

ИЛЬЯСОВА СУЛТАНАТ ТЕМИРОВНА

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

14.01.14 — стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Ахмедов Гаджи Джалалутдинович**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Ипполитов Евгений Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Тарасенко Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра хирургической стоматологии, заведующая кафедрой.

Сипкин Александр Михайлович – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФУВ, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (МЗ РФ), адрес: 115682, г. Москва, бульвар Ореховый, д.28.

Защита диссертации состоится « 18 » ноября 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, лекционный зал им. Н.А. Семашко.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ

им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

Актуальность исследования

Дентальные имплантаты используют в качестве опоры для ортопедических конструкций при реставрации зубных рядов при частичной и полной потере зубов (Утюж А.С. с соавт., 2016; Геворкян А.А., Иванов А.С., 2018; Лернер А.Я. с соавт., 2018; Міщенко О. М. с соавт., 2019; Ренверт С., Джованьоли Ж.Л., 2014). С каждым годом доля пациентов, выбирающих данный вид лечения, прогрессивно увеличивается. Например, данные, представленные в шведском реестре качества (von Bültzingslöwen, I., 2019) показали, что процент пациентов с одним или более дентальных имплантатов в регистрируемой популяции, состоящей из более, чем 4 миллионов пациентов, увеличился с 1,7% до 2,8% за последние 5 лет. Хотя существует достаточное количество исследований, свидетельствующих о долгосрочном успехе применения дентальных имплантатов при вторичной потере зубов, однако это не исключает наличие осложнений биологической и технической природы (Ушаков А.Р., Ушаков Р.В. с соавт., 2015; Олесова В.Н. с соавт., 2017; Derks J., Tomasi C., 2015).

Согласно недавно установленным уточнённым определениям заболевания, периимплантит представляет собой патологическое состояние, связанное с микробным налетом, возникающее в тканях, окружающих дентальные имплантаты. Он характеризуется воспалительным процессом слизистой оболочки вокруг имплантата и потерей опорной костной ткани (Походенько-Чудакова И.О. с соавт., 2018; Лиханова М.А., Сиволапов К. А., 2019; Berglundh T. et al., 2018; Schwarz F. et al., 2018). На Всемирном семинаре 2017 года по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантационных тканей (США, г. Чикаго) были представлены дифференциальные характеристики двух осложнений дентальной имплантации - мукозита и периимплантита (Berglundh T., Armitage G. et al., 2018).

Твердые и мягкие ткани вокруг дентальных имплантатов, в отличие от пародонта, образуются в результате процесса заживления ран. Повреждение тканей, возникающее во время процедуры остеотомии при установке дентального имплантата, приводит к спектру разнообразных реакций в костной ткани, включая деградацию ее отдела, непосредственно прилежащего в боковой части к дентальному имплантату. Процессы моделирования и ремоделирования поверхности твердых тканей с дентальными имплантатами занимают несколько недель и приводят к образованию новой кости, контактирующей с ними, т.е. наблюдается явление остеоинтеграции (Панин А.М. с соавт., 2016; Bosshardt D.D. et al., 2011; Terheyden H. et al., 2014; Berglundh T. et al., 2018).

Аналогичным образом, независимо от того, используется ли одноэтапная или двухэтапная техника установки имплантата, заживление слизистой оболочки вокруг дентального имплантата занимает несколько недель и включает в себя образование прикрепленного эпителия и адаптацию соединительной ткани к материалу дентального имплантата в области, находящейся между эпителием и костной тканью (Berglundh T. et al., 2003; 2007; Tomasi C. et al., 2016). Здоровая слизистая оболочка в области имплантата клинически характеризуется отсутствием видимых признаков воспаления, например, отека, покраснения и кровотечения при зондировании (Araujo M.G., Lindhe J., 2018; Berglundh T., Armitage G. et al., 2018). Функция герметизации участков поверхностного эпителия и соединительной ткани в отношении ДИ способствует поддержанию здорового состояния слизистой оболочки. Наддесневая часть тканей вокруг зубов и дентальных имплантатов являются отличным местом для колонизации микроорганизмов, которые прикрепляются к их поверхности и образуют биопленку, в частности, в борозде между прикрепленной десной и слизистой оболочкой вокруг имплантата. Рост биопленки на поверхности дентального имплантата соответствует этапам бактериальной колонизации, изученной для зубов и тканей пародонта (Ипполитов Е.В., 2016; Царёв В.Н., Ипполитов Е.В., 2018; Kilian M. et al., 2016). Сформированная биопленка представляет собой сложную биологическую систему, состоящую из бактерий, полисахаридов и белков и регулирующую бактериальными взаимодействиями, в том числе – суммарным эффектом. Продукты жизнедеятельности бактерий, например, токсины, белковые или липополисахаридные антигены в биопленке могут воздействовать на эпителиальные клетки и мигрирующие нейтрофильные гранулоциты в слизистой оболочке десны или периимплантных тканях. Колонизация биоплёнки ключевыми пародонтопатогенными видами – *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, – является одним из условий неблагоприятного исхода периимплантита (Царёв В.Н., Ипполитов Е.В., Николаева Е.Н., 2017; Царёв В.Н., Ушаков Р.В., Николаева Е.Н., 2019; Kilian M., Chapple I.L.C., Hannig M. et al., 2016).

До тех пор, пока агрессивная микробная биопленка не будет удалена с поверхности дентального имплантата или ортопедической конструкции, микроорганизмы и их продуктами в ее составе будут провоцировать реакцию со стороны иммунной системы хозяина в зоне соединительной ткани слизистой оболочки, находящейся с латеральной стороны по отношению к эпителию зубодесневой борозды и прикрепленного эпителия, окружающего дентальный

имплантат (Николаева Е.Н., Царев В.Н., Панин А.М. с соавт., 2012; Berglundh T., Jepsen S. et. al., 2019)

Степень разработанности темы исследований

Механизмы возникновения и развития осложнений дентальной имплантации связаны с действием различных факторов: биомеханическим, окклюзионным, коррекция которых по мере развития имплантологии и челюстно-лицевого протезирования становится всё более полноценной (Робустова Т.Г., 2003; Ахмедов Г.Д., 2012; Иванов С.Ю. с соавт., 2015; Панин А.М. с соавт., 2016; Янушевич О.О., Ахмедов Г.Д., Панин А.М., Арутюнов С.Д., Царев В.Н., 2019). Известно, что существенное влияние на частоту развития осложнений оказывают негативные системные нарушения, развивающиеся при эндокринной и иммунной патологии, хронических интоксикациях, особенно, при курении. Последнее, по-видимому, связано с тяжестью хронического пародонтита, развитие которого, как известно, активно прогрессирует при курении табака (Sham A.S., Cheung L.K., Jin L.J., Corbet E.F., 2003).

Вместе с тем, очевидно, что процесс развития периимплантационного воспаления, независимо от пускового фактора, поддерживается и прогрессирует за счёт действия определённых микроорганизмов орального микробиоценоза. Одной из пионерских работ в это плане были исследования Hultin M. et. al., (2002), которые показали, что почти в 50 % (45 имплантатов из 98 случаев) краевая потеря костной ткани вокруг имплантата сопровождалась выделением бактерий пародонтопатогенной группы - *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и других, которые обладают известным набором ферментов агрессии и токсинов, инициирующих разрушение тканей пародонта и альвеолярной кости. Именно этот аспект проблемы, связанный с характером микробиоты, как ведущего фактора риска в развитии перимплантита, интенсивно изучается в последние годы (Николаева Е.Н., Чувилкин В.И., Царев В.Н., 2011; Хитаришвили М. В., 2012; Heydenrijk et al., 2002; Hultin M. et al., 2002; Uribe R. et. al., 2004; Jepsen S. et al., 2015; Tonetti M.S. et. al., 2015).

Полученные исследователями факты о роли колонизации микробных биоплёнок представителями агрессивных видов микроорганизмов позволили поставить на международном уровне вопрос о необходимости включения микробиологических и молекулярных методов исследования (ПЦР) в национальные стандарты диагностики периимплантита и мукозита (Heydenrijk K. et al., 2002; Hultin M. et al., 2002; Vilela S.F. et. al., 2012; Jepsen S. et al., 2015; Tonetti M.S. et. al., 2015).

Десневая биоплёнка, формирующаяся при периимплантите, сходна с таковой при хроническом пародонтите и представляет собой смешанную многовидовую биоплёнку (Николаева Е.Н. с соавт., 2012; Ипполитов Е.В., 2016; Царёв, В.Н., Николаева, Е.Н., Ипполитов, Е.В., 2019). Разнообразие видового состава возбудителей является важным фактором, который определяет устойчивость биоплёнки к антибактериальным препаратам, так для разных таксономических групп нередко приходится использовать разные классы антибиотиков. Не менее важным фактором является рост частоты выявления штаммов резистентных к антибиотикам, что связано с селекцией устойчивых штаммов в процессе антибиотикотерапии.

Применение антибактериальных препаратов в свою очередь провоцирует прогрессивное увеличение популяции дрожжевых грибов рода *Candida*. Учитывая, что имплантацию нередко выполняют у пациентов с заболеваниями пародонта, при которых в силу ряда причин увеличивается обсеменённость грибами, вклад последних в развитие периимплантита и мукозита представляет предмет современных исследований и активно обсуждается в литературе (Ушаков А.Р. с соавт., 2015; Ушаков Р.В. с соавт., 2017; Седых П.Н. с соавт., 2018; Tonetti M.S. et al., 2017).

Комплекс мер по борьбе с периимплантитом требует обширных ресурсов в стоматологии и смежных научных областях (клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии), которые позволили бы разобраться в механизмах формирования микробных биоплёнок, взаимодействии различных представителей орального микробиома – бактерий, вирусов и грибов, особенностях цитокинового ответа и других факторов регуляции иммунного ответа на приоритетные патогены. Поэтому разработка мер по профилактике и лечению данного заболевания, включая альтернативные по отношению к традиционной антибактериальной химиотерапии, в частности, фотодинамического воздействия, является первоочередной задачей в повседневной клинической практике с целью снижения к минимуму риска его возникновения.

Цель работы

Экспериментальное, клиническое и лабораторное обоснование рациональной антимикробной терапии с применением фотохимических и химиотерапевтических воздействий на микробную биоплёнку при комплексном лечении воспалительных осложнений дентальной имплантации.

Задачи исследования

1. Оценить особенности клинико-рентгенологической и лабораторной характеристики пациентов, имеющие дифференциально-диагностическое значение при развитии мукозита и периимплантита, на основании анализа взаимосвязи объективных клинических, микробиологических и иммунологических параметров.

2. Показать в эксперименте *in vitro* возможность формирования микробной биоплёнки на поверхности дентальных имплантатов дрожжевыми грибами *Candida* и установить возможность её разрушения с помощью фотодинамического воздействия различных физических характеристик.

3. С учётом результатов выявления представителей оральной микробиоты (бактериальной и грибковой) выявить возможные корреляционные взаимосвязи компонентов микробного консорциума и дифференциально-диагностические различия у пациентов со стабильными дентальными имплантатами, мукозитом и периимплантитом.

4. Уточнить спектр чувствительности к антибактериальным препаратам и выявить генетические маркеры резистентности к антибиотикам в качестве фактора риска при осложнениях дентальной имплантации воспалительного характера.

5. Оценить клинико-лабораторную эффективность фотодинамической терапии как составляющей начального этапа комплексного лечения больных с воспалительными осложнениями дентальной имплантации с учётом интерлейкинового профиля десневой жидкости.

Научная новизна

В работе впервые выявлены и определены взаимосвязи между компонентами микробиома имплантационной зоны: анаэробными, аэробными бактериями и грибами. Уточнен количественный и качественный состав микробиоты десневой биоплёнки вокруг дентальных имплантатов и установлена высокая частота выявления ассоциации с грибами кандиды.

Впервые на основании результатов статистического анализа установлено доминирование в микробиоме дрожжевых грибов рода *Candida* при мукозите по сравнению с периимплантитом, а также установлены взаимосвязи между частотой выявления пародонтопатогенных бактерий и грибов *Candida*.

Сравнительный анализ корреляционных связей по частоте выявления патогенов – нормобиоты, грибов кандиды и пародонтопатогенных бактерий –

позволил установить возможность дифференциальной диагностики периимплантита и мукозита по микробиологическим и иммунологическим параметрам. При мукозите в составе микробиома доминировали дрожжевые грибы, а при периимплантите – анаэробные пародонтопатогенные бактерии.

Получены новые данные по профилю интерлейкинов десневой жидкости при воспалительных осложнениях дентальной имплантации и установлены статистически значимые отклонения в сторону преобладания провоспалительных интерлейкинов Ил1-бета, Ил 6, TNF-альфа при развитии периимплантита и интерлейкина Ил17А – при мукозите.

Экспериментальным путём с использованием автоматизированного культивирования с построением кривых роста грибковых популяций подтверждена эффективность фотодинамического воздействия на представителей микробиоты полости рта, включая различные виды дрожжевых грибов кандиды. Впервые получены сравнительные данные о различной чувствительности представителей видов *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* и редких видов к физико-химическому воздействию, в том числе, с учётом типа фотодиодного источника.

При моделировании биоплёнки грибов кандиды в эксперименте *in vitro* проведена оценка их потенциальной способности к формированию биопленки на титановых имплантатах, описаны фазы формирования матрикса и мантии биоплёнки и впервые доказано деструктивное действие на микотическую биоплёнку фотодинамического воздействия.

При оценке эффективности применения фотодинамической терапии в клинике установлено, что она влияет на профиль интерлейкинов десневой жидкости, снижая уровень провоспалительных цитокинов и, соответственно, проявления воспалительной реакции пародонта.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования усовершенствована методика дифференциальной диагностики мукозита и периимплантита по лабораторным параметрам и обоснованы прогностически значимые параметры отторжения дентальных имплантантов.

С учётом региональных особенностей уточнён спектр чувствительности бактериальных возбудителей к антибактериальным препаратам и дрожжевых грибов к фотодинамическим воздействиям с разными физическими характеристиками.

Оптимизирована тактика комплексного лечения периимплантита и мукозита с использованием фотохимических (фотодинамическая терапия)

технологий, позволяющая улучшить клинические и лабораторные показатели (уровень интерлейкинов десневой жидкости).

Взаимосвязь между частотой выявления грибов *Candida* имеет прогностическое значение в плане выявления иммунодефицитной ситуации, предрасполагающей к развитию воспалительных осложнений дентальной имплантации. При обследовании пациентов, которым планируется проведение дентальной имплантации важно определение дрожжевых грибов *Candida* для назначения профилактического курса соответствующего лечения на этапе подготовки к хирургическому вмешательству.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Формирование полимикробной биоплёнки грибов рода кандиды и пародонтопатогенных бактерий является фактором риска развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации.

2. Оценка молекулярных маркеров пародонтопатогенных бактерий, дрожжевых грибов и цитокинового профиля ротовой жидкости имеет диагностическое значение при развитии воспалительных осложнений дентальной имплантации.

3. Эффективность фотодинамической терапии при лечении периимплантита и мукозита зависит от деструктивного эффекта фотодинамического воздействия на микробную биоплёнку и угнетения роста планктонных форм микроорганизмов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей-стоматологов Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница» г. Махачкала, а также в образовательный процесс (материалы лекций и семинаров) кафедры хирургической стоматологии и кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Личный вклад автора в исследование

Диссертант лично разработала алгоритм диагностического и план экспериментального исследования, сформулировала цели и задачи, провела литературный поиск по заданной проблеме. Самостоятельно провела отбор, наблюдение, обследование и лечение пациентов с воспалительными осложнениями дентальной имплантации: периимплантитом, мукозитом, а также освоила методы взятия и исследования клинического материала для получения микробиологических и иммунологических данных. Диссертант лично провела первичную обработку материала, статистический анализ, а

также интерпретацию полученных результатов с разработкой алгоритма лечения, научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и обсуждены на V Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» 2018 г., г. Москва; на XVI Всероссийском стоматологическом форуме Дентал-Ревю 2019 «Стоматологическое образование. Наука. Практика», февраль 2019 г., г. Москва; Международном научном форуме «Science. Education. Practice», май 2020 г., г. Торонто.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры хирургической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 5 от 15.06.2020 г).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных статей, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов клинико-лабораторных и экспериментальных методов исследования, 4-х глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 53 рисунками, 22 таблицами и изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоящего из 245 источников, в том числе 104 отечественных и 141 зарубежных.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научноотраслевыми программами: 30.04 «Вопросы хирургической стоматологии и обезболивания» и 11.01 «Медицинская микробиология». Регистрационный номер темы НИР — АААА-А17-117091840021-2

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Дизайн и методология исследования. На базе кафедры хирургической стоматологии и клинического центра стоматологии МГМСУ МЗ Российской Федерации и Республиканской клинической больницы г. Махачкала

Республики Дагестан проведено обследование 874 пациента за период с 2016 по 2020 гг., которым ранее было проведено зубное протезирование с опорой искусственных коронок на дентальные имплантаты. В ходе диспансерного наблюдения, в соответствии с поставленными задачами, критериями включения и не включения, одобренными Межвузовским комитетом по этике, в исследование было включено 209 человек, в возрасте от 30 до 50 лет – 115 (55 %) женщин и 94 (45 %) мужчин.

На основании эпидемиологических, клинико-анамнестических и лабораторных данных были сформированы 2 основные и контрольная группы исследования:

В первую группу (72 человека) вошли пациенты, которым по результатам исследования был поставлен диагноз – мукозит (воспалительные изменения окружающих дентальный имплантат мягких тканей без признаков убыли костной ткани).

Вторая группа (61 человек) - пациенты, которым по результатам исследования был поставлен диагноз – периимплантит (воспалительные изменения окружающих дентальный имплантат мягких тканей с признаками убыли костной ткани).

Контрольную группу составили 76 человек со стабильными имплантатами без признаков воспаления окружающих тканей в возрасте от 30 до 50 лет. По результатам исследования пациентов групп сравнения по гендерному признаку значение критерия χ^2 составляло 0.058. Связь между факторным и результативным признаками была статистически не значима, уровень значимости $p > 0.05$, $p = 0.810$.

На этапе формирования клинических групп проводили общее клиническое обследование пациентов по классическому протоколу. Оценку гигиенического и пародонтального статуса проводили, используя индексы ОНІ-S, РМА. Пародонтальным зондом измеряли глубину патологических карманов вокруг дентальных имплантатов. Диагностику ранних проявлений воспалительных изменений периимплантатных тканей проводили по данным основных и дополнительных методов диагностического исследования, уделяя особое внимание поведению околоимплантатных тканей при зондировании (глубины зондирования) и определении наличия/отсутствия кровоточивости, данным прицельной рентгенографии, изменений кортикальной пластины или выраженной резорбции кости. Амортизационную характеристику имплантатов осуществляли с помощью периотестометрии, выполняли проверку окклюзионных соотношений.

На всех этапах клинического наблюдения, в том числе, после проведения лечебных мероприятий (1, 3 и 12 месяцев) проводили рентгенологическое исследование и функциональные аппаратные исследования. Кроме того, в соответствии с основными задачами работы, проводили исследование микробиоты десневой биоплёнки и патологического (периимплантатного) кармана при его наличии, ПЦР и количества десневой жидкости для оценки содержания в ней интерлейкинов с помощью твердофазного ИФА. Концентрацию цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6, и IL-17A в ротовой жидкости определяли методом ИФА с использованием анализатора INFINITE F50 (TECAN, Австрия) и тест-систем, произведенных ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия)

Динамика процесса взаимодействия микроорганизмов с материалами для изготовления имплантатов была изучена с помощью метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Предварительно была сформирована микробная биопленка (Ипполитов Е.В., 2016). Готовые образцы титана, включая контроль стерильности бульона, помещали в шейкер-инкубатор «ES-20» (Biosan, Латвия) при температуре 36,7°C для формирования условий текучих сред и культивировали в течении 14 суток. В процессе эксперимента в нескольких сериях готовили препараты для проведения этапного СЭМ – контроля развития биоплёнки грибов кандиды.

Для экспериментального доказательства эффективности фотодинамической терапии использовали биореактор «Реверс-Спиннер RTS-1» (BioSan, Латвия), который позволял при автоматизированном культивировании пародонтопатогенных бактерий и грибов оценить степень бактериостатического/микростатического воздействия по характеру кривых роста. В экспериментальной части нашей работы были использованы следующие референтные и клинические штаммы грибов рода *Candida*: *C. albicans* ATTC 90028^{mm} любезно предоставленный нам из коллекции НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина (Северо-западный государственный медицинский университет имени Н.П. Павлова) а также: *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, выделенные в исследовании у пациентов с мукозитом/перимплантитом.

Статистический анализ. Для вычислений применяли программу для персонального компьютера «Biostat 12.0». Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Тест χ^2 использовали для демонстрации различий в гендерных параметрах, характеристиках штаммов и их сравнения в тестируемых группах, выявления взаимосвязей между отдельными таксонами

микроорганизмов. Тест Манна-Уитни, критерий Стьюдента t использовали для определения достоверных различий между количественными параметрами в ПЦР и интерлейкинами, а также между самими интерлейкинами десневой жидкости до и после терапии.

Результаты экспериментальных исследований. Для культивирования биоплёнки на поверхность образца стерильного титана размером 0,5x0,5 см наносили 100 мкл взвеси суточной культуры бластоспор референс-штамма *S. albicans* ATTC 90028^{mm} и в условиях движения жидкой фазы в биореакторе осуществляли процесс моделирования биоплёнки в течение 14 суток в нескольких параллельных пробах. В установленные контрольные сроки из каждой пробы готовили препарат для проведения сканирующей электронной микроскопии. Полноценная биоплёнка с признаками полисахаридной мантии формируется на 3-е сутки. Полисахаридная мантия постепенно увеличивается по мере созревания биоплёнки, становится более широкой и плотной, окружая основной массив клеточных элементов, образовавшихся в процессе цитокинеза. Она хорошо просматривается при больших увеличениях микроскопа, как полупрозрачная кайма (**рис. 1**).

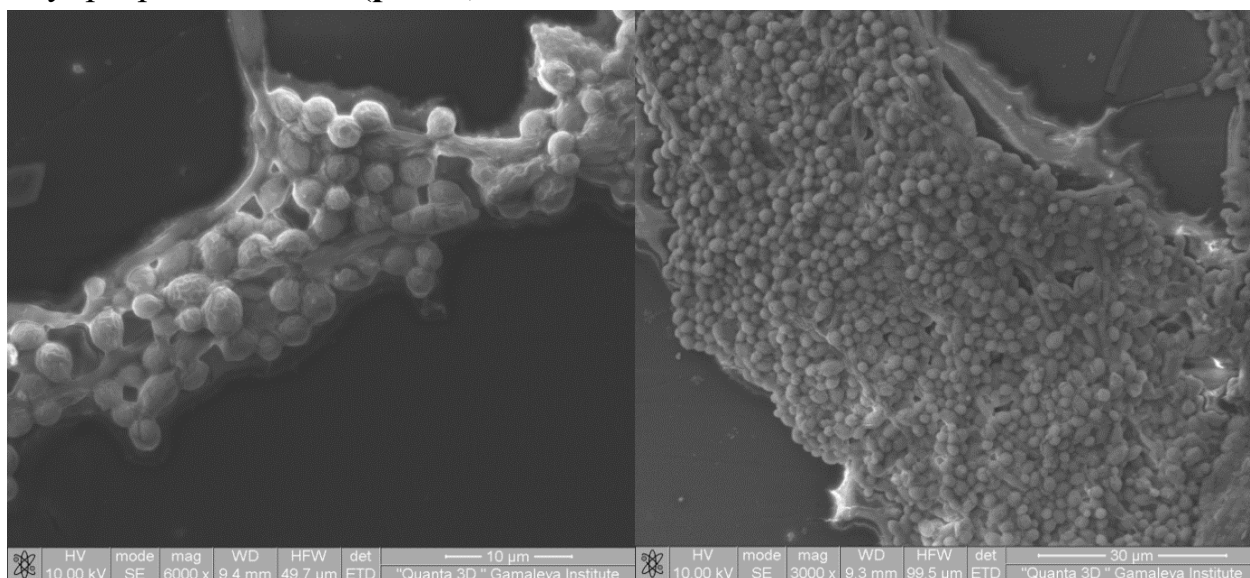


Рис. 1. Внешний вид полисахаридной мантии *S. albicans* при большом увеличении. СЭМ. Увеличение 6000х.

Рис. 2. Внешний вид участка зрелой биоплёнки *S. albicans* с полисахаридной мантией (7-е сутки). СЭМ. Увеличение 3000х.

На 5-7-е сутки культивирования делящиеся клетки гриба (бластоспоры) сплошь заполняют практически всё пространство образца (титана), формируя единый пласт, покрытый мантией биоплёнки (**рис. 2**).

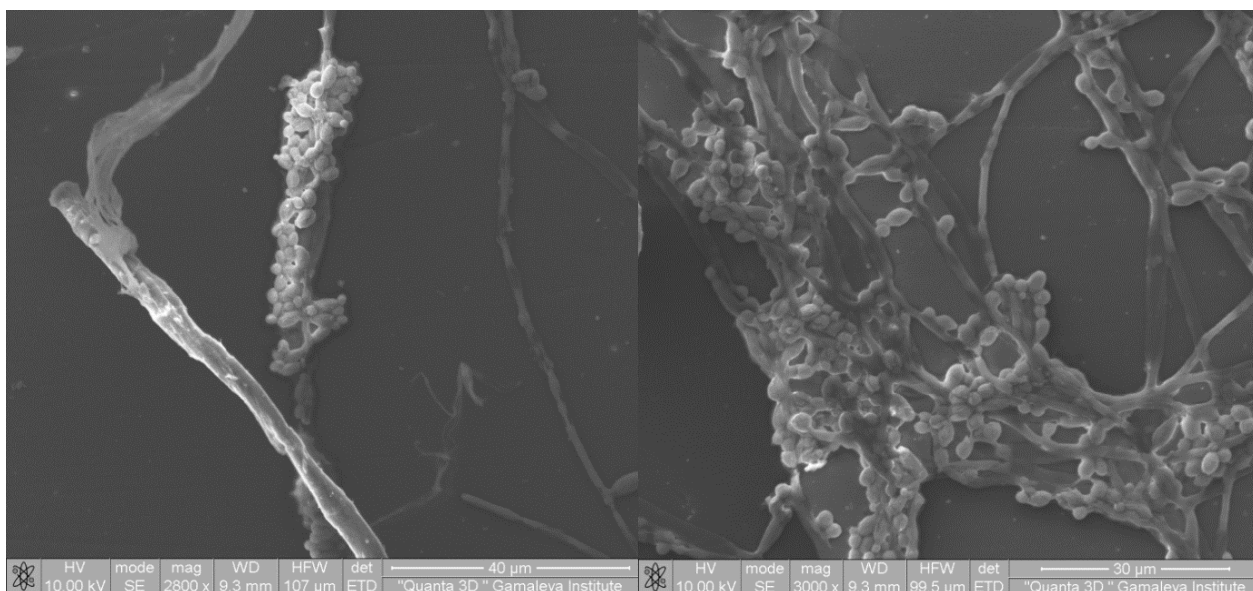


Рис. 3. Внешний вид биоплёнки *C. albicans* после ФДВ на планктонную взвесь клеток, подготовленных для культивирования в биореакторе. Отставание в росте (на 7-е сутки после ФДВ). СЭМ. Увеличение 6000х.

Рис. 4. Внешний вид участка дефектной биоплёнки *C. albicans* с полисахаридной мантией, образовавшейся после ФДВ. Отставание в росте после ФДВ (на 10-е сутки). СЭМ. Увеличение 3000х.

Для оценки ФДВ на рост биоплёнки дрожжевых грибов *C. albicans* на исходную взвесь (планктонную фазу), подготовленную для культивирования в биореакторе производили ФДВ. Далее её помещали в шейкер-культиватор для моделирования биоплёнки в условиях текучих сред и контролировали описанные фазы роста по времени. При этом зафиксировано отставание основных этапов формирования биоплёнки, которые описаны выше. Так, на 7-е сутки отмечался лишь процесс группировки бластоспор с нечётко выраженной мантией. Нити псевдомицелия гриба были нечётко структурированы, частично повреждены (рис. 3). На 10-е сутки (с отставанием в 3-4 суток по сравнению с контролем) всё-таки выявлялась тонкая биоплёнка с мантией, которая имела существенные дефекты в виде прогалин, поэтому, мы назвали её дефектной (рис. 4). Контроль образования биоплёнки проводили в течение 14 суток, но полноценного развития биоплёнки в виде сплошного слоя после ФДВ так и не наблюдали.

Для обоснования эффективности ФДВ проводили также экспериментальное исследование с планктонными формами грибов разных видов при культивировании в биокультиваторе «Реверс-Спиннер RTS-1» (BioSan, Латвия), который позволял сравнить кривые роста микроорганизмов в контроле и при ФДВ диодными аппаратами с разными физическими

характеристиками. Установлено статистически достоверное снижение роста грибов *C. albicans* (рис. 5, 6), *C. tropicalis* в меньшей степени - *C. glabrata*, но не *C. krusei*, которые продемонстрировали устойчивость к ФДВ. Учитывая, что на долю *C. albicans* приходится более 90 % изолятов, результаты нашего исследования позволяют обосновать целесообразность применения ФДТ для профилактики и лечения воспалительных осложнений дентальной имплантации.

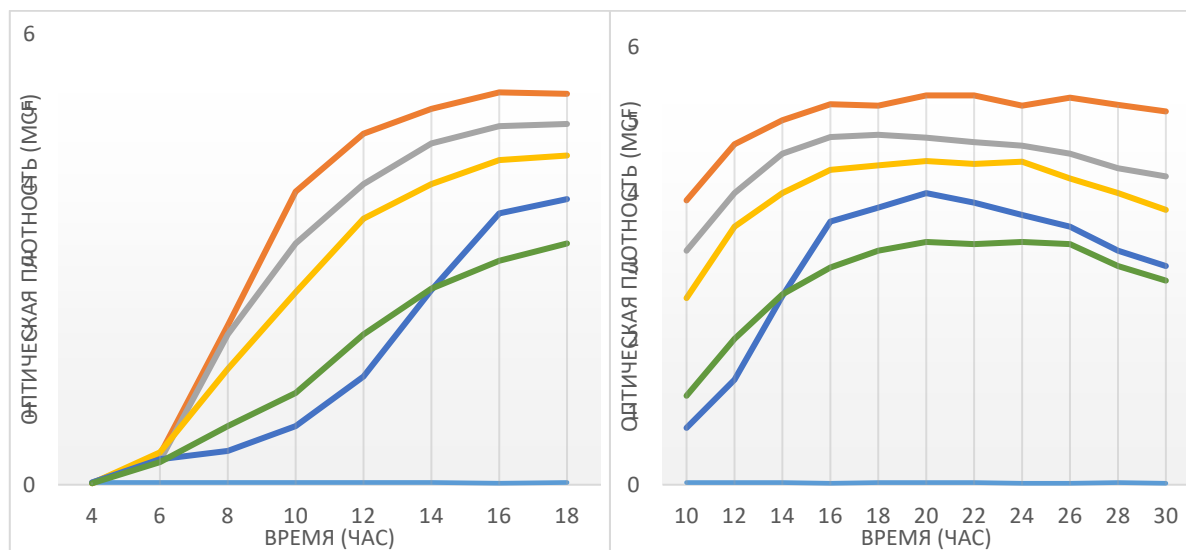


Рис. 5. Автоматическое культивирование *C. albicans*. Лаг-фаза и начало фазы экспоненциального роста

Рис. 6. Автоматическое культивирование *C. albicans*. Стационарная фаза

Обозначения кривых роста: красный – контроль роста культуры, серый – FotoSan 10 мин, жёлтый – Lazurit 10 мин, синий - FotoSan 30 мин, зелёный - Lazurit 10 мин).

Клинические результаты исследования. У 209 пациентов было определено 516, ранее установленных дентальных имплантатов различных фирм и стран производителей (Россия, Израиль, Германия). Все дентальные имплантаты имели цилиндрический винтовой дизайн, без полированной шейки, с поверхностью SLA, размерами в пределах 3,75-5,0мм в ширину и 10-13 мм в длину. В случаях если у пациента были диагностированы явления мукозита/периимплантита в области хотя бы у 1-го имплантата, независимо от общего количества имплантатов, данного пациента включали в исследование. За пределы исследования были выведены (исключены) пациенты, не вошедшие в это число из-за наличия запущенных случаев периимплантита с явными признаками отторжения имплантата (табл. 1).

Таблица 1. Частота неблагоприятных исходов (утраты имплантатов) у пациентов основных групп (перимплантит, мукозит) с учётом варианта лечения (АБТ, ФДТ)

Группа	Вариант лечения	Число пациентов с утраченными имплантатами		
		Количество	Частота, %	Достоверность
Периимплантит (n=61)	ФДТ (n=28)	1	3,3	$\chi^2 = 0,753, p=0,0386,$ при $p>0,05$
	АБТ (n=33)	3	8,2	
Мукозит (n=72)	ФДТ (n=33)	0	0	-
	АБТ (n=39)	0	0	

Исследование выполнено у пациентов с клинически подтверждённым периимплантитом и мукозитом, не требующим удаления при первичном обращении. Следовательно, группы были однородными. При этом было установлено, что вариант консервативного лечения – антибактериальная терапия или фотодинамическая не оказывал достоверного влияния на утрату имплантатов. Показатель $\chi^2 = 0,753, p=0,0386,$ при уровне значимости $p>0,05$.

Проведённый нами мониторинг динамики развития воспаления и состояния микробиоценоза вокруг имплантатов с карманами глубиной более 3 мм и угрозой отторжения показал, что у этих пациентов резко увеличивалось по сравнению с нормальной стрептококковой микрофлорой количество анаэробной - соотношение составляло 1:2,7 соответственно (за счёт представителей родов *Porphyromonas, Prevotella, Tannerella* и других видов 1-2 порядка), что подтвердилось нашими данными по выявлению этих маркерных видов во всех случаях отторжения имплантатов, а сочетание данных пародонтопатогенных бактерий и грибов увеличивало риск (рис. 7).

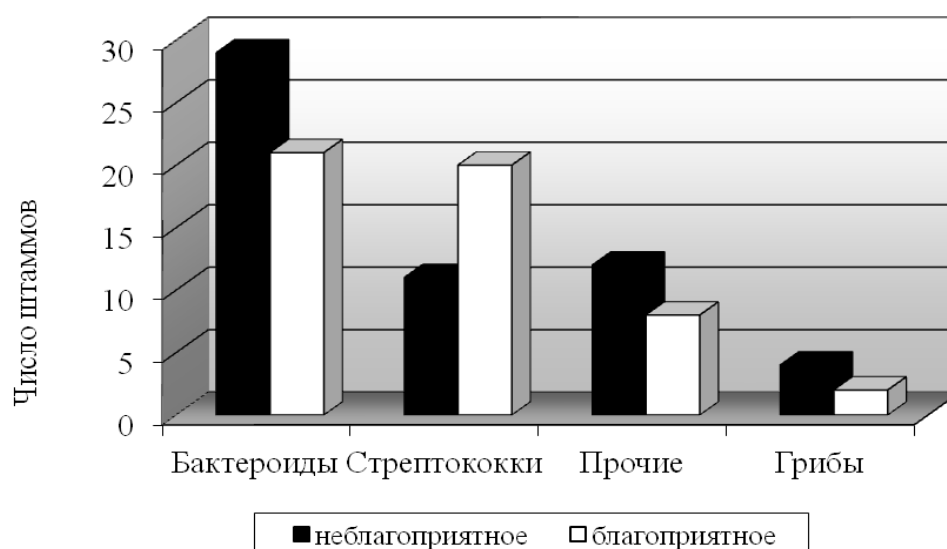


Рисунок 7. Соотношение числа основных консорциумов микробиоты при благоприятном и неблагоприятном течении периимплантита (отторжение)

Возможно, этому способствовало наличие генов резистентности к антибиотикам у ряда штаммов, выделенных при периимплантите и мукозите: *Staphylococcus MRSA / MRSE* (2,9 % и 1,8 % соответственно), *P.gingivalis* (7,4 и 2,9 % соответственно), *Enterococcus spp.* (5,1 % и 9,9 %), *Enterobacter spp.*+ *Klebsiella spp.* (3,4 % и 5,9 % соответственно).

Одной из задач нашего исследования была оценка вклада цитокинов десневой жидкости в развитие воспалительных осложнений дентальной имплантации и реакция цитокинового звена мукозального иммунитета на ФДТ, что ранее не исследовалось. В табл. 2 представлены сравнительные результаты мониторинга цитокинового профиля у пациентов контрольной группы со стабильными имплантатами (n=76) и периимплантитом (n=61).

Таблица 2. Цитокиновый профиль пациентов с периимплантитами в зависимости от варианта лечения, пг/мл

Исходные параметры до начала лечения				
Группы сравнения/ Цитокины	Стабильные имплантаты, n =76 (1)	Периимплантит с ФДТ, n =28 (2)	Периимплантит с а/б, n =33 (3)	t-критерий Стьюдента; достоверность для групп, p <0,05
1	2	3	4	5
TNF - α	0,8 \pm 0,5	2,89 \pm 0,4	2,92 \pm 0,5	t=3,26; P2/1<0,001 t=3,00; P3/1<0,003 t=0,05; P3/2=0,962
IL - 1 β	3,8 \pm 1,5	137,6 \pm 21,3	129 \pm 29,6	t=6,27; P2/1<0,000 t=4,22; P3/1<0,000 t=0,24; P3/2=0,814
IL - 6	3,7 \pm 0,9	8,7 \pm 1,3	7,6 \pm 1,5	t=3,16; P2/1<0,002 t=2,23; P3/1<0,028 t=0,55; P3/2=0,582
IL - 17 A	27,2 \pm 15,3	161,4 \pm 59,7	172,6 \pm 61,8	t=2,18; P2/1<0,032 t=2,28; P3/1<0,024 t=0,13; P3/2=0,897
Параметры через 1 мес. после лечения				
TNF - α	0,8 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	2,3 \pm 0,4	t=0,94; P2/1=0,348 t=3,00; P3/1<0,003 t=2,20; P3/2<0,032
IL - 1 β	3,8 \pm 1,5	55,6 \pm 11,1	112,4 \pm 23,7	t=4,62; P2/1<0,000 t=4,57; P3/1<0,000 t=2,17; P3/2<0,034
IL - 6	3,7 \pm 0,9	3,5 \pm 1,1	7,9 \pm 1,9	t=0,14; P2/1=0,888 t=2,00; P3/1<0,048 t=2,00; P3/2>0,049

1	2	3	4	5
IL - 17 A	27,2 ± 15,3	55,1 ± 13,4	84,9 ± 18,3	t=1,37; P2/1=0,173 t=2,42; P3/1<0,017 t=1,31; P3/2=0,194
Параметры через 3 мес. после лечения				
TNF – α	0,8 ± 0,5	0,6 ± 0,4	1,5 ± 0,7	t=0,31; P2/1=0,755 t=0,81; P3/1=0,418 t=1,12; P3/2=0,269
IL - 1β	3,8 ± 1,5	32,8 ± 12,6	96,2 ± 18,4	t=2,29; P2/1<0,024 t=5,01; P3/1<0,000 t=2,84; P3/2<0,006
IL – 6	3,7 ± 0,9	3,1 ± 0,4	3,4 ± 0,5	t=0,61; P2/1=0,544 t=0,29; P3/1=0,771 t=0,47; P3/2=0,641
IL - 17 A	27,2 ± 15,3	33,2 ± 11,8	42,7 ± 17,1	t=0,31; P2/1=0,757 t=0,68; P3/1=0,501 t=0,46; P3/2=0,649

Последние были разделены на 2 группы: пациенты получавшие сеансы ФДТ (основная группа) и курс антибактериальной химиотерапии (группа сравнения). Динамика изменений прослеживалась трёхкратно: до начала курса лечения, через 1 месяц и 3 месяца после завершения.

Как видно из представленных данных, цитокин TNF – α, известный как сигнальный маркер воспаления, соответствовал норме в контрольной группе со стабильными имплантатами без признаков воспаления (0,8 пкг/мл), но был статистически достоверно повышен (2,89-2,92 пкг/мл) у пациентов с периимплантитом до начала лечения.

Аналогичные результаты получены для других провоспалительных цитокинов - IL - 1β, IL – 6, IL - 17 A. Причём, наиболее выраженный цитокиновый ответ и разброс данных отмечен в нашем исследовании при оценке цитокинов IL - 1β (137-139 пкг/мл) и IL - 17 A (161-172 пкг/мл).

Через 1 месяц выявляли статистически достоверные различия не только по сравнению с контрольной группой пациентов со стабильными имплантатами, но и между группами пациентов с периимплантитом, получавшим разные варианты лечения (ФДТ, антибиотикотерапия). Так, уровень TNF – α снизился в 2,5 раза и соответствовал норме в случае проведения ФДТ, но при антибиотикотерапии оставался достоверно выше, хотя тенденция к снижению наблюдалась (на 25 %). Аналогичная тенденция отмечена для IL – 6, который нормализовался полностью при ФДТ, но оставался повышенным в группе с антибиотикотерапией. Уровень IL - 1β

существенно понижался, но не достигал нормы, причём при ФДТ он снизился в 2 раза больше, чем при антибиотикотерапии. Уровень ИЛ - 17 А дал статистически значимое снижение в при ФДТ, но остался повышенным, а при антибиотикотерапии снижение было недостоверным.

Через 3 месяца после лечения отмечалась полная нормализация уровня TNF – α, для ИЛ – 6 и ИЛ - 17 А в обоих сравниваемых группах, однако ИЛ - 1β при значительном снижении всё-таки оставался повышенным: в 8,6 раза при ФДТ и в 25 раз при антибиотикотерапии.

В табл. 3 представлены сравнительные результаты мониторинга цитокинового профиля у пациентов контрольной группы со стабильными имплантатами (n=76) и мукозитом (n=72). Последние были разделены на 2 группы: пациенты получавшие сеансы ФДТ (основная группа) и курс антибактериальной химиотерапии (группа сравнения). Динамика изменений прослеживалась двукратно: до начала курса лечения и через 1 месяц после завершения, так как у большинства пациентов показатели нормализовались (и средние величины также).

Таблица 3. Цитокиновый профиль пациентов с мукозитами в зависимости от варианта лечения, пг/мл

Исходные параметры до начала лечения				
Группы сравнения/ Цитокины	Стабильные имплантаты n=76 (1)	Мукозит с ФДТ n =33 (2)	Мукозит с а/б n =39 (3)	t-критерий Стьюдента; достоверность для групп, p <0,05
1	2	3	4	5
TNF - α	0,8 ± 0,5	1,18 ± 0,3	1,67 ± 0,4	t=0,65; P2/1=0,516 t=1,36; P3/1=0,177 t=0,98; P3/2=0,331
ИЛ - 1β	3,8 ± 1,5	64,5 ± 5,2	66,7 ± 11,9	t=11,22; P2/1<0,000 t=5,24; P3/1<0,000 t=0,17; P3/2=0,866
ИЛ - 6	3,7 ± 0,9	5,4 ± 0,8	5,7 ± 0,9	t=1,41; P2/1=0,161 t=1,57; P3/1=0,119 t=0,25; P3/2=0,804
ИЛ - 17 А	27,2 ± 15,3	61,1 ± 6,4	62,4 ± 7,6	t=2,04; P2/1<0,043 t=2,06; P3/1<0,042 t=0,13; P3/2=0,896
Параметры через 1 мес. после лечения				
TNF – α	0,8 ± 0,5	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,4	t=0,16; P2/1=0,876 t=0,47; P3/1=0,640 t=0,35; P3/2=0,725

1	2	3	4	5
IL - 1 β	3,8 \pm 1,5	8,1 \pm 2,6	20,3 \pm 4,2	t=1,43; P2/1=0,155 t=3,70; P3/1<0,000 t=2,47; P3/2<0,016
IL - 6	3,7 \pm 0,9	3,91 \pm 1,1	3,8 \pm 1,5	t=0,15; P2/1=0,883 t=0,06; P3/1=0,955 t=0,06; P3/2=0,953
IL - 17 A	27,2 \pm 15,3	22,3 \pm 9,8	34,8 \pm 12,1	t=0,27; P2/1=0,788 t=0,39; P3/1=0,698 t=0,80; P3/2=0,425

Как видно из представленных данных, цитокиновый профиль при мукозите нормализовывался быстрее, чем при периимплантите, и практически достигал нормальных значений уже через 1 месяц после завершения лечения в обоих сравниваемых группах за некоторым исключением. Так, цитокин TNF – α при мукозите у большинства пациентов исходно соответствовал норме, как и в контрольной группе со стабильными имплантатами без признаков воспаления (0,8 пкг/мл) независимо от вида лечения (1,18-1,67 пкг/мл). Аналогичные результаты получены для IL – 6.

Более выраженный цитокиновый ответ и отсутствие полной нормализации параметров отмечен в нашем исследовании при оценке цитокинов IL - 1 β (64,5-66,7 пкг/мл) и IL - 17 A (61-62 пкг/мл).

Через 1 месяц выявляли статистически достоверные различия не только по сравнению с контрольной группой пациентов со стабильными имплантатами, но и между группами пациентов с мукозитом, получавшими разные варианты лечения (ФДТ, антибиотикотерапия). Так, уровень TNF – α полностью нормализовался. Аналогичная тенденция отмечена для IL – 6 и IL - 17 A. Уровень IL - 1 β полностью нормализовался при ФДТ, но оставался статистически достоверно повышенным при антибиотикотерапии, причём значения IL - 1 β в этой группе были в 2,5 раза выше по сравнению с группой ФДТ (23 против 8 пкг/мл).

Следовательно, можно заключить, что цитокиновый профиль десневой жидкости при воспалительных осложнениях дентальной имплантации является важным диагностическим маркером выраженности воспаления, который позволяет подтвердить наличие периимплантита или мукозита. Причём для цитокинов IL - 1 β и IL - 17 A степень повышения отражает тяжесть процесса: при периимплантите их концентрация соответственно в 2 и 2,5 раза выше, чем при мукозите.

Очевидно, что при перимплантите «работают» все рассмотренные нами цитокины, в то время как при мукозите – преимущественно IL - 1 β и IL - 17 A, что имеет важное дифференциально-диагностическое и прогностическое значение. При лечении периимплантита наблюдается более длительное отклонение цитокинов от нормальных значений, чем при мукозите. Возможно, что эффективность ФДТ при мукозите связана с доминированием в качестве приоритетного патогена дрожжевых грибов кандиды, которые показали достаточную чувствительность к ФДВ в экспериментальной части нашей работы.

В дополнение к этому, следует отметить, что при сравнении эффективности разных вариантов лечения нами было установлено, что ФДТ показала более благоприятное воздействие на цитокиновый профиль по сравнению с антибактериальной терапией, что позволяет считать её эффективным и рациональным методом лечения воспалительных осложнений дентальной имплантации.

ВЫВОДЫ

1. С учётом клинико-рентгенологической характеристики пациентов обследуемых групп установлены дифференциально-диагностические критериальные различия мукозита и периимплантита по ряду объективных клинических, микробиологических и иммунологических параметров. Значения показателей функционального состояния имплантатов, динамика индексов гигиены и перимплантационного воспаления коррелируют с результатами рентгенологического и иммунологического исследования в части качественно-количественного соотношения компонентов микробных консорциумов и содержания провоспалительных интерлейкинов TNF - α ($p=0,001-0,003$) и IL 6 ($p=0,002-0,028$) при периимплантите, IL - 1 β и IL - 17A ($p=0,001-0,04$) при мукозите с высокой степенью достоверности.
2. При сравнительной характеристике микробиоты десневой биоплёнки установлено, что при мукозите, в отличие от периимплантита, отмечали более разнообразный состав микробиоты с резким уменьшением доли пародонтопатогенных анаэробов 1 порядка, сохранением стрептококкового компонента, но с увеличением в 3 раза частоты выделения аэробных патогенов – *Acinetobacter spp.*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (10,6 % изолятов против 2,9 % при периимплантите; $\chi^2 = 9,170$; $p= 0,003$, при уровне значимости $p<0,01$) и в 2 раза – дрожжевых грибов *Candida* (11,3 % изолятов против 5,7 % при периимплантите; $\chi^2 = 4,081$ $p= 0,044$, при уровне значимости $p<0,05$), причём при мукозите дрожжевой компонент был более разнообразным

(выделены представители 5 видов кандиды, всего у 43 % пациентов).

3. В качестве фактора риска следует рассматривать факт выявления антибиотикорезистентных штаммов при периимплантите и мукозите: *Staphylococcus MRSA / MRSE* (2,9 % и 1,8 % соответственно), *Porphyrromonas gingivalis* (7,4 и 2,9 % соответственно), *Enterococcus spp.* (5,1 % и 9,9 %), *Enterobacter spp.*+ *Klebsiella spp.* (3,4 % и 5,9 % соответственно), которые при неправильно подобранном лечении без учёта данных антибиотикограммы могут дать прогностически неблагоприятное течение воспалительного процесса в периимплантационных тканях с последующим отторжением имплантата.

4. Для изучения патогенных свойств дрожжевых грибов рода *Candida* и их чувствительности к фунгицидным воздействиям разработаны модели *in vitro* для формирования биоплёнки на образцах титана и автоматизированного культивирования дрожжевых грибов в жидкой фазе. Эффективность ингибирования роста дрожжевых грибов *Candida* зависит от их видовой принадлежности – наиболее чувствительными являются штаммы *C. albicans*, устойчивыми – *C. krusei*, что определяет важность таксономической идентификации грибов, выделенных при воспалительных осложнениях дентальной имплантации. Полученные результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что фотодинамическое воздействие с длиной волны 630 нм с использованием фотосенсибилизатора толуидинового синего снижает колонизацию образцов имплантационных материалов из титана и оказывает выраженный деструктивный эффект на матрицу микотической биоплёнки.

5. При сравнении эффективности разных вариантов лечения установлено, что ФДТ показала более благоприятное воздействие на клиническое течение воспаления, микробом и интерлейкиновый профиль по сравнению с антибактериальной терапией, что позволяют считать её эффективным и рациональным методом лечения воспалительных осложнений дентальной имплантации. Частота удаления имплантантов при фотодинамической и антибактериальной терапии составляет 3,3 и 8,2 % соответственно, то есть выявляется тенденция в пользу ФДТ ($\chi^2 = 0,753$, $p=0,0386$). По данным клинико-лабораторной оценки содержания интерлейкинов установлено, что при периимплантите резко повышается уровень всех провоспалительных цитокинов, включая TNF и IL 6, в то время как при мукозите – преимущественно IL - 1 β и IL - 17 A, что имеет важное дифференциально-диагностическое и прогностическое значение. При лечении периимплантита наблюдается более длительное отклонение цитокинов от нормальных значений, чем при мукозите.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На начальном этапе лечения воспалительных осложнений дентальной имплантации рекомендуется следующая последовательность действий:

1. Снятие и/или чистка ортопедических супраконструкций и проведение ревизии зон возможных нарушений, в частности, супра- и субгингивальную чистку поверхностей с удалением эпителия карманов и грануляционной ткани.

2. Местная аппликация дезинфицирующих средств, в частности, 0,12 % раствором хлоргексидина биглюконата.

3. Дальнейшая тактика лечения определяется выбранным вариантом антимикробного воздействия – химиотерапевтического (антибиотики) или физического (фотодинамического).

Вариант А. Назначение фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора толлония хлорида (препарат наносится на слизистую оболочку вокруг имплантата при мукозите или вводится в патологический карман при периимплантите на 40 секунд, а затем обрабатывается в течение 60 секунд диодным аппаратом красного спектра с частотой излучения 630 нм). Курс лечения включает 3 сеанса с интервалом 2 суток.

Вариант Б. Назначение антибактериальных химиопрепаратов системного действия с учётом чувствительности к антибиотику (амоксициллин/клавуланат натрия в дозе 850 мг/150 мг 2 раза в сутки) в течение 5-7 суток.

В качестве антибиотиков первого выбора для профилактики и лечения возможных осложнений дентальной имплантации рекомендуются бета-лактамазозащищённых пенициллины (амоксициллин /клавуланат натрия), а также фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин) в качестве химиопрепаратов резерва (при аллергии на пенициллины или при выявлении резистентных штаммов).

Разнообразие видового состава возбудителей является важным фактором, который определяет устойчивость биоплёнки к антибактериальным препаратам, так как для разных таксономических групп нередко приходится использовать разные классы антибиотиков.

Высокая частота выявления кандиды при мукозите является основанием для применения противогрибковых воздействий, одним из которых является фотодинамическая терапия или современные препараты группы азоловых

производных в случае выделения устойчивого вида *C. krusei* (итраконазол, флюконазол).

4. Инструктаж проведения гигиены полости рта «на дому» с назначением полосканий: 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата 2 раза в день на протяжении 10 суток.

Основные публикации по теме диссертационной работы:

1. Структура микробных ассоциаций при осложнениях дентальной имплантации и выбор антибиотика с учетом резистентности выделенных штаммов / Плахтий Л.Я., Гатиева Е.И., Царева Т.В., Цховребов А.Ч., **Ильясова С.Т.**, Арутюнян А.А. – **Эндодонтия Today**. – 2019. –Т. 17. –№ 1. – С. 21-25.
2. Обоснование применения фотодинамической терапии в экспериментальных исследованиях *in vitro* со штаммами пародонтопатогенных бактерий и грибов *Candida* / Самусенков В.О., Царев В.Н., Ипполитов Е.В., Подпорин М.С., **Ильясова С.Т.** – **Стоматология для всех**. – 2019. – №2. – С. 34-41
3. Периоперационное и послеоперационное применение фотоактивируемой дезинфекции для профилактики периимплантита при внутрикостной дентальной имплантации / Самусенков В.О., **Ильясова С.Т.**, Ипполитов Е.В., Зекий А.О., Богатов Е.А. – **Институт стоматологии**. – 2019. – № 3(84). – С. 60-61.
4. Клинико-иммунологический мониторинг содержания цитокинов десневой жидкости у пациентов с периимплантитом при фотодинамической терапии / Ипполитов Е.В., **Ильясова С.Т.**, Ахмедов Г.Д., Арутюнян А.А., Царёв В.Н. – **Медицинский алфавит. Стоматология**. – 2020. – № 12 – С. 15-18.
5. Comparative monitoring of gingival fluid cytokines in patients with periimplantitis during with antibacterial and photodynamic therapy / Ippolitov E.V., **Iliasova S.T.**, Arutyunian A.A., Ahmedov G.D., Tsarev V.N. – Science. Education. Practice: materials of the International University Science Forum (Canada, Toronto), Infinity Publishing. – 2020. – P.128-136. DOI 10.34660/INF.2020.37.81.002

Подписано в печать: 16.09.2020
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №2010
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13