средства на основе хлоргексидина биглюконата в различных концентрациях, ополаскиватели на основе антисептика триклозан, мирамистин, гель метрогил дента. Ополаскиватели, гели, спреи, чипы для длительного высвобождения активных веществ изучены и показали высокую эффективность *in vitro* и в клинической практике. В то же время в литературе имеется большое количество данных о токсичности и возможных аллергических реакциях при применении местных антимикробных средств. В качестве безопасной альтернативы антисептикам специалистами предложен к применению гель фагодент на основе вирулентных бактериофагов, оказывающих антимикробное воздействие на ряд пародонтопатогенов. Ввиду возможного совместного применения геля на основе жизнеспособных и активных бактериофагов и антисептиков является

актуальным изучение устойчивости бактериофагов при воздействии антисептиков.

Цель исследования — изучить *in vitro* цитотоксичность геля фагодент с бактериофагами в сравнении с наиболее часто назначаемыми в стоматологической практике средствами, а также влияние указанных средств на жизнеспособность и активность бактериофагов.

Материал и методы. Цитотоксичность антимикробных средств изучали на клеточной линии фибробластов как основных представителей клеток тканей пародонта. Количество исследуемых антимикробных средств было 6: 0,05% хлоргексидин, 0,01% мирамистин, Октенисепт, ополаскиватель Листерин, гели фагодент и метрогил дента. Цитотоксичность исследовали при 5-минутной экспозиции средств и определяли зависимость от вида антимикробного средства и степени его разведения (исходной концентрации, 2-, 5- и 10-кратного).

Цитотоксичность измеряли с помощью МТТ-теста. МТТ-тест — это метод определения жизнеспособности клеточных культур. Его действие основано на способности живых клеток превращать растворимый желтый бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-тетразолия (МТТ) в нерастворимые пурпурно-синие внутриклеточные кристаллы МТТ-формазана (МТТ-ф). Нежизнеспособные клетки такой способностью не обладают. Интенсивность превращения МТТ в МТТ-ф отражает общий уровень дегидрогеназной активности исследуемых клеток и модулируется активностью сопряженных ферментных систем, например дыхательной цепи переноса электронов и т.д.

Микротетразолиевый тест широко используется для оценки воздействия на клетки токсикантов, фармакологических препаратов, неблагоприятных факторов окружающей среды и позволяет оценить цитотоксичность исследуемых препаратов *in vitro*.

Для изучения литической активности бактериофагов, содержащихся в геле фагодент, при его одновременном использовании со средствами, были отобраны следующие средства: 0,05 и 0,2% хлоргексидин; 3% перекись водорода; 0,01% мирамистин; 2% диоксидин; октенисепт; ополаскиватель листерин, гель метрогил дента, мазь левомеколь, мазь метилурацил, ополаскиватели с триклозаном, дексаметазон, солкосерил гель, солкосерил дентальная паста, бетадин, растворы витамина А, Е; мазь ацикловир, перборат натрия, раствор витамина С, зубные пасты биомед, иннова, рокс, сплат, колгейт тотал.

Методика определения ингибирующего действия средств на бактериофаги. Образцы каждого из средств в количестве 1 см³ вносили в пробирку с 4,5 см³ бульона Хоттингера, в который добавляли по 1 см³ исследуемых бактериофагов, смесь выдерживали 5 сут при комнатной температуре в аэробных условиях, затем содержимое каждой пробирки центрифугировали и надсадочную жидкость фильтровали через стерильные фильтрующие насадки с диаметром пор 0,22 мкм. Литическую активность бактериофагов определяли по концентрации фаговых частиц путем стандартного титрования по Грациа в бляшкообразующих единицах на сантиметр кубический (БОЕ/см³). Исследования проводили с антисептиками в чистом виде, в 2-, 5- и 10-кратном разведении и в 3-кратном повторении.

Результаты. Результаты изучения цитотоксичности показали, что при 5-минутном воздействии антисептиков в исходной концентрации жизнеспособными остаются только 8,6% клеток при воздействии хлоргексидина; 9,8% — мирамистина; 8,5% — листерина; 8,7% — октенисепта; 0 — геля метрогил дента и 80,8% — геля фагодент.

При 2-кратном разведении жизнеспособность клеток значительно меняется только при исследовании геля метрогил дента до 8,3%; а при исследовании остальных средств данные меняются незначительно: хлоргексидина — 8,7; мирамистина — 13%; листерина — 8,05%; октенисепта — 8%.

При 5-кратном разведении жизнеспособность клеток значительно возрастает в случае воздействия хлоргексидина до 82,7% и мирамистина до 45,6%, незначительно меняется при исследовании геля фагодент до 90,3%, листерина — до 11,1%, метрогила дента — до 9,6% и октенисепта — до 8,4%.

При 10-кратном разведении жизнеспособность клеток незначительно снижается в случае воздействия хлоргексидина — до 76,3%; геля фагодент — до 89,6%; листерина — 8,5%; октенисеп-

та — 7,4% и продолжает возрастать при исследовании мирамистина — до 528% и геля метрогил дента — до 18,4%.

Результаты исследования совместимости бактериофагов геля фагодент с различными средствами показали, что в опытных образцах концентрация активных бактериофагов значительно не снижается при совместном использовании с 0,05 и 0,2% растворами хлоргексидина; 0,01% раствором мирамистина; 2% раствором диоксилина, гелем метрогил дента, мазью левомеколь, мазью Метилурацил, ополаскивателями с триклозаном, дексаметазон, растворами витамина А, Е, мазью ацикловир, зубными пастами биомед, иннова, рокс, сплат $\approx 3,4 \pm 0,6 \times 10^6$. Концентрация бактериофагов в контроле с физиологическим раствором составила $3,6 \pm 0,6 \cdot 10^6$.

При совместном использовании с гелем солкосерил, солкосерил дентальный и ополаскивателем листерин концентрация бактериофагов была более низкой от $3,4 \pm 0,6 \cdot 10^5$ до $2,6 \pm 0,3 \cdot 10^4$.

При совместном использовании бактериофагов с 3% перекисью водорода, октенисептом, перборатом натрия, витамином С и Бетадином наблюдали полную инактивацию бактериофагов, даже при 10-кратном разведении этих средств

Вывод. Было установлено, что жизнеспособность клеток фибробластов зависит и от вида антисептика, и от его концентрации. Все антимикробные средства, за исключением геля фагодент, показали выраженное цитотоксическое действие на жизнеспособность клеток фибробластов при их воздействии в неразведенном виде (жизнеспособными остаются от 0 до 9,8% клеток). Минимальное токсическое воздействие на жизнеспособность фибробластов оказывает гель фагодент: при его воздействии в неразведенном виде жизнеспособными остаются от 80,8% клеток фибробластов, при разведении — до 90,3%.

Результаты изучения совместимости бактериофагов с различными средствами показали, что совместное использование бактериофагов с большим количеством изучаемых средств вызывает незначительное снижение концентрации активных бактериофагов. октенисепт, перекись водорода, пербората натрия, витамин С и бетадин полностью инактивируют литические свойства бактериофагов, что свидетельствует о несовместимости этих средств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барер Г.М. *Терапевтическая стоматология: учебник*: в 3 ч. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; Ч. 2. Болезни пародонта. 224.
2. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К. *Пародонтология*. Пер. с нем. Под ред. проф. Барера. М.: МЕДпресс-информ. 2008;548.
3. Грудянов А.И., Александровская И.Ю. *Планирование лечебных мероприятий при заболеваниях пародонта*. М.: МИА. 2010;56.
4. Грудянов А.И., Зорина О.А. *Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта: руководство для врачей*. М.: МИА. 2009;112.
5. Грудянов А.И. *Заболевания пародонта*. М.: МИА. 2009;336.
6. Nocca G, Ahmed HMA, Martorana GE, Callà C, Gambarini G, Rengo S, Spagnuolo G. Chromographic analysis and cytotoxic effects of chlorhexidine and sodium hypochlorite reaction mixtures. *J Endod*. 2017 Sep;43(9):1545-1552.
7. Salimi A, Alami B, Pourahmad J. Analysis of cytotoxic effects of chlorhexidine gluconate as antiseptic agent on human blood lymphocytes. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017 Aug;31(8).

* * *

ЭФФЕКТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

З.Э. Ревазова, М.О. Царгасова, Б.С. Дикинова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Эстетическая пластическая хирургия мягких тканей полости рта направлена на устранение слизисто-десневых дефектов, значительно ухудшающих внешний вид зубов. Дефекты развиваются в результате рецессий десны, некариозных поражений в пришеечной области или нарушения пассивного прорезывания зубов. В ряде случаев возникает необходимость увеличить объем десны в