

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Зотов Алексей Игоревич**

**ПРОФИЛАКТИКА  
ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ  
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ  
СЛОЖНОЧЕЛЮСТНЫХ ПРОТЕЗОВ И АППАРАТОВ**

3.1.7 – стоматология

**ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Сущенко А.В.

Воронеж – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Особенности применение сложночелюстных протезов и аппаратов в современной стоматологии.....	12
1.2. Токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта при протезировании в современной стоматологии.....	19
1.3. Метилметакриловые полимеры и наноразмерное серебро в стоматологическом протезировании.....	34
1.4. Проблема токсико-аллергических реакций при реализации ортопедического лечения с помощью сложночелюстных протезов и аппаратов.....	47
1.5. ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1.Общая характеристика, организация и дизайн исследования.....	50
2.2.Материалы исследования и стандартизация групп.....	56
2.3.Методы исследования.....	59
2.4.Методология выявления токсико-аллергических реакций слизистой полости рта.....	59
2.5.Модифицированная реакция лейкоцитолита (in vitro-тест персонализированной оценки сенсибилизации к полимерным материалам)	60
2.6.Методы цитологической оценки слизистой оболочки рта.....	63
2.7.Методология расширенной фотостоматоскопии.....	66
2.8.Персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.....	68
2.9.Методы статистического анализа полученных результатов.....	76
ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА СОБСТВЕННЫХ МЕТОДИК В ИССЛЕДОВАНИИ: ОЦЕНКА ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОЛИМЕРНЫМ МАТЕРИАЛАМ И ВЫРАЖЕННОСТИ ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ.....	82
3.1 Модифицированная реакция лейкоцитолита (in vitro-тест оценки гиперчувствительности к полимерным материалам.....	82
3.2 Шкала количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций слизистой протезного ложа.....	88

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	102
4.1 Определение фактической частоты развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.....	102
4.2 Качественно-количественный состав токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.....	104
4.3 Результаты сравнительного анализа макро- и микроскопических проявлений токсико-аллергических реакций со стороны слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера.....	108
4.3.1 Анализ микроскопической картины токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа.....	108
4.3.2 Анализ макроскопической картины токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа.....	108
4.4 Разработка и анализ эффективности персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	138
ВЫВОДЫ.....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
ЛИТЕРАТУРА.....	151

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Дефекты и деформации зубочелюстной сферы, являющиеся последствиями аномалий, травм и стоматологических заболеваний, продолжают сохранять значительный уровень медико-социальной значимости. Это происходит по причине высоких показателей частоты встречаемости среди популяции, а также негативных морфологических, функциональных, психологических и эстетических последствий (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2019; Караков К.Г., 2003, 2004, 2010).

Во многих ситуациях решить подобную проблему надлежащим образом возможно только за счет использования сложночелюстных протезов и аппаратов (Голик В.П. с соавт., 2010). Среди них важнейшее прикладное значение имеют ортопедические конструкции с базисами из полимерных материалов. Из последних по причине физико-механических, эстетических и иммуноаллергических преимуществ по сравнению с большинством других полимеров именно полиметилметакрилаты (ПММА) получили наибольшее признание клиницистов (Каливграджиян Э.С. с соавт., 2014; Поюровская И.Я., 2008). Тем не менее при их использовании в качестве материала базисов протезов проблема токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта остается актуальной (Подопригора А.В., 2006, 2013). Эти состояния ухудшают качество жизни пациентов, вызывают очевидный дискомфорт, имеют риск осложнений и способны нивелировать результаты проводимого лечения (Сущенко А.В., 1997, 2004). Данные реакции имеют уникальное значение, так как не устраняются традиционными мероприятиями предупреждения и лечения стоматитов – с помощью исключения механических дефектов в изготовленном протезе, совершенствования его припасовки и оптимизации мероприятий профессиональной гигиены протеза и полости рта – что создает самостоятельную научно-практическую проблему их профилактики.

Проблема токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов имеет неразрешенные

аспекты в виде отсутствия точных данных о частоте встречаемости, эффективности программ терапевтической коррекции в инициальных стадиях, критериев выбора однозначной замены протеза или возможности временной фармакологической компенсации, преэмптивной диагностики повышенной чувствительности организма конкретного пациента к материалу базиса, а также четкой системы персонализированной профилактики.

Среди потенциальных патогенетически обоснованных решений данной проблемы обращают на себя внимание выбор в качестве материала базисов полимеров с повышенным уровнем биоинертности и биосовместимости, например, уже доказавший свою эффективность в смежных разделах стоматологии ПММА, модифицированный наноразмерным серебром (Подопригора А.В., 2013; Нестеров А.М., 2016), разработка и использование программ превентивного фармакологического воздействия на механизмы сенсibilизации и аллергического воспаления в слизистой полости рта (соответствующих критериям комплексности воздействия, лекарственного синергизма, фактической эффективности, доступности и эргономичности применения). Консолидированное использование указанных подходов способно трансформироваться в перспективное средство на пути решения обозначенной проблемы, однако в клиническом использовании сложночелюстных протезов и аппаратов оно до настоящего времени не получило надлежащего уровня проработки и реализации. Приведенные обстоятельства доказывают актуальность настоящего исследования.

### **Степень научной разработанности проблемы**

Исследования, направленные на изучение проблем использования сложночелюстных протезов и аппаратов, а также токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта достаточно продолжительно проводятся как в России, так и за рубежом.

Однако проблема профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов до настоящего времени практически не решена, что и определило цель и задачи

настоящего диссертационного исследования, тема которого является оригинальной (отчет к заданию на проведение патентно-информационных исследований №2017035 от 30.10.2021).

### **Цель исследования**

Изучить выраженность токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с последующим усовершенствованием системы их профилактики.

### **Задачи исследования**

1. Определить фактическую частоту встречаемости токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

2. Провести анализ качественно-количественного состава токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта.

3. Провести сравнительный анализ макроскопических проявлений при использовании в качестве материала базисов «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера.

4. Разработать персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

5. Дать сравнительную оценку эффективности «традиционного подхода» и разработанного персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций.

### **Научная новизна**

1. Определена частота встречаемости и качественно-количественный состав токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

2. Установлены динамические уровни нейтрофильной, эозинофильной и фибробластической инфильтрации слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера.

3. Установлены динамические уровни площади воспалительных изменений, определено количество пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложа, а также продолжительность периода адаптации при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера.

4. Разработан *in vitro*-тест модифицированной реакции лейкоцитолита для определения гиперчувствительности конкретного пациента к полимерным материалам базисов до этапа изготовления протеза.

5. Разработана шкала количественной оценки степени выраженности токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа.

6. Разработана усовершенствованная методика расширенной фотостоматоскопии.

7. Разработан алгоритм принятия медико-тактических решений (персонализированный комплекс профилактики), направленных на предупреждение токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

8. Получены эмпирические доказательства эффективности разработанного комплекса персонализированной профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

### **Практическая значимость**

Получена возможность определения гиперчувствительности конкретного пациента к полимеру базиса протеза до этапа его изготовления, за счет чего облегчен процесс предварительного выбора базисных полимеров.

Получена возможность количественной оценки степени выраженности токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа.

Улучшено течение периода адаптации к ортопедической конструкции.

Снижено количество случаев необходимости замены базисного полимера в процессе ортопедического пособия.

Принципиально снижено количество случаев развития и степени выраженности токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Во многих случаях при использовании ортопедических конструкций с базисами из «стандартного» метилметакрилового полимера в слизистой полости рта развиваются достоверные признаки макро- и микроскопических проявлений токсико-аллергического характера.

2. «Традиционный подход» к профилактике токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта имеет недостаточный уровень эффективности в виду наличия у него существенных недостатков.

3. Применение вместо «стандартного» метиметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, значительно снижает уровень макро- и микроскопических проявлений токсико-аллергического характера.

4. Разработанный в настоящем исследовании персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта имеет оптимальный на настоящий момент уровень эффективности, устраняя недостатки «традиционного подхода».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности ВАК 3.1.7 – стоматология, а именно – пунктам 2, 3, 4, 5 и 6.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой проведения настоящего исследования послужили обеспечение репрезентативности изучаемых групп, выбор оцениваемых показателей, эмпирическая оценка их значений и последующий статистический анализ с интерпретацией и представлением результатов. В работе использовались прямые методики исследования состояния слизистой полости рта на основе макро- и микроскопических оценок – расширенного фотостоматоскопического, цитологического и иммуноаллергологического методов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерного пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft).

## **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором самостоятельно обоснована актуальность проблемы, проведен обзор и анализ известных информационных источников по тематике диссертационного исследования (отечественной и зарубежной литературы, нормативных документов, электронных ресурсов); сформулированы цель и задачи исследования, определены критерии научной новизны и практической применимости планируемых результатов; разработаны дизайн, программа и методологическая платформа исследования; получены первичные эмпирические данные, произведены статистический анализ, представление и интерпретация результатов, сформулированы научные выводы и практические рекомендации.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в работу стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, АУЗ ВО «Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника», а также используются в учебном процессе на кафедрах терапевтической, ортопедической, пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО

«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ. Оформлено **шесть** актов внедрения (два – в практическую деятельность, **четыре** – в учебный процесс).

### **Степень достоверности исследования**

Достоверность результатов исследования обоснована репрезентативностью выборочных совокупностей объектов исследования, использованием современных высокоточных методов статистического анализа эмпирических данных, ориентацией на точный уровень статистической значимости результатов, соответствием исследования критериям систематичности, релевантности и непредвзятости.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации представлены на следующих мероприятиях:

«International scientific conference «Science, technology and life – 2015» (Karlovy Vary, Moscow, 24 декабря – 25 ноября 2015);

Международной научно-практической конференции «Наука в современном мире» (Киев, 19 марта 2016);

Межрегиональной заочной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора В.Ю. Миликевича «Актуальные вопросы стоматологии» (Волгоград, 29 апреля 2017);

X Международной научно-практической конференции, посвящённой 25-летию ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа» «Стоматология славянских государств» (Белгород, 8-16 октября, 2017);

Международной научно-практической конференции «Теории, школы и концепции устойчивого развития науки в современных условиях» (Пермь, 27 декабря, 2021);

Международной научно-практической конференции «Внедрение результатов инновационных разработок: проблемы и перспективы» (Волгоград, 12 января, 2022);

Национальной (Всероссийской) научно-практической конференции «Совершенствование методологии познания в целях развития науки» (Екатеринбург, 22 января, 2022);

Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления научных исследований. Анализ, управление, перспективы» (Ижевск, 12 января, 2022);

XXVIII Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» (Санкт-Петербург, 24-26 марта, 2022), а также на Государственной итоговой аттестации по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (Воронеж, ВГМУ имени Н.Н. Бурденко, протокол № 11 от 19.06.2018, диплом № 103631 0091884).

Результаты предоставления материалов диссертации в работе научно-практических конференций отмечены 5 сертификатами участника, 4 дипломами I степени.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», двух глав, включающих результаты собственных исследований, заключения, а также библиографического указателя («Литература»).

Работа изложена на 150 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 26 рисунками. Библиографический указатель включает 407 источников, в том числе 343 отечественных и 64 иностранных публикаций.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них пять – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 12 – в центральной, международной, иностранной печати.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Особенности применения сложночелюстных протезов и аппаратов в современной стоматологии

Общеизвестно, что повреждения зубочелюстной сферы в результате врожденных аномалий, травм, операций, отсутствия зубов или наличия онкологических и неонкологических заболеваний имеют высокий уровень медико-социальной значимости (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010; Копейкин В.Н., 2001; Аболмасов Н.Г. с соавт., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2010; Персин Л.С. с соавт., 2020, 2021; Кулаков А.А., Робустова Т.Г., Неробеев Л.И., 2010; Денисов И.Н., Шевченко Ю.Л., 2003; Лисицын Ю.П., 2012; Стародубов В.И., 2013). При этом одним из основных направлений в заместительном лечении и реабилитации в этих ситуациях является применение сложночелюстных протезов и аппаратов, которое входит в понятие «сложночелюстное протезирование».

Сложночелюстное протезирование представляет собой ортопедическое стоматологическое лечение (в условиях стоматологической клиники с применением современных методик и материалов), которое проводят в сложных клинических ситуациях, когда возникают вторичные деформации жевательного аппарата и, как следствие, морфофункциональные нарушения челюстно-лицевой области (ЧЛО). Основными причинами подобных деформаций являются множественная потеря зубов (вследствие кариозных поражений, заболеваний пародонта и других), травмы, операции, опухолевые и иные заболевания костных и мягкотканых структур ЧЛО. Тем не менее основной причиной ситуаций, требующих применения методик сложночелюстного протезирования, остается потеря зубов (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016).

Сложночелюстное протезирование является одним из разделов ортопедической стоматологии, изучающим заместительное лечение повреждений челюстно-лицевой области, которые возникают в результате травм, ранений,

оперативных вмешательств по поводу воспалительных процессов, новообразований (Голик В.П. с соавт., 2010).

Предметом сложночелюстного протезирования служат переломы ЧЛЮ, дефекты челюстей и лица, деформации челюстей, поражения височно-нижнечелюстного сустава, а также врожденные и приобретенные дефекты твердого и мягкого неба и альвеолярного отростка (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

Целью сложночелюстного протезирования является реабилитация пациентов с дефектами зубочелюстной системы. Для достижения этой цели проводятся изучение частоты, этиологии и патогенеза, клиники и диагностики дефектов и деформаций зубочелюстной системы, разрабатываются методы протезирования дефектов лица и челюстей, осуществляется профилактика посттравматических и послеоперационных деформаций лица и челюстей (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

Задачами сложночелюстного протезирования являются (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010) следующие:

- 1) ортопедическое лечение переломов челюстей и их последствий;
- 2) устранение деформаций зубочелюстной системы ортопедическими методами;
- 3) протезирование врожденных и приобретенных дефектов лица и челюстей;
- 4) ортопедические мероприятия при восстановительной хирургии лица и челюстей;
- 5) ортопедическое лечение заболеваний жевательной мускулатуры и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

Морфологические и функциональные изменения при воздействии указанных причин приводят к нарушению целостности зубного ряда, появлению дефектов, перемещению оставшихся зубов, возникает патологическая стираемость, атрофия костной ткани вследствие воздействия жевательной нагрузки. Происходят изменения на уровне пародонта, жевательной мускулатуры и височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС), а также нарушения особенностей движения

нижней челюсти (Морозов А.Н., 2015). Кроме того, возникновение указанных деформаций жевательного аппарата приводит к нарушениям эстетической нормы лица, функции речи. Также отсутствие зубов сказывается на процессе обработки пищи в полости рта, что ведет к дисфункции органов пищеварительной системы (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Аболмасов Н.Г. с соавт., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2010).

Обследование пациентов в ситуациях предстоящего сложночелюстного протезирования включает следующие манипуляции (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Аболмасов Н.Г. с соавт., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2010):

- 1) анализ жалоб;
- 2) расширенный стоматологический осмотр;
- 3) конусно-лучевую компьютерную томографию (позволяет определить индивидуальные параметры челюстей, детализировать повреждение, рассчитать положение челюстей по отношению к основанию черепа, а также создать трехмерную реконструкцию) (Rózyło-Kalinowka I., Katarzyna Rózyło T, 2011);
- 4) электромиографию (позволяет определить тонус жевательной мускулатуры);
- 5) аксиографию (позволяет записать траектории движения височно-нижнечелюстного сустава);
- б) изготовление диагностических моделей с фиксацией в артикуляторе.

Сложное челюстное лечение пациентов с патологической стираемостью и смещением зубов, глубоким прикусом должно не только обеспечить правильное взаимоотношение зубных рядов, восстановление положения челюстей и ВНЧС, способствовать устранению перегрузки сохранившихся естественных зубов, но и ликвидировать функциональные и эстетические нарушения, сохранить общее соматическое и психоэмоциональное здоровье пациента (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Аболмасов Н.Г. с соавт., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2010).

Наиболее часто используемыми методиками сложночелюстного протезирования являются (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016):

1) сложное пластиночное протезирование: применяются, например, в случае почти полного отсутствия зубов на верхней или нижней челюсти;

2) сложное бюгельное протезирование с использованием съемных бюгельных протезов; в отличие от пластиночных они имеют в своем составе дугу, что позволяет более физиологично распределить жевательное давление по челюсти; являются легкими, прочными и удобными ортопедическими конструкциями; пациенты достаточно быстро привыкают к подобным аппаратам и не испытывают дискомфорта во время ношения;

3) протезирование на дентальных имплантатах, которое в сложных случаях получило широкое распространение в последние годы; показаниями к нему являются концевые дефекты, включённые дефекты, недостаточное количество опорных зубов для использования съемного протеза, полное отсутствие зубов, непереносимость съемных конструкций.

В действительности полный перечень сложночелюстных протезов и аппаратов намного сложнее. На основании данных, приведенных в наиболее авторитетных источниках (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010; Копейкин В.Н., 2001; Аболмасов Н.Г. с соавт., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2010; Персин Л.С. с соавт., 2020, 2021; Кулаков А.А., Робустова Т.Г., Неробеев Л.И., 2010), его можно представить приблизительно в виде следующей классификации:

- по функции: иммобилизирующие (фиксирующие); репонирующие (исправляющие); корригирующие (направляющие); формирующие; резекционные (замещающие); комбинированные; протезы при дефектах челюстей и лица.

- по месту фиксации: внутриротовые и внеротовые; одночелюстные, двухчелюстные и межчелюстные; верхнечелюстные и нижнечелюстные.

- по лечебному назначению: основные (имеющие самостоятельное лечебное значение: фиксирующие, исправляющие и т.д.); вспомогательные (служащие для успешного выполнения кожно-пластических или костно-пластических операций).

- по конструкции: стандартные; индивидуальные (простые и сложные).

- по способу изготовления: лабораторного изготовления; внелабораторного изготовления.

- по материалам: пластмассовые; металлические; комбинированные.

Иммобилизирующие аппараты применяют при лечении тяжелых переломов челюстей, недостаточном количестве или отсутствии зубов на отломках (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

К ним относятся: шины из проволоки (Тигерштедта, Васильева, Степанова); шины на кольцах, коронках (с крючками для вытяжения отломков); шины-каппы: 1) металлические – литые, штампованные, паяные; 2) пластмассовые; 3) съемные шины Порта, Лимберга, Вебера, Ванкевич и другие.

Репонирующие аппараты способствуют восстановлению нормальных соотношений костных отломков, а также применяются при застарелых переломах с тугоподвижными отломками челюстей (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010). К ним относятся репонирующие аппараты из проволоки с эластическими межчелюстными тягами и другие; аппараты с внутри- и внеротовыми рычагами (Курляндского, Оксмана); репонирующие аппараты с винтом и отталкивающей площадкой (Курляндского, Грозовского); репонирующие аппараты с пелотом на беззубый отломок (Курляндского и другие); репонирующие аппараты для беззубых челюстей (шины Гунинга-Порта).

Фиксирующие аппараты способствуют удержанию отломков челюсти в определенном положении (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010). Они подразделяются следующим образом: внеротовые: 1) стандартная подбородочная праща с головной шапкой; 2) стандартная шина по Збаржу и другие; внутриротовые: 1) назубные (а) проволочные алюминиевые шины (Тигерштедта, Васильева и другие); б) паяные шины на кольцах, коронках;

в) пластмассовые шины) г) фиксирующие назубные аппараты; д) зубнадесневые шины (Вебера и другие); е) надесневые шины (Порта, Лимберга); ж) комбинированные.

Направляющие (корректирующие) аппараты обеспечивают костному отломку челюсти определенное направление с помощью наклонной плоскости, пелота, скользящего шарнира и др. (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010) В этом случае выполняют следующее:

1. для проволочных алюминиевых шин направляющие плоскости выгибают одновременно с шиной из того же куска проволоки в виде ряда петель;

2. к штампованным коронкам и каппам наклонные плоскости изготавливают из плотной металлической пластинки и припаивают их;

3. для литых шин плоскости моделируют из воска и отливают вместе с шиной;

4. на шинах из пластмассы направляющую плоскость можно смоделировать одновременно с шиной как единое целое;

5. при недостаточном количестве или отсутствии зубов на нижней челюсти применяют шины по Ванкевич.

Формирующие аппараты являются опорой пластического материала (кожа, слизистая оболочка), создают ложе для протеза в послеоперационном периоде и препятствуют образованию рубцовых изменений мягких тканей и их последствий (смещение фрагментов за счет стягивающих сил, деформаций протезного ложа и другое).

По конструкции аппараты могут быть самыми разнообразными в зависимости от области повреждения и ее анатомо-физиологических особенностей. В конструкции формирующего аппарата выделяют формирующую часть и фиксирующие приспособления (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

Резекционные (замещающие) аппараты собственно замещают дефекты зубного ряда, образовавшиеся после удаления зубов, заполняют дефекты челюстей, частей лица, возникшие после травм или операций. Цель этих аппаратов –

восстановить функцию органа, а иногда удерживать отломки челюсти от смещения или мягкие ткани лица от западения. К замещающим аппаратам также относят ортопедические приспособления, применяемые при дефектах нёба: защитные пластинки, obturatory и другие (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

Комбинированные аппараты имеют несколько назначений и выполняют различные функции, например, закрепление отломков челюсти и формирование протезного ложа или замещение дефекта челюстной кости и одновременно формирование кожного лоскута. Типичным представителем этой группы служит каппово-штанговый аппарат комбинированного последовательного действия по Оксману при переломах нижней челюсти с дефектом кости и наличием достаточного числа устойчивых зубов на отломках (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

Протезы, используемые в сложночелюстном лечении (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010; Копейкин В.Н., 2001; Аболмасов Н.Г. с соавт., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2010; Персин Л.С. с соавт., 2020, 2021; Кулаков А.А., Робустова Т.Г., Неробеев Л.И., 2010) делятся следующим образом: зубоальвеолярные; челюстные; лицевые; комбинированные; пострезекционные.

Различают непосредственное, ближайшее и отдаленное протезирование. В связи с этим протезы подразделяют на операционные и постоперационные протезы, при дефектах лица и челюстей изготавливаются в случае противопоказаний к оперативным вмешательствам или же в случае упорного нежелания больных проводить пластические операции. Если дефект захватывает ряд органов одновременно (нос, щеки, губы, глаза), лицевой протез изготавливают таким образом, чтобы восстановить все утраченные ткани. Протезы лица можно фиксировать с помощью очковой оправы, зубного протеза, стальной пружины, имплантатов и других приспособлений (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

После восстановительных операций на челюстях в зависимости от условий возможно применение различных несъемных и съемных конструкций зубных протезов (бюгельных, пластиночных протезов с литыми металлическими и пластмассовыми базисами) с различными видами фиксирующих элементов. По показаниям изготавливают различные шинирующие конструкции (Лебедеенко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Голик В.П. с соавт., 2010).

Следует заключить, что использование сложночелюстных протезов и аппаратов имеет принципиальное значение на уровне современной стоматологии, причем индустрия определения показаний к их использованию, выбора и изготовления ортопедической конструкции для конкретной клинической ситуации, достигла высокого уровня.

Тем не менее необходимо обратить внимание на то, что данное направление включает нерешенную до настоящего времени проблему. Она определена тем, что многие из этих устройств в качестве необходимых конструктивных особенностей имеют базисы из полимерных материалов. Применение последних в определенном проценте случаев сопровождается токсико-аллергическими реакциями со стороны слизистой полости рта. Рассмотрению современных представлений об этих состояниях посвящено содержание последующего параграфа.

## **1.2. Токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта в современной стоматологии**

Под токсико-аллергическими реакциями в широком смысле слова понимают патологические состояния организма, развивающиеся в ответ на экзо- и эндогенные влияния, опосредованные через действие химических соединений токсического или алергизирующего действия (Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014; Лужников Е.А., 2014; Попов П.А., 2006; Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В., 2014).

Под токсическим действием понимают способность химических соединений вызывать повреждение биологических систем (Лужников Е.А., 2014; Попов П.А., 2006).

Под аллергией понимают состояние повышенной специфической чувствительности организма к различным химическим соединениям или физическим факторам, связанное с изменением его реактивности. Термин был предложен Pirquet С. и Schick в 1906 году для объяснения наблюдаемых ими явлений сывороточной болезни у детей при инфекционных заболеваниях (Петровский Б.В. с соавт., 1974; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014; Горячкина Л.А. с соавт., 1974; Руденко Л.А., Макачук М.А., 2003; Зиганшина Л.Е. с соавт., 2004; Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В., 2015; Сафина А.И., 2015; Троянова Н.И., 2015; Зюзенков М.В., Яковлева Е.В., 2019).

Известно, что данные явления могут иметь как местный (локализованный), так и общий (системный или генерализованный) характер. Под местной аллергией подразумеваются патологические состояния аллергического генеза, локализованные в пределах тканевых структур конкретной топографо-анатомической области (например, – слизистой полости рта) (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014).

Под местным токсическим действием подразумевается повреждающее влияние химических соединений на биологические структуры в пределах макро- или микроанатомической области без инициации системных ответных реакций организма (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Лужников Е.А., 2014).

При взаимодействии материала базиса протеза со слизистой протезного ложа токсические и аллергические компоненты патологического состояния способны образовывать единый патогенетический комплекс токсико-аллергических реакций (Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014; Лужников Е.А., 2014; Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В., 2014).

Материал базисов протезов в ряде ситуаций способен оказывать токсико-аллергическое воздействие не только на слизистую протезного ложа, но и всей полости рта (Максименко П.Т., Коздоба А.А., 1977; Гаврилов Е.И., 1979; Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В., 2014; Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016).

За счет воздействий на слизистую в клетках инициируется синтез и высвобождений провоспалительных медиаторов, «запускающих» комплекс каскадных биохимических реакций, в результате которых в избыточном количестве образуются различные химические соединения, обладающие свойствами прямых мембранотоксинов и мембраномодифицирующих факторов (Артюхов В.Г., Наквасина М.А., 2000; Попов П.А., 2006). Они оказывают медленное прямое и опосредованное цитопатическое действие умеренной интенсивности и сопровождающееся комплексом воспалительно-атрофических изменений (Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В., 2014).

В данном случае применительно к ортопедической стоматологии в составе класса местноаллергических реакций выделяется понятие «контактная аллергия», то есть развитие местноаллергических явлений в области кожи или (в данном случае) слизистой, ограниченной площадью контактного взаимодействия с чужеродной поверхностью (Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014).

В ортопедической стоматологии в целом и при сложночелюстном протезировании в частности местная контактная аллергия в большинстве случаев локализуется в пределах слизистой протезного ложа. В качестве нозологической формы это явление получило название «протетический стоматит» (Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019; Усова Н.Ф. с соавт., 2012; Бывальцева С.Ю. с соавт., 2019).

Исторически термин «протезные стоматиты» точно отражает основное содержание реакции слизистой оболочки протезного ложа на ее причину – зубной протез (Е. И. Гаврилов, 1973, 1979, 1995). Характер морфологических изменений, возникающих под воздействием стоматологических конструкций, зависит, с одной стороны, от интенсивности раздражения, а с другой – от реактивных свойств слизистой (Максименко П.Т., Коздоба А.А., 1977; Гаврилов Е.И., 1979; Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В., 2014; Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019; Персин Л.С. с соавт., 2020).

При развитии протезного стоматита слизистая оболочка под базисом гиперемиируется, становится отечной, болезненной. Воспаление слизистой под базисом может быть очаговым или разлитым. Одни очаги имеют признаки

катарального воспаления, а в других на фоне отека эпителия наблюдаются эрозии, гиперпластические разрастания в виде мелких ворсинчатых грибовидных полипов. На воспаленной слизистой оболочке возможны точечные кровоизлияния. Разлитое воспаление характеризуется аналогичными признаками, но занимает все пространство протезного ложа, точно совпадая с его границами. Слизистая выглядит вишнево-красной, разрыхленной, отечной. В дистальной трети твердого неба очаги воспаления могут становиться шероховатыми вследствие разрыхления эпителия (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019; Персин Л.С. с соавт., 2020).

При постоянном контакте базисов со слизистой могут нарушаться следующие параметры: 1) самоочищение, 2) терморегуляция, 3) микроциркуляция (Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019).

Побочное влияние базиса конструкции на ткани протезного ложа выражается в характере передачи жевательного давления, являющегося неадекватным раздражителем для слизистой оболочки, в нарушении самоочищения, терморегуляции, речи, восприятия вкуса. К побочному действию следует также отнести «парниковый эффект» и вакуум (Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016; Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019; Персин Л.С. с соавт., 2020).

Действие базисов стоматологических устройств на ткани протезного ложа (то есть фактические причины протетического стоматита) по Е.И. Гаврилову (1973, 1979, 1995) классифицируется следующим образом: побочное; механотравматическое; аллергическое; токсическое.

Формирование аллергической настроенности слизистой полости рта к материалу базиса протеза, как и любая другая форма аллергии, происходит за счет ведущего иммунопатофизиологического механизма – сенсibilизации (лат. *sensibilis* – «чувствительный») – иммунологически опосредованного повышения чувствительности структур организма к экзо- или эндогенным антигенам (Петровский Б.В. с соавт., 1974; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014; Ягофаров Ф.Ф. с соавт., 2015; Старовойтова Т.П. с соавт., 2017).

Всегда повышенная чувствительность слизистой к материалу базиса протеза специфична, то есть она повышается только к тому аллергену, с которым уже ранее был и который вызвал состояние сенсибилизации. «Средние» сроки развития сенсибилизации составляют около 2 недель, что вполне сопоставимо с длительностью периода адаптации к протезу после его установки (Петровский Б.В. с соавт., 1984; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2014; Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016).

Комплекс патофизиологических реакций при контактном взаимодействии материала базиса протеза со слизистой протезного ложа представляет собой инициацию состояния гиперчувствительности – то есть излишней иммунологической реакции на его присутствие. В спектре состояний гиперчувствительности выделяют две основные группы (Адо А.Д., Петров Р.В., Серов В.В. в цит.: Петровский Б.В. с соавт., 1974; Дранник Г.Н., 1999; Гребенюк О.А., 2002; Руденко М.Л., Макарук М.А., 2003; Васильева Е.И., 2005; Васнева Ж.П., Фуфыгина Е.Б., 2009; Геварзиева В.Б., Гуцин П.И., 2011; Геварзиева В.Б., Сверановская В.В., Канищева А.Ю., 2013; Баранов А.А., 2015; Оноприенко Н.Н., Аронова Н.В., Павлович Н.В., 2016; Исканова А.Г., Бондарь О.В., Балакин К.В., 2016; Сидорович О.И., Лусс Л.В., 2016; Лысогора В.А., Пухлик Б.М., 2017; Дуденко Е.В., Садыкова С., 2018; Мазурина С.А., Геварзиева В.Б., Сверановская В.В., 2020):

1) первая группа включает реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ, В-зависимые реакции) протекают с участием образовавшихся в ответ на антигенную нагрузку антител в циркулирующих гуморальных средах; повторное попадание антигена приводит к его быстрому взаимодействию с циркулирующими антителами и образованию комплексов «антиген-антитело». По характеру взаимодействия антител и аллергена выделяют 3 типа реакций ГНТ:

тип 1: реактивный – повторно поступивший антиген встречается с антителом (IgE), фиксированным на тканевых базофилах; в результате дегрануляции высвобождаются и поступают в кровь гистамин, гиалуроновая кислота, каллекреин, и ряд других биологически активных соединений; комплемент в реакциях этого типа участия не принимает; клиническими

вариантами являются анафилактический шок, бронхообструктивный синдром, сенная лихорадка, уртикарная сыпь, отек Квинке;

тип 2: цитотоксический – антиген сорбирован на поверхности клетки или представляет собой какую-либо ее структуру, а антитело циркулирует в крови; образующийся комплекс «антиген-антитело» в присутствии комплемента обладает прямым цитотоксическим эффектом; помимо этого, к цитолизу причастны активированные иммуноциты-киллеры, фагоциты;

тип 3: реакции по типу феномена Артюса – основным патогенетическим механизмом служит образование комплекса «антиген-антитело (IgG)-система комплемента»; сформировавшийся комплекс должен быть крупным, иначе он не выпадает в осадок; важное значение имеет тромбоцитарный серотонин, повышающий проницаемость сосудистой стенки, способствующий микропреципитации иммунных комплексов, отложению их в стенки сосудов и других структурах; при этом в крови всегда есть небольшое количество IgE, фиксированного на базофилах и тучных клетках; иммунные комплексы привлекают к себе нейтрофилы; фагоцитируя их, они выделяют лизосомальные ферменты, которые, в свою очередь, определяют хемотаксис макрофагов; под влиянием освобождаемых фагоцитирующими клетками гидролитических ферментов начинаются повреждения сосудистой стенки, разрыхление эндотелия, тромбообразование, кровоизлияния, резкие нарушения микроциркуляции с очагами некротизации, развивается воспаление; проявлением реакций этого типа может служить сывороточная болезнь;

2) вторая группа включает реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ, Т-зависимые реакции), которые обусловлены взаимодействием сенсibilизированных Т-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности специфические рецепторы, с антигеном, представленным на макрофаге, что вызывает их пролиферацию и выделение лимфокинов, оказывающих (цитотоксическое, воспалительное и др.) действие на клетки тканей; реализуются в пределах 24-48 часов после повторного контакта с аллергеном; характеризуются отсутствием в крови циркулирующих антител; характеризуются цитотоксическим

или литическим действием антигена на сенсibilизированные лейкоциты; как правило, лежат в основе местной контактной аллергии (типичным проявлением замедленной аллергии является контактный дерматит); входят в предмет настоящего исследования.

Экспрессия гиперчувствительности немедленного типа включает три типовые последовательные патофизиологические стадии (Адо А.Д., Петров Р.В., Серов В.В. в цит.: Петровский Б.В. с соавт., 1974; Руденко М.Л., Макарук М.А., 2003):

1. иммунологическая стадия: с чужеродными антигенами взаимодействуют Т-лимфоциты; антигенами могут быть различного рода паразиты, бактерии, грибы, чужеродные белки (вакцины), лекарственные препараты, конъюгированные антигены (гаптены, соединяющиеся в организме с белками); первичный контакт аллергена с Т-лимфоцитом сопровождается его сенсibilизацией; повторное попадание того же аллергена приводит к взаимодействию специфических рецепторов, расположенных на поверхности сенсibilизированной Т-клетки с чужеродными белками; таким рецептором является встроенный в мембрану Т-лимфоцита IgM; специфическое узнавание антигена активирует эти клетки и они начинают синтезировать антигенспецифические и неспецифические лимфокины и иные факторы;

2. патохимическая стадия: стимулированные Т-лимфоциты синтезируют большое количество лимфокинов – медиаторов гиперчувствительности; они, в свою очередь, вовлекают в ответную реакцию на чужеродный антиген клетки других типов, таких как моноциты / макрофаги и нейтрофилы; наиболее важное значение в развитии патохимической стадии имеют следующие медиаторы – это: 1) фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов – отвечает за наличие в воспалительном инфильтрате моноцитов / макрофагов, ему отводят наиболее важную роль в формировании ответной фагоцитарной реакции, 2) факторы, влияющие на хемотаксис макрофагов, их адгезию и резистентность, 3) медиаторы, оказывающие влияние на активность лимфоцитов, такие, как фактор переноса, способствующий созреванию Т-клеток в организме реципиента после введения ему

сенсibilизированных клеток, 4) фактор, вызывающий бласттрансформацию и пролиферацию, 4) фактор супрессии, тормозящий иммунный ответ на антиген, 5) фактор хемотаксиса для гранулоцитов, стимулирующий их эмиграцию, 6) фактор ингибиции, действующий противоположным образом; 7) интерферон, защищающий клетку от внедрения вирусов; 8) кожно-реактивный фактор, под влиянием которого повышается проницаемость сосудов кожи, появляются отечность, покраснение, уплотнение ткани в месте внедрения антигена; влияние медиаторов аллергии ограничивается противодействующими системами, защищающими клетки-мишени; наиболее изучена роль таких медиаторов, как гистамин, эйкозаноиды, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, комплемент, кинины, лимфокины, интерлейкины и фактор активации тромбоцитов (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998);

3. патофизиологическая стадия: биологически активные вещества, выделенные поврежденными или стимулированными клетками, определяют дальнейшее развитие гиперчувствительности замедленного типа; местные тканевые изменения могут быть выявлены уже спустя 2-3 ч после воздействия разрешающей дозы антигена; они проявляются начальным развитием гранулоцитарной реакции на раздражение, затем сюда мигрируют лимфоциты, моноциты и макрофаги, скапливающиеся вокруг сосудов; наряду с миграцией имеет место пролиферация клеток в очаге аллергических событий; однако наиболее выраженные изменения наблюдают спустя 24-48 ч (см. выше); эти изменения характеризуются гиперергическим воспалением с ярко выраженными признаками; замедленные реакции индуцируются в основном тимус-зависимыми; реакция на антиген при этом типе аллергии может формироваться в любом органе, ткани; она не связана с участием системы комплемента; генетический контроль реакции осуществляется либо на уровне отдельных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, либо на уровне межклеточных взаимоотношений.

Также существует поздняя гиперсенсibilизация, обусловленная комплемент-зависимыми клетками. Это тип реакций с преобладанием клеточного иммунитета без взаимодействия антигена с антителом. К этой реакции приводят

антигены различной природы: микроорганизмы, не устраненные путем фагоцитоза, гельминты, химические соединения со свойствами гаптенов, трансплантационные антигены, оксид кремния, асбест, соединения бериллия и др. В месте поступления антигена происходит иммунный ответ за счет Т-лимфоцитов, макрофагов и эпителиоидных клеток, после этого накапливаются лимфоциты и макрофаги. После взаимодействия с антигеном происходит их активация, то есть переход в метаболически более активную форму. Далее организм защищается от чужеродных агентов с помощью пролиферативной реакции (размножение фибробластов и повышенное образование соединительнотканых структур), это направлено на возможное достижение изоляции чужеродного агента (Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., 1994).

Ввиду значительной продолжительности контакта поверхностей полимерного базиса и слизистой протезного ложа течение реакций, реализующихся по указанным выше механизмам, приобретает хронический характер (Гаврилов Е.И., 1973, 1979, 1995; Лебедеико И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016).

Контактный дерматит или мукозит вызывают разнообразные низкомолекулярные вещества растительного происхождения, промышленные химикаты, лакокрасочная продукция, синтетические смолы, моющие, косметические и лекарственные средства и др. Для получения контактного дерматита в эксперименте наиболее часто применяют аппликационную сенсibilизацию животных 2,4-динитрохлорбензолом или 2,4-динитрофторбензолом (Петровский Б.В. с соавт., 1974).

При развитии контактного дерматита или мукозита общей способностью участвующих аллергенов является их способность соединяться с белком. Такое соединение происходит, вероятно, через ковалентную связь со свободными амино- и сульфгидрильными группами молекулы полипептида (Петровский Б.В. с соавт., 1974).

Индукцированный токсико-аллергическими причинами каскад медиаторных реакций, во многом совпадающий с таковым при неспецифических

воспалительных процессах, образует комплексное патологическое состояние, которое получило название «аллергическое воспаление» (Висмонт Ф.И., 2006; Серебренникова С.Е., Семинский И.Ж., 2014; Медуницына Е.Н., 2015). В его формировании одно из ведущих значений имеет феномен накопления клеток в очаге реакции. Большинство токсико-аллергических реакций продолжительностью более нескольких часов характеризуется накоплением клеток в зоне этих патогенетических событий (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998). Накопление клеток может происходить в любом месте по разным причинам, протетический стоматит является ярким частным примером.

Накопление клеток в очаге токсико-аллергического воспаления (например, в слизистой протезного ложа) основано на индуцировании определенного соотношения процессов локомоции (то есть перемещения живых структур в пространстве, обусловленное их активными действиями) и иммобилизации (то есть обеспечения неподвижности) по отношению к лейкоцитам. Исходно биологической основой миграции лейкоцитов является локомоция, вызванная лигандами. В совокупности эти процессы реализуют механизмы поступления и аккумуляции клеток в очаге (Гранит Р., 1997; Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

Лейкоциты реагируют на множество несущих опасность стимулов, поэтому для нормального осуществления своих функций защиты или очищения организма от поврежденных тканей они должны обладать большой функциональной гибкостью и способностью к распознаванию целого ряда хемотаксических факторов и частиц, подлежащих фагоцитозу. Часть распознавания осуществляется с помощью специфических рецепторов к хемотаксическим факторам (таких, как С5а или формилвые пептиды) или к частицам, опсонизированным С3b или антителами (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

Другие формы распознавания носят относительно неспецифичный характер. Например, лейкоциты поглощают латексные бусы, существование рецепторов для которых сложно даже предположить (Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Конищева А.Ю., 2013; Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998). Описано множество хемотаксических факторов. Наиболее исследованы такие факторы, как N-

формилметиониновые пептиды, пептид C5a-компонент комплемента, производные арахидоновой кислоты из липидов, продукты повреждения тканей (в том числе – макроглобулин  $\alpha_2M$ ), «макрофагальный аттрактант» и другие (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

В процессе токсико-аллергического воспаления хемотаксические факторы также вызывают нехемотаксические эффекты, а именно – адгезию, секрецию содержимого гранул, «метаболический взрыв» в нейтрофилах (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

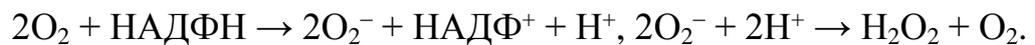
Описаны некоторые ингибиторы локомоции лейкоцитов, которые могут действовать как регуляторы иммунновоспалительных реакций. Из них наиболее известны следующие: 1) инактиваторы C5a; 2) лимфокин, угнетающий миграцию макрофагов; одним из убиквитарных веществ, влияющих на хемотаксические реакции, является гиалуроновая кислота; эта гигантская гидратированная молекула не только физически препятствует клеточной локомоции, но и стерически нарушает доступ хемотаксических факторов к рецепторам клеточной мембраны (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

В связи с этим крайне актуальными являются разработка и применение лекарственных веществ – конкурентных антагонистов, действующих на рецепторы клеточных мембран. Такие препараты могут иметь клиническое значение, например, при лечении тканевых повреждений, когда необходимо подавление нежелательной и разрушающей ткани нейтрофильной инфильтрации (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

Клетками, накапливающимися в очаге токсико-аллергического воспаления, являются нейтрофилы, которые являются значительным источником таких хемотаксинов, как лейкотриен B<sub>4</sub> и фактор активации тромбоцитов (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998), эозинофилы, фибробласты.

Нейтрофил – конечная клетка, неспособная к делению, с ограниченными возможностями синтеза белка (Троянова Н.И., 2015; Николаева О.В. с соавт., 2016; Полозюк О.Н., Ушакова Т.М., 2019).

Стимуляция нейтрофилов вызывает резкое (иногда более чем 50-кратное) увеличение потребления кислорода, что получило название «респираторный взрыв». Известно, что в этом процессе принимает участие образование высокореактивного нестабильного промежуточного продукта (супероксида), а также перекиси водорода. Ферментом, необходимым для инициации респираторного взрыва, предположительно является оксидаза плазматической мембраны, которая в качестве донора электронов использует НАДФН по следующей схеме (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998):



После образования комплекса «лиганд-рецептор» последний интернализируется, рецепторы подвергаются рециклингу и вновь появляются на мембране. Одним из эффектов повышения концентрации кальция является активация «мотора» – микрофиламентной сети «актин-актинсвязывающий белок-миозин», которая включает активность гельзолина и стимуляцию киназы легкой цепи миозина. Клеточная подвижность, фагоцитоз и экзоцитоз зависят также от элементов, генерирующих силовое напряжение. Нейтрофилы обладают запасом гликогена и получают энергию главным образом при метаболизме углеводов. Фагоцитоз и индукция внеклеточной гибели сопровождаются увеличением потребления кислорода с образованием перекисей и других его токсичных продуктов; те же эффекты наблюдаются при иных видах активации нейтрофилов (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998; Троянова Н.И., 2015).

Эозинофилы по многим характеристикам эозинофилы подобны нейтрофилам. Они представляют собой неделящиеся клетки, содержащие гранулы, и имеют короткую продолжительность жизни и циркуляции. Являются секреторными и фагоцитирующими клетками, их мембраны содержат рецепторы к иммуноглобулинам и компонентам комплемента. Отличия заключаются по содержанию больших кристаллоидных гранул, а также по своей способности к преимущественному образованию сульфидопептидных лейкотриенов и медленно реагирующей субстанции анафилаксии. К состояниям, сопровождающимся эозинофилией, относят реакции, вовлекающие сенсibilизированные IgE базофилы,

запускаемые специфическим аллергеном. В частности, к ним относят многие реакции на медикаментозные препараты (Горячкина Л.А. с соавт., 1974; Васнева Ж.П., Фуфыгина Е.Б., 2009; Троянова Н.И., 2015; Николаева О.В. с соавт., 2016; Полозюк О.Н., Ушакова Т.М., 2019).

Также существуют данные о выделении активных факторов при взаимодействии со специфическим антигеном сенсibilизированных тучных и других клеток, несущих Fc-ε-рецепторы (макрофаги и Т-лимфоциты). Очевидно, что эозинофилы вместе с продуктами, содержащимися в их гранулах и связанными с их мембранами, обладают значительным потенциалом в отношении повреждения тканей (Дейл М.М., Формен Дж. К., 1998).

Участие клеток фибробластического ряда в процессах реализации хронического токсико-аллергического воспаления, в особенности – его пролиферативной фазы, чрезвычайно сложно и многообразно. Достаточно давно изучена универсальная биологическая закономерность, заключающаяся в том, что в зонах хронической тканевой гипоксии (в т.ч. – воспалительного происхождения) наблюдается стереотипная активация фибробластов с последующим развитием фибробластической инфильтрации, выраженность которой относительно коррелирует с выраженностью гипоксии, что позволяет в итоге оценивать интенсивность хронических токсико-аллергических реакций (Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Заратьянц О.В., 2013).

Инициализация стоматологическим материалом комплекса токсико-аллергических реакций часто «ставит под вопрос» уровень его биосовместимости (то есть способности материала встраиваться в организм пациента, не вызывая побочных клинико-патогенетических эффектов и обеспечивая клеточный или тканевой ответ, достаточный только для достижения оптимального терапевтического эффекта) (Хенч Л., Джонс Д., 2007; Поюровская И.Я., 2008; Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016).

Стоматологический материал, для того чтобы считаться биосовместимым, должен соответствовать следующим функциональным критериям (Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливрадджиян Э.С. с соавт., 2014):

критерий 1:(обязательный) не повреждать пульпу и мягкие ткани полости рта;

критерий 2:(обязательный) не содержать диффузионно-способных веществ повреждающего действия;

критерий 3:(обязательный) не содержать сенсibiliзирующих веществ;

критерий 4:(обязательный) не обладать канцерогенностью;

критерий 5:(обязательный) образовывать надежные адгезионные соединения с твердыми тканями зуба;

критерий 6:(желательный) оказывать регенерирующее и оздоравливающее действие.

При оценке биосовместимости материалов различают их типы воздействия на организм (Поюровская И.Я., 2008): общее (резорбтивное) – системное аллергическое, токсическое; местное – механическое, местнотоксическое, местное токсико-аллергическое, изменения в температурном восприятии.

Для того чтобы определить, является ли материал, предназначенный для применения в стоматологии, биосовместимым, до его клинического применения проводят «Испытания на соответствие материала нормам и требованиям биосовместимости» или токсикологическими испытаниями, которые позволяют оценить его биологическое действие согласно стандартам ГОСТ Р ИСО 10993. Программа испытаний составляется исходя из конкретного назначения материала. Для стандартизованного подхода при ее составлении все стоматологические биоматериалы классифицированы на категории в зависимости от вида тканей организма, с которыми должен контактировать материал, и времени контакта (Кортуков Е.В., Воеводский В.С., Павлов Ю.К., 1988; Колесов С.Н., Колесов И.С., 2007; Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С., Брагин Е.А., 2013; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014).

К настоящему времени сложилась реальная система доклинической оценки качества материалов, позволяющая установить возможность их применения в стоматологии. Эта система опирается на изучение свойств материалов

определенного назначения, позволяющих в модельных лабораторных испытаниях предсказать поведение материала в реальных условиях клинической практики.

В России действует определенный порядок разработки стоматологических материалов до получения разрешения на их применение в клинической практике (ГОСТ Р 15013-94) (Кортуков Е.В., Воеводский В.С., Павлов Ю.К., 1988; Колесов С.Н., Колесов И.С., 2007; Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливрадзиян Э.С., Брагин Е.А., 2013; Каливрадзиян Э.С. с соавт., 2014).

Требования к технологическим (манипуляционным), физико-механическим, адгезионным и эстетическим свойствам материалов включают «Стандарты восстановительных материалов на полимерной основе, ГОСТ Р 51202-98 и международный ИСО 4049».

Существует комплекс патогенетически обоснованных подходов к предупреждению и купированию токсико-аллергических реакций в ортопедической стоматологии. К ним относят (Поюровская И.Я., 2008; Подопригора А.В., 2006, 2013; Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016):

1. применение материалов со сниженной сенсibilизационной активностью (тем самым происходит повышение уровня биологической совместимости в системе «слизистая-материал протеза»);

2. местная и системная десенсибилизирующая терапия;

3. «радикальная» замена полимера при возникновении токсико-аллергических реакций;

4. предварительное тестирование токсико-аллергической настроенности слизистой конкретного пациента к конкретному аллергену (в данном случае – материалу протеза).

Все перечисленные подходы имеют доказательное научно-практическое обоснование, но при этом они не проработаны в желаемой степени, особенно это касается последнего пункта. Также весьма актуальной остается задача комплексной персонализированной профилактики токсико-аллергических реакций в описываемых условиях. В еще меньшей степени среди методов ортопедического

лечения это решено на уровне использования сложночелюстных протезов и аппаратов.

### **1.3. Метилметакриловые полимеры и наноразмерное серебро в стоматологическом протезировании**

Проблема выбора материалов для сложночелюстных протезов и аппаратов принадлежит сфере стоматологического материаловедения – науки, изучающей во взаимосвязи состав, строение, свойства, технологию производства и применения материалов для стоматологии, а также закономерности изменения свойств этих материалов под влиянием физических, механических и химических факторов. Речь идет о факторах, действующих в специфических условиях полости рта в процессе функционирования зубочелюстной системы, они выделили стоматологическое материаловедение в отдельную область знаний (Кортуков Е.В., Воеводский В.С., Павлов Ю.К., 1988; Гончаров Н.А., 2018; Поюровская И.Я., 2008; Колесов С.Н., Колесов И.С., 2007; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С., Брагин Е.А., 2013; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014).

Все стоматологические материалы разделяют на три основных класса в зависимости от химической структуры: 1) керамика; 2) металлы; 3) полимеры. В стоматологии нередко используется комбинация материалов различной химической природы, так как ни один из материалов нельзя признать идеальным (Поюровская И.Я., 2008).

«Идеальный» материал для восстановительной стоматологии должен полностью отвечать следующим требованиям (Поюровская И.Я., 2008; Луцкая И.К., 2007, 2016): быть биосовместимым; противостоять воздействиям среды полости рта; по показаниям – обеспечивать надежную связь с твердыми тканями зубов; полностью воспроизводить их внешний вид; обладать комплексом физико-механических свойств, соответствующих свойствам замещаемых тканей и, при возможности, способствовать оздоровлению и регенерации биологических тканей.

Главной целью индустрии стоматологического материаловедения является создание комплекса «идеальных» материалов для восстановления зубочелюстной

системы (Луцкая И.К., 2007, 2016). Под действующими факторами полости рта подразумеваются температурный градиент, высокая постоянная влажность, присутствие электролитной среды, воздействие живых тканей.

Перечисленные факторы отражаются на изменениях физических свойств материала (Гончаров Н.А., 2018; Поюровская И.Я., 2008; КОРТУКОВ Е.В., Воеводский В.С., Павлов Ю.К., 1988; Колесов С.Н., Колесов И.С., 2007; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С., Брагин Е.А., 2013; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014).

К базисным свойствам стоматологических материалов относятся (Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014):

1. физические: теплопроводность, изменения линейных размеров и объема в зависимости от температуры влажности и иных факторов, сорбция ротовой жидкости, возможность возникновения гальванических токов (для металлов), оптические характеристики, определяющие эстетические качества замещения зубов и др.

2. химические: свойства, обеспечивающие молекулярные изменения в материале в результате химических взаимодействий; с этим классом свойств связаны такие важные для применения в стоматологии процессы, как отверждение и адгезионное взаимодействие замещающего материала с окружающими тканями;

3. механические: отдельная группа физических свойств, направленных на преодоление функциональных нагрузок, воздействующих на восстановительные материалы и предъявляющих к ним определенные требования.

Весь комплекс свойств стоматологических материалов можно классифицировать на физические, механические, химические, эстетические, биологические и технологические. Последние определяют возможность изготовления ортопедической конструкции из того или иного материала (Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014).

Следует иметь тщательное представление о том, что эстетические свойства материалов и показатели биосовместимости «привязаны» к их физико-химическим характеристикам (Гончаров Н.А., 2018; Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливрадзиян Э.С. с соавт., 2014).

Использование сложночелюстных протезов и аппаратов на современном этапе развития ортопедической стоматологии невозможно без использования полимерных материалов. Полимеры представляют собой высокомолекулярные химические соединения (от нескольких тысяч до нескольких миллионов D), состоящие из многократно повторяющихся структурных (мономерных) звеньев, соединенных с помощью химических или координационных связей в длинные «цепи» – макромолекулы. Количество мономерных звеньев в цепи называется степенью полимеризации. Термин был впервые введен Й.Я. Берцелиусом в 1833 году применительно к веществам одинакового состава, но различной молекулярной массы (Поюровская И.Я., 2008; Оудиан Дж., 1974; Тугов И.И., Костыркина Г.И., 1989; Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т., 2002; Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О., 2010).

Макромолекулы полимеров могут иметь различную форму в зависимости от их химического состава и способа полимеризации. Соединение двух макромолекул третьей бифункциональной молекулой в виде мостика образует структуру, получившую название «сшитой», «поперечно-сшитой» или «сетчатой», тогда весь полимер состоит из одной гигантской молекулы. Их синтез осуществляется посредством реакций поликонденсации и полимеризации (Поюровская И.Я., 2008; Оудиан Дж., 1974; Тугов И.И., Костыркина Г.И., 1989; Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т., 2002; Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О., 2010).

Полимерные соединения не являются химически индивидуальными веществами. Они представляют собой смеси полимергомологов – соединений с различным числом элементарных звеньев в макромолекуле, то есть с различной длиной цепи.

Оставшаяся в полимере часть исходного мономера, не вошедшая в состав полимерных молекул, называется остаточным мономером. Его количество

характеризует уровень биосовместимости данного полимерного материала (Каменев В.В., 1970; Гончаров Н.А., 2018; Поюровская И.Я., 2008; Оудиан Дж., 1974; Тугов И.И., Костыркина Г.И., 1989; Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т., 2002; Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О., 2010).

Синтетические полимеры часто называют пластмассами (иногда пластиками), то есть пластическими массами или пластичными материалами. По физическим характеристикам пластичный материал – это такой, который в процессе получения из него изделия находился в пластичном состоянии, а в дальнейшем изготовленное из этого материала изделие при нормальных условиях достаточно стабильно и не обладает излишней пластичностью. По химической структуре все пластмассы – синтетические полимерные материалы (Поюровская И.Я., 2008; Оудиан Дж., 1974; Тугов И.И., Костыркина Г.И., 1989; Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т., 2002; Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О., 2010).

Различают термопластичные и термостабильные пластмассы. Термопластичные материалы способны многократно переходить в пластичное размягченное состояние при нагревании (это материалы, в основе которых лежат полимеры с линейной или разветвленной структурой). Термостабильные пластмассы при повторном нагревании не могут перейти в пластичное состояние. Они обладают сетчатой или сшитой структурой, которая образуется при первом нагревании материала (Поюровская И.Я., 2008; Оудиан Дж., 1974; Тугов И.И., Костыркина Г.И., 1989; Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т., 2002; Зуев В.В., Успенская М.В., Олехнович А.О., 2010).

Низкая прочность полимеров по сравнению с керамикой и металлами понятна из особенностей молекулярного строения, согласно которому существуют сильные связи внутри полимерных цепей и слабые – между цепями. Слабые вторичные связи между полимерными цепями позволяют этим цепям скользить относительно друг друга при напряжениях намного ниже, чем напряжения, требуемые для разрушения связей в самих цепях (Никеров В.А., 2012).

Основным привлекательным свойством пластмасс является технологичность, простота изготовления из них стоматологических изделий любых самых сложных форм и любых назначений. Ни металлы, ни керамика не обладают такой высокой технологичностью, как полимерные материалы (Поюровская И.Я., 2008; Луцкая И.К., 2008, 2016).

В настоящее время полимерные материалы занимают ведущее положение среди материалов другой химической природы для изготовления временных несъемных конструкций. Основными требованиями к этим конструкциям являются (Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014):

1. прочность и достаточная износостойкость (устойчивость к истиранию);
2. влагостойкость и устойчивость по отношению к действию ротовых жидкостей, отсутствие пористости;
3. при наличии показаний – прочное соединение с твердыми тканями зубов;
4. близость термофизических свойств (коэффициента термического расширения) к твердым тканям зубов;
5. соответствие по форме и цвету естественным зубам, сохранение первоначального цвета в условиях функционирования протеза длительное время (цветостабильность);
6. способность легко обрабатываться и полироваться.

Несмотря на то, что существовали попытки изготавливать базисы ортопедических конструкций из различных полимеров – полиуретанов, поликарбонатов, полиэфиров и других материалов, обладающих более высокой, чем акрилаты, прочностью, лучшие результаты по цветовоспроизведению и прочности соединения давали все-таки акриловые материалы (Поюровская И.Я., 2008).

В силу совокупности причин эстетического и функционального характера в подавляющем большинстве случаев для изготовления базисов ортопедических и ортодонтических конструкций используются полимерные материалы, среди которых полиметилметакрилаты занимают абсолютное первенство (Персин Л.С. с

соавт., 2020; Каливраджиян Э.С., 1995; Поюровская И.Я., 2008; Подопригора А.В., 2013).

Акриловые базисы изготавливали из сополимеров метилметакрилата и других мономеров акрилового ряда, имеющих пространственную сшитую структуру. В качестве бифункциональных мономеров или сшивающих агентов применяли диметакриловый эфир этиленгликоля (ДМЭГ), диметакриловый эфир триэтиленгликоля (ТГМ-3), олигокарбонатдиметакрилат и др. Количество сшивающего агента, вводимого в состав сополимера, составляло 5-10% масс. по отношению к мономерам, используемым для приготовления полимер-мономерной акриловой композиции, из которой изготавливали искусственные зубы. Такая структура полимерного материала придавала базисам и искусственным зубам повышенную твердость и теплостойкость, а также повышенную износостойкость. Повышение содержания сшивающего агента в композиции свыше 10% масс приводило к снижению прочности связи между деталями конструкции (Гончаров Н.А., 2018; Поюровская И.Я., 2008).

Если акриловые полимерные материалы условно считать «предпоследней» ступенью эволюции материалов для временного несъемного протезирования, то «последней» ступенью будут являться разработанные на их основе композиционные материалы (Гончаров Н.А., 2018).

Наиболее полная классификация композитов, которой следует придерживаться, построена на трех главных принципах (Гончаров Н.А., 2018, Поюровская И.Я., 2008): дисперсности наполнителя, способе отверждения органической матрицы и назначении материала.

Если попытаться выделить принципиальные шаги в развитии композитов из многочисленных модификаций их составов, то можно назвать три поколения композитов (Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливраджиян Э.С. с соавт., 2014): первое – композитные материалы в форме «порошок-жидкость»; второе – композиты в виде комплекта материала в форме «паста-паста»; третье – композиты в форме «одной пасты», готовой для применения,

отверждаемой под действием энергии света; они получили широкое распространение в настоящее время.

Новый класс материалов получил название «компомеры» (производное «композит» и «иономер»). В их состав введены компоненты для химического и светового отверждения. Таким образом, к существующим классам композитов добавились материалы со смешанным (двойным) механизмом отверждения (Поюровская И.Я., 2008; Попков В.А. с соавт., 2009; Каливрадзиян Э.С. с соавт., 2014).

Более высокая прочность мелко- и микронаполненных композитов связана с более высоким объемным содержанием в них наполнителя (Поюровская И.Я., 2008). Соответственно, особенно перспективными в этом направлении являются нанокompозиты.

При анализе мнений специалистов и обзоре официальных данных по современным полимерным метилметакриловым материалам, подходящих для изготовления базисов ортодонтических конструкций, установлено, что одними из самых популярных из них являются иностранные представители «GC», «3M-Espe» и отечественный полимер «Фторакс» (Подопригора А.В., 2013; Цуканова Е.А. с соавт., 2020).

Несмотря на очевидные преимущества полиметилметакрилатов перед другими полимерами, одной из проблем являются возникающие у ряда пациентов токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта, развивающиеся при их эксплуатации (см. выше пункт 1.2., а также: Бабаян Э.А., 1987; Михайлов Е.С. с соавт., 2006; Адмакин О.И., 2007; Терехова Т.Н., Белая Т.Г., Козловская А.В., 2007; Бывальцева С.Ю., 2013; Подопригора А.В., 2013 и др.) и являющиеся одним из основных механизмов непереносимости акриловых (Василенко З.С., 1970; Каменев В.В., 1970; Гаврилов Е.И., 1973, 1979; Голубничий А.П., Чепелева Л.Ф., 1981; Земская Е.А., Сыдыгалиева К., 1982; Каливрадзиян Э.С. с соавт., 1995; 2001; Лебеденко Ю.И., 1999, 2003; Велкер Д., 1997; Гожая Л.Д., 1998, 2001; Коржукова М.В., 2001; Зайченко О.Ю. с соавт., 2002; Лепилин А.В., Рубин В.И., Прошин А.Г., 2003; Жолудев С.Е., 1998, 2005; Воложин А.И. с соавт., 2004; Малый А.Ю., Басков

Д.В., Минаев С.С., 2006; Цимбалистов А.В. с соавт., 2006; Серебров Д.В., Коваленко О.И., 20210; Перевезенцева А.А., 2012; Автандилов Г.А., 2013; Гонтарев С.Н. с соавт., 2013; Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В., 2014; Чижов Ю.В., 2021) и иных (Комарова Ю.Н., 2007 и др.) стоматологических полимеров.

Обращают на себя внимание работы по модификации полиметилметакрилатов гидроксилпатитом (Воложин А.И., Омаров И.А., Воронов А.П., 1997), им же в присутствии сверхкритичной среды углекислоты (Караков К.Г., Шехтер А.Б., Воложин А.И., 2003), применением плазмонапыленного ретенционного слоя оксида алюминия (Каливраджиян Э.С., Моргачева В.Н., 1999) и биокерамического покрытия (Караков К.Г., 2003), а также, но уже на примере полиамида, была предложена модификация базисного полимера наноразмерным диоксидом титана (Шулятникова О.А. с соавт., 2017).

Также известна методика низкотемпературной плазмохимической модификации поверхности различных, в том числе – акриловых, синтетических полимеров (Гильман А.Б., 2003; Иванов С.В. с соавт., 2006; Петяев В.А., 2013; Ходыревская Ю.И., Твердохлебов С.И., Кудрявцева Ю.А., 2014). Во всех указанных случаях авторами констатируется улучшение физико-механических и биологических свойств акриловых и других полимеров, что доказывает целесообразность их модификации физико-химическими агентами.

Особый интерес среди полимер-модифицирующих факторов в течение последних лет имеет наноразмерное серебро (Калиниченко В.С., 2011; Подопригора А.В., 2013). Данный интерес во многом обусловлен историческими предпосылками применения серебра в ортопедической стоматологии.

Бактерицидные свойства серебра и его соединений известны в медицине много столетий (Леглер Е.В. с соавт., 2001; Чернявская А.А. с соавт., 2006; Казаченко А.С. с соавт., 2000; Ухов С.В. с соавт., 2004; Zhonghua K.Q., 2005). Изучение лекарственного действия серебра началось со второй половины XIX века после открытия в 70-х годах немецким гинекологом Карлом Креде мощного антигонобленорейного эффекта 1%-го раствора нитрата серебра. Несколько позже внутривенное введение серебра начали использовать для лечения септической

инфекции, ревматизма, артритов. Внутрь растворы серебра применяли при лечении гастритов, наружно – при лечении гнойных ран и ожогов (Бабенко Г.А., 1977; Безлепко А.В., Гуца И.А., 1998; Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н., 1999; Воронков М.Г., Антоник Л.М., 2002; Кульский Л.А., 1987). В тоже время Б. Креде совместно с химиками предложили использовать препараты, содержащие серебро в неионизированном состоянии: в виде коллоидных частиц металлического серебра (препарат «Колларгол») и золя оксида серебра (препарат «Протаргол»), модификации которых прослужили в медицине более ста лет. В отличие от ранее применявшихся солей серебра они не обладали прижигающим эффектом (Банникова З., 1996).

В России коллоидное серебро также получило высокую оценку врачей, что способствовало его активному использованию в военно-полевой хирургии на полях русско-японской войны 1904 года (Калиниченко В.С., 2011).

Серебро в коллоидном виде нашло свое применение в настоящее время, как в быту, так и в медицине (Безлепко А.В., Гуца И.А., 1998; Загоскина Т.Ю. с соавт., 2002; Cai Y.H., 2008). Растворы серебра применяются при различных воспалительных заболеваниях (Lai S.C. et al., 2001), в оториноларингологии при лечении острых верхнечелюстных синуситов (Бондовская М.Е., 2003; Зулинская М.Е., 2006; Зулинская М.Е., Дергачев В.С., Житков В.А., 2007; Николаев М.П. с соавт., 2004), в стоматологии – препараты «Повиаргола» – при лечении флегмон челюстно-лицевой области (Суетенков Д.Е., 2000), растворы ионного серебра – при лечении кариеса (Трезубов В.Н. с соавт., 2010; Бадретдинова Г.Р. с соавт., 2004; Семикопенко А.А., Паршина Р.В., Саблина Г.И., 1998; Gotjamanos T., 1997).

В научной литературе описаны случаи накопления токсических доз препаратов серебра, что может приводить к развитию «аргироза» или «аргирии» (Чистяков Н.Д., 2004; Ohbo Y. et al., 1996; Kim Y., 2009).

Широкий спектр противомикробного действия, отсутствие устойчивости у большинства патогенных микроорганизмов, низкая токсичность, отсутствие жалоб на аллергизацию, а также высокий уровень переносимости больными способствовали повышенному интересу к серебру во многих странах мира

(Воронков М.Г. с соавт., 2001; Кульский Л.А., 1987; Леглер Е.В. с соавт., 2001; She W.J., 2003; Stipetić J., 1998). С открытием антибиотиков и сульфаниламидов интерес к препаратам серебра несколько снизился (Калиниченко В.С., 2011).

В последнее время антимикробные свойства серебра вновь стали привлекать к себе внимание. Это связано с ростом аллергических осложнений при традиционной антибактериальной терапии, токсическим и иммуносупрессивным действием ряда антибиотиков, возникновением грибковых поражений дыхательных путей и дисбактериоза после длительной антибактериальной терапии, а также появлением штаммов возбудителей, устойчивых к используемым антибиотикам (Roberts M.C., 1998).

Большой вклад в изучение антимикробных свойств серебряной воды, ее применения для обеззараживания питьевой воды и пищевых продуктов внесен академиком Л.А. Кульским (1987), который отмечал, что серебро уничтожает более чем 650 видов бактерий, вирусов и грибов, уже при концентрации 0,1 мг/л серебро обладает выраженным фунгицидным действием (Безлепко А.В., Гуца И.А., 1998). Его экспериментами, а позднее и работами других исследователей доказано, что именно ионы металлов и их электролитически диссоциированные соединения вызывают гибель микроорганизмов. Во всех случаях бактерицидный эффект серебра тем больше, чем выше концентрация его ионов (Бабенко Г.А., 1977).

При сравнении противомикробных свойств ионизированного серебра и других препаратов обнаружено, что его бактерицидный эффект в 1750 раз сильнее фенола и в 3,5 раза сильнее дихлорида ртути и хлорной извести. Причем спектр противомикробного действия серебра значительно шире многих антибиотиков и сульфаниламидов. При этом бактерицидный эффект создается минимальными дозами препарата (Li G., 2007; Yu R.Y., 2008; Zhang F.Q., 2005).

Препараты, содержащие серебро и его соединения, достаточно широко применяются в стоматологии. Так, длительное время применялись амальгаммированные пломбы, но они утратили свое предназначение вследствие плохой эстетики (Семикопенко А.А., Паршина Р.В., Саблина Г.И., 1998; Koike M., 2004; Wang B., 2001). В настоящее время нитрат серебра используется для лечения

кариеса и стерилизации корневых каналов. Порошок серебра входит в состав некоторых твердеющих паст для их пломбирования (например, «Selite Rugular, Ultra» компании «Пьер Ролан» Франция).

В ортопедической стоматологии серебро применяется также достаточно давно, что во многом объясняется его доказанным бактерицидным действием (Трезубов В.Н., Штейнгатт М.З., Мишнев Л.М., 2003; Трезубов В.Н. с соавт., 2008).

Известно, что зубной протез любой конструкции в той или иной степени изменяет баланс микрофлоры ротовой области. Особенно съемные протезы, где под базисом создается термостатирование, а также нарушается самоочищение слизистой оболочки полости рта, что способствует стремительному развитию нежелательных микроорганизмов (Варес Э., Нагурный В., 2002; Эльбекьян К.С., А.Б. Ходжаян А.Б., 2008).

Однако, несмотря на положительные свойства (олигодинамическое и противовоспалительное действие), покрытие из коллоидного серебра является нестойким и через 2-3 недели полностью разрушается (Гожая А.Д., 2001).

Ученые из Санкт-Петербурга разработали эффективную антисептическую композицию, содержащую серебро, которая применяется при лечении протетических и аппаратурных поражений слизистой полости рта различной локализации (гингивит, стоматит, пародонтит, мукозит) (патент РФ № 2354389 от 10 мая 2009 г.).

В современной стоматологии используется метод вакуумного напыления пластмассовых базисов серебрено-палладиевым сплавом (Лебедеико И.Ю., 2002).

В последние годы в научной литературе появились сведения о том, что серебро способно оказывать местное иммуносупрессивное действие, сравнимое с таковым у глюкокортикостероидов (Калиниченко В.С., 2011).

В последнее время в стоматологии широко используются антисептические препараты на основе серебра «Аргакрил» (патент РФ № 2220982 от 5.01.2001 г.) и «Повиаргол» (рег.уд МЗ РФ № 97/167/7 от 27 мая 1997 г.), созданные в Институте высокомолекулярных соединений РАН (Россия). Они представляют собой высокодисперсное металлическое серебро, стабилизированное медицинским

поливинилпирролидоном. «Повиаргол» превосходит зарубежные аналоги более широким спектром действия, а также отсутствием побочных эффектов и аллергических реакций. Также в стоматологии широко внедряется гидрогель для наружного применения «Аргакол» (производство ООО Сирена (Санкт-Петербург, Россия), патент РФ № 2284824 от 5.06.2005 г.).

XXI столетие характеризуется активным развитием нанотехнологий и внедрением их результатов в различные отрасли, в том числе – в медицину (Гусев А.И., 2007). При этом одним из приоритетных направлений является стоматология. Ученые различных стран мира занимаются созданием новых материалов из наночастиц таких химических элементов, как серебро, медь, кремний, цинк, титан и др. (Евстигнеева Р.П., Пчелкин В.П., 2006; Кузьмина Л.Н., 2007; Caporaso S., 1999; Zhang J.C., 2008). В этом аспекте особый интерес также представляют препараты наносеребра. Наночастицы серебра благодаря своему малому размеру чрезвычайно активны и способны вызывать гибель бактерий, вирусов, грибов на больших поверхностях (Безлепко А.В., Гуца И.А., 1998; Woraz K., 2001). Применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрацию металла в тканях при сохранении его бактерицидных свойств (Калиниченко В.С., 2011).

По данным научной литературы, серебро является микроэлементом, необходимым для нормального функционирования ряда ферментативных систем организма, а также средством, повышающим системный иммунитет и активно воздействующим на патогенные бактерии, вирусы и грибы (Stratchounski L.S., 1997; Williams J.D., 1996; Woraz K., 2001).

Трезубов В.Н и соавторы предложили использовать антибактериальный материал для базисов съемных зубных протезов на основе акриловых полимеров, отличающихся тем, что он содержит 0,0005-0,03 масс. % наносеребра, равномерно распределенного в полимере (Авт. AZ 2049 А 27.09.2008). Внедрение наноразмерных частиц серебра в материал базиса съемного протеза является актуальным, так как серебро является биосовместимым материалом и обладает терапевтическими свойствами: бактерицидным, бактериостатическим,

противовоспалительным и противотромбозным действием (Безлепка А.В., Гуца И.А., 1998).

Представленные полезные свойства серебра явились основанием для использования его наноразмерного варианта в качестве модифицирующего фактора по отношению к метилметакриловому полимеру. Такой модифицированный наноразмерным серебром полиметилметакрилат был создан в Воронежском государственном медицинском университете имени Н.Н. Бурденко (Калиниченко В.С., 2011; Подопригора А.В., 2013). Разработанный модифицированный полимер показал ряд полезных свойств, по которым он преобладал над «стандартным» полиметилметакрилатом.

В частности, в работе Калиниченко В.С. (2011) было показано снижение токсического влияния базисных материалов акрилового ряда на слизистую оболочку протезного ложа с использованием метода химического серебрения. Метилметакриловый полимер («Фторакс»), модифицированный наноразмерным серебром, по своим физико-механическим, санитарно-химическим и токсикологическим характеристикам соответствовал предъявляемым требованиям стандартов ISO к базисным материалам. Применение модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера было адаптировано для изготовления базисов съемных пластиночных протезов.

В работе Подопригоры А.В. (2013) было получено расширенное научно-практическое обоснование применения метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, для базисов съёмных протезов и аппаратов. Также было доказано фактическое отсутствие токсичности. Применение модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера было адаптировано для изготовления базисов съемных пластиночных протезов и ортодонтических аппаратов.

Однако, несмотря на полноту, клинико-патогенетическую значимость и комплексный характер полученных результатов приведенных исследований, применение серебра до настоящего времени не было адаптировано для сложночелюстных протезов и аппаратов. Также в известных работах не были

исследованы следующие вопросы, касающиеся применения модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера: изучение протетического стоматита токсико-аллергического генеза и условиях применения именно этого вида ортопедических конструкций; анализ токсико-аллергических реакций иных, помимо протезного ложа отделов слизистой полости рта, и их детализация; оценки возможности сочетания использования этого материала с иными перспективными способами противовоспалительного и десенсибилизирующего воздействия на слизистую; разработки персонифицированных комплексов профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта на этой основе.

Таким образом, следует отметить, что использование сложночелюстных протезов и аппаратов имеет принципиальное значение в современной стоматологии. Однако необходимо обратить внимание на то, что данное направление включает нерешенную до настоящего времени проблему. Она определена тем, что многие из этих устройств в качестве необходимых конструктивных особенностей имеют базисы из полимерных материалов. Применение последних в определенной доле случаев сопровождается токсико-аллергическими реакциями со стороны слизистой полости рта.

#### **1.4. Проблема токсико-аллергических реакций при реализации ортопедического лечения с помощью сложночелюстных протезов и аппаратов**

На основании данных проведенного обзора научной литературы можно сделать следующее заключение:

- использование сложночелюстных протезов и аппаратов имеет большое значение в современной стоматологии, но характеризуется нерешенной до настоящего времени проблемой, связанной с тем, что многие из этих устройств имеют базисы из полимерных материалов, применение которых нередко сопровождается токсико-аллергическими реакциями со стороны слизистой полости рта;

- токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта в стоматологии имеют серьезное клинико-патогенетическое и медико-социальное значение. Применяемые подходы к их лечению и профилактике имеют научно-практическое обоснование, но при этом они не проработаны в желаемой степени, особенно это касается профилактического направления, где наиболее актуальной остается задача их комплексной персонализированной профилактики на уровне планирования ортопедического лечения, в том числе и при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов;

- метилметакриловые полимеры можно включить в «список необходимых материалов для ортопедической стоматологии». Показания к их использованию, выбор и изготовление ортопедической конструкции для конкретной клинической ситуации, достигли высокого уровня, однако и это направление включает нерешенную проблему: условия выбора полиметилметакрилатов с позиции предупреждения возможных токсико-аллергических реакций также до настоящего времени не определены, поэтому являются перспективными и требуют разработки следующие методики:

- 1) бесконтактное тестирование гиперчувствительности слизистой пациента к конкретному полимеру на этапе «до протезирования»;

- 2) использование обладающего противовоспалительными и антимикробными свойствами метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром;

- 3) реализация неспецифических профилактирующих воздействий за счет доступных фармакологических методик десенсибилизирующей и противовоспалительной направленности.

Тем не менее такие подходы практически не реализованы в изучаемых условиях. Полученные данные свидетельствуют, что изучение и предупреждение токсико-аллергических реакций со стороны слизистой рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов являются самостоятельной научно-практической проблемой, требующей поиска решений.

При теоретическом анализе данных многочисленных источников по рассматриваемой проблеме, представленных выше в пунктах 1.1-1.3, было установлено, что «традиционный подход» к ее решению (совокупность принятых на настоящий момент мероприятий в системе стоматологического пособия) отличаются следующие неразрешенные аспекты:

1) отсутствие четких статистических данных о частоте развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании базисов из метилметакрилового полимера в составе сложночелюстных протезов и аппаратов;

2) сложности диагностики при попытке отличить начальные проявления токсико-аллергических реакций от варианта течения периода адаптации к протезу;

3) отсутствие разработанных критериев для классификации случаев обязательной замены полимера и случаев с возможной попыткой консервативной коррекции начальных токсико-аллергических проявлений на какой-либо «испытательный» срок»;

4) практическая нерешенность вопроса персонализированной профилактики патологических состояний при токсико-аллергических проявлениях;

5) крайняя затрудненность преэмптивной диагностики повышенной чувствительности слизистой к конкретному полимеру;

6) отсутствие адаптированных методик применения метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, и комплексных фармакологических программ, направленных на профилактику и устранение начальных проявлений токсико-аллергических реакций слизистой, при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

На основе частичного или полного устранения указанных проблем «традиционного подхода» предлагается модель диагностики и персонализированной профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика, организация и дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ.

Базой исследования явилась Стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, АУЗ ВО «Воронежская областная клиническая стоматологическая поликлиника».

Предметной областью исследования были токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов, а также их профилактика. Изучаемые в работе явления и связи между ними в виде концептуальной модели представлены на Рисунке 2.1.

Дизайн исследования (тип – parallel group design) приведен на Рисунке 2.2, перечень оцениваемых показателей, методологическая база и хронологическая карта исследования даны в Таблице 2.1.

Были выдвинуты следующие научные гипотезы исследования:

гипотеза 1: «традиционный подход» к профилактике токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов имеет недостаточный уровень эффективности;

гипотеза 2: при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов эффективность применения разработанного персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта в значительной степени превышает таковую у «традиционного подхода».

Эмпирическое подтверждение адекватности модели исследования, а также доказательства выдвинутых научных гипотез представлены в Главе 4. «Результаты собственных исследований».

**Таблица 2.1 – Программа оцениваемых показателей и хронологическая карта исследования**

Показатели	Ед. изм.	Этапы (контрольные точки наблюдения)					
		1	2	3	4	5	6
		по отношению к началу лечения:					
		до	после				
		исх.	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1, 3 год
Токсико-аллергические реакции (общее кол-во)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Преимущественно аллергические реакции	% лиц	+	+	+	+	+	+
Преимущественно токсические реакции	% лиц	+	+	+	+	+	+
смешанные реакции	% лиц	+	+	+	+	+	+
Протетический стоматит (общее кол-во)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Протетический стоматит (катаральный)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Протетический стоматит (буллезный)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Протетический стоматит (язвенно-некротическая форма)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Протетический стоматит («осложненные» формы)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Дополнительные поражения слизистой (общее кол-во)	% лиц	+	+	+	+	+	+
Хейлит	% лиц	+	+	+	+	+	+
Папиллит	% лиц	+	+	+	+	+	+
Гингивит	% лиц	+	+	+	+	+	+
Глоссит	% лиц	+	+	+	+	+	+
Палатинит	% лиц	+	+	+	+	+	+
Парейт	% лиц	+	+	+	+	+	+
Уровень нейтрофильной инфильтрации	ед. в п/з	+	+	+		+	
уровень эозинофильной инфильтрации	ед. в п/з	+	+	+		+	
Уровень фибробластической инфильтрации	баллы	+	+	+		+	
Площадь зон воспаления слизистой	мм <sup>2</sup>	+	+	+		+	
Атрофия слизистой	% лиц	+	+	+		+	
Длительность адаптивного периода	сутки		+	+			
Необходимость замены полимера	%		+	+	+	+	+

Примечание: «+» означает фактическое выполнение оценки показателя на конкретном этапе наблюдения

Процедурой распределения участников исследования в сравниваемые выборки (группы) явилась псевдорандомизация.

Как видно из данных Рисунка 2.2, дизайн исследования включает 4 последовательных этапа, посвященных изучению выраженности токсико-аллергических реакций слизистой полости рта в четырех группах обследуемых пациентов.

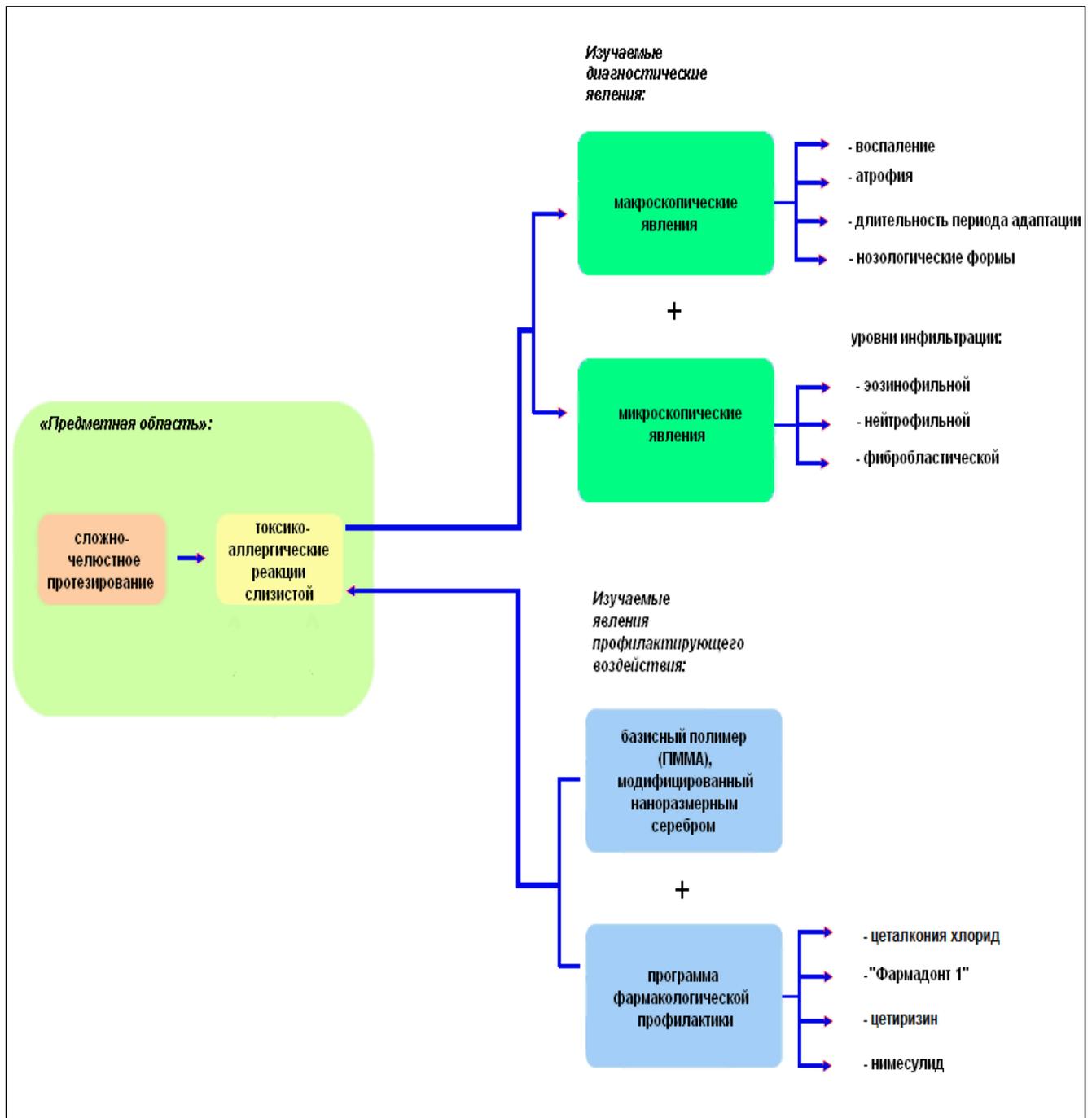


Рисунок 2.1 – Исучаемые явления в виде концептуальной модели

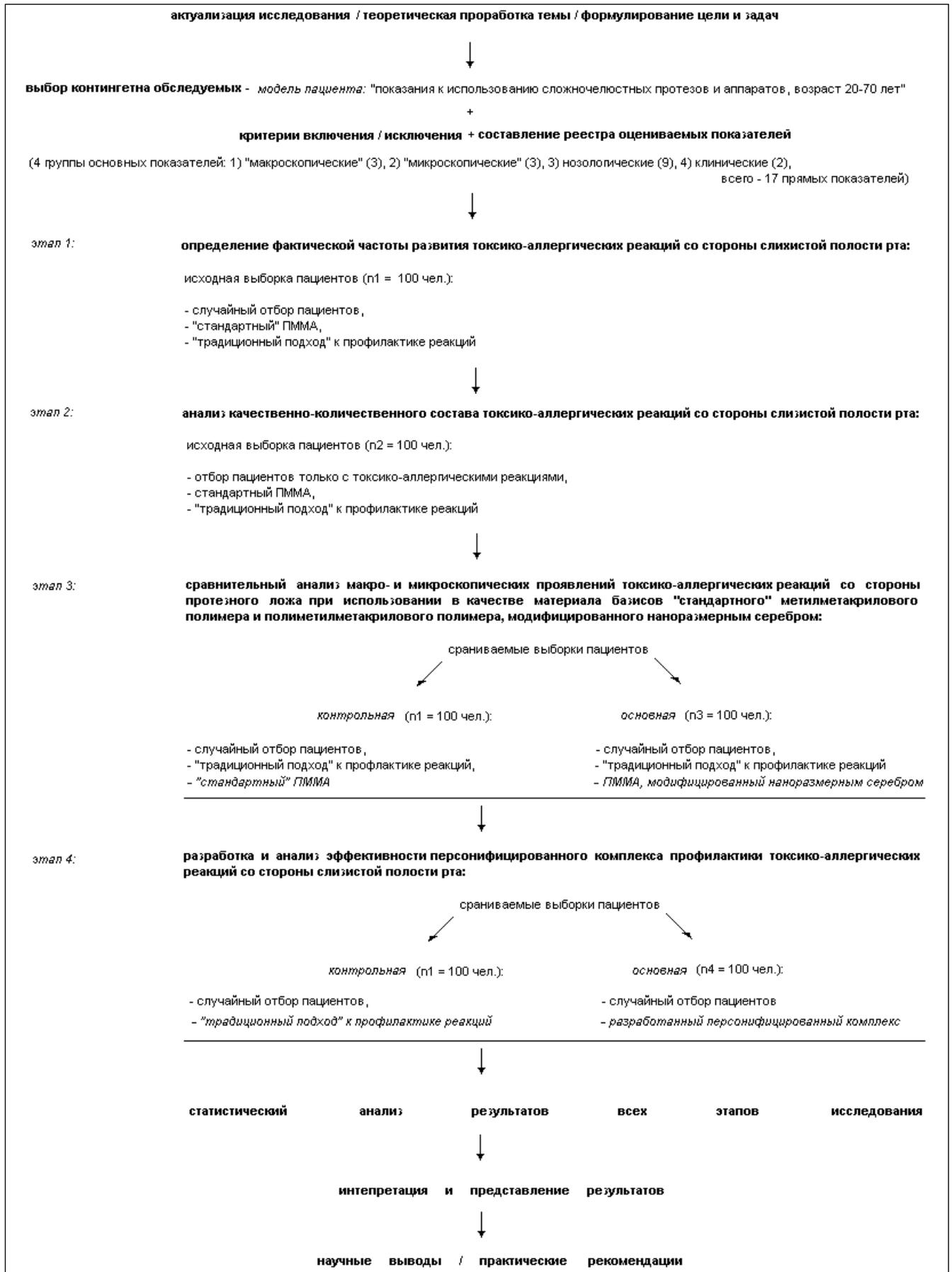


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Первый этап исследования был посвящен определению фактической частоты развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов. Были обследованы 100 пациентов в режиме их случайного выбора. У них выявляли относительное количество всех случаев токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта, случаев преимущественно токсических, преимущественно аллергических и смешанных реакций.

Второй этап исследования был посвящен анализу качественно-количественного состава токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов. Была определена независимая выборка из 100 пациентов, в которую селективно отбирались только пациенты с манифестацией токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта.

В этой группе пациентов были выполнены следующие исследования:

- 1) установлено относительное количество их патогенетических вариантов токсико-аллергических реакций – преимущественно токсических, преимущественно аллергических и смешанных;
- 2) произведен анализ соотношения форм протетического стоматита (катарального, буллезного, язвенно-некротического);
- 3) выявлены качественный состав и частота встречаемости дополнительных (помимо протезного ложа) поражений слизистой.

Третий этап исследования был посвящен сравнительному анализу макро- и микроскопических проявлений токсико-аллергических реакций со стороны слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера (исследование было проведено в двух независимых выборках по 100 человек).

Этот этап был разделен на две части. В его первой части был проведен анализ микроскопической картины слизистой протезного ложа по показателям нейтрофильной, эозинофильной и фибробластической инфильтрации. В его второй

части был проведен анализ макроскопической картины слизистой протезного ложа по показателям площади зон воспаления слизистой, относительного количества пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложа и длительности периода адаптации к протезу.

Четвертый этап исследования был посвящен разработке и анализу эффективности (верификации) персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов (исследование также было проведено в двух независимых выборках по 100 человек).

Контрольные точки наблюдения (этапы исследования) (см. также Таблицу 2.1) выбраны следующим образом: 1) на момент включения в исследование (исходные данные), 2) через 1 неделю, 3) через 1 месяц, 4) через 3 месяца, 5) через 6 месяцев, 6) через 1 год.

Продолжительность исследования включала два периода:

- запланированная: с 2015 по 2019 год (4 года);
- фактическая: с 2015 по 2021 год (6 лет);
- различие между запланированной и фактической продолжительностью исследования обусловлена принятием решения о расширении статистической базы и повышении статистической мощности исследования.

Стоматологическое вмешательство связано с ортопедическим лечением морфологических поражений зубочелюстной сферы на основе использования сложночелюстных протезов и аппаратов в полном соответствии с рекомендациями СТАР и МЗ РФ.

Описание исходов связано со следующими вариантами: 1) развитие / неразвитие, 2) усугубление / неусугубление / регресс токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта.

Патентно-информационный поиск проведен согласно требованиям ГОСТа: отчет к заданию № [2016002](#) от [12.02.2016 г.](#)

Этическая экспертиза проведена в соответствии с рекомендациями WAME (The World Association of Medical Editors), характер и протокол исследования

проверены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 8 от 16.11.2020), план проведения работы признан соответствующим положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики.

## 2.2 Материалы исследования и стандартизация групп

Материал исследования составили данные обследуемых пациентов, соответствовавшие модели участника исследования: «Показания к использованию сложночелюстных протезов и аппаратов, возраст 20-70 лет».

Распределение участников по стадиям и этапам исследования представлено выше на Рисунке 2.2.

Критерии включения в исследование:

- соответствие модели участника исследования,
- информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

- несовпадение по любому из критериев включения,
- онкологические и предраковые состояния слизистой полости рта;
- психическая патология,
- наличие соматической патологии, сопоставимой по степени тяжести с изучаемыми заболеваниями,
- неотложные состояния.

Критерии исключения из исследования:

- посттравматический стоматит,
- кандидозный стоматит.

На каждом из этапов исследования изучались выборки пациентов, которым выполняли ортопедическое лечение с помощью сложночелюстных протезов и аппаратов.

На первом этапе исследования исходная выборка из 100 человек ( $n_1$ ) не разделялась на группы. Критериями отбора пациентов явились:

- 1) случайный отбор пациентов,

- 2) «стандартный» ПММА в качестве материала базисов конструкций,
- 3) «традиционный подход» к профилактике токсико-аллергических реакций (выше Рисунок 2.2).

На втором этапе исследования исходная выборка из 100 человек ( $n_2$ ) также не разделялась на группы. Критериями отбора пациентов явились:

- 1) отбор только пациентов с выявленными токсико-аллергическими реакциями со стороны слизистой полости рта,
- 2) «стандартный» ПММА в качестве материала базисов конструкций,
- 3) «традиционный подход» к профилактике токсико-аллергических реакций (выше Рисунок 2.2).

На третьем этапе исследования исходная выборка из 200 человек была стратифицирована на две контрастные группы следующим образом:

- контрольная ( $n_1 = 100$  человек), в которой был применен в качестве материала базисов ортопедической конструкции «стандартный» ПММА;
- основная ( $n_3 = 100$  человек), в которой применяли в качестве материала базисов ортопедической конструкции ПММА, модифицированный наноразмерным серебром.

Общими критериями отбора для обеих групп явились: 1) случайный отбор пациентов, 2) «традиционный подход» к профилактике токсико-аллергических реакций.

На четвертом этапе исследования исходная выборка из 200 пациентов была разделена на 2 группы следующим образом:

- контрольную ( $n_1 = 100$  человек) – в условиях применения «традиционного подхода» к профилактике токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта слизистой;
- основную ( $n_4 = 100$  человек), где был применен разработанный в настоящем исследовании персонализированный комплекс.

Таким образом, группа  $n_1$  фигурирует на этапах исследования 1 (в качестве самостоятельной), 3 и 4 (в качестве контрольной) (Таблица 2.2, Рисунок 2.2).

Тем не менее, анализируя данные, представленные на Рисунке 2.2, видим, что даже при таком дизайне исследования во всех случаях сравнений был соблюден критерий независимости групп.

Основу стандартизации групп составляло идентичное внутригрупповое распределение участников исследования по возрасту, полу, показаниям к ортопедическому лечению, типологии сложночелюстных конструкций (методикам ортопедического лечения).

Данные о стандартизации групп по признакам указанных внутригрупповых распределений представлены в Таблице 2.2, свидетельствуя об исходной статистической сопоставимости сравниваемых групп по представленным параметрам и о допустимости дальнейших статистических сравнений.

**Таблица 2.2 – Внутригрупповое распределение участников сравниваемых групп по возрасту и полу**

Код группы	n, человек	Возраст, количество пациентов					Пол	
		20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	муж.	жен.
n1 n3 n4	100	20	20	20	20	20	50	50
n2	100	20	20	20	20	20	50	50
<b>Распределение по показаниям к ортопедическому лечению:</b>								
Группа	n, человек	показания						
		Врожденные аномалии	Последствия травм		Последствия заболеваний			
n1 n3 n4	100	25		50		25		
n2	100	25		50		25		
<b>Распределение по методикам ортопедического лечения:</b>								
Группа, №	n, человек	Тип сложночелюстной конструкции						
		Протезы		Аппараты				
n1 n3 n4	100	60		40				
n2	100	60		40				

### 2.3 Методы исследования

В методологическую базу настоящего исследования были включены следующие методы:

- 1) иммуноаллергологический *in vitro*-тест модифицированной реакции лейкоцитолита (пункт 2.5.);
- 2) методы цитологической оценки слизистой (пункт 2.6.);
- 3) методы расширенной фотостоматоскопии (пункт 2.7.), включая
  - базисную фотостоматоскопическую часть (пункт 2.7.),
  - аутофлуоресцентную стоматоскопию (пункт 2.7.),
  - количественную оценку выраженности токсико-аллергических реакций слизистой протезного ложа (пункт 2.8.);
  - автоматизированную макроскопическую оценку воспалительно-атрофических изменений в слизистой протезного ложа (пункт 2.7.);
- 4) Статистические методы оценки результатов (пункт 2.9.).

Соответствие использования конкретных методов контрольным точкам наблюдения приведено выше в Таблице 2.1. Подробное описание примененных методов исследования приведено в последующих указанных пунктах текущей главы.

### 2.4 Методология выявления токсико-аллергических реакций слизистой полости рта

В настоящем исследовании среди совокупности токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта были дифференцированы их преимущественно аллергические, преимущественно токсические и смешанные этиопатогенетические варианты.

Для этого были применены следующие дифференциально-диагностические критерии, полученные на основе анализа авторитетных тематических источников специальной литературы (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2019; Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Заратьянц О.В., 2013; Данилевский Н.Ф. с соавт.,

2001; Терехова Т.Н. с соавт., 2007; Усова Н.Ф. с соавт., 2012; Бывальцева С.Ю. с соавт., 2014; Самсонова И.В. с соавт., 2014; Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж., 2014; Гилл Г.У., 2015; Разнатовский К.И. с соавт., 2016; Павлова И.А. с соавт., 2017; Бородовицина С.И. с соавт., 2019; Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019; Хафизов Р.Г. с соавт., 2019):

вариант 1: преимущественно аллергические реакции:

- визуальные признаки аллергии (пункт 2.8.),
- преобладание эозинофильной инфильтрации при цитологическом исследовании слизистой оболочки рта;

вариант 2: преимущественно токсические реакции:

- чувство жжения языка,
- отсутствие визуальных признаков аллергии,
- преобладание нейтрофильной инфильтрации при цитологическом исследовании слизистой;

вариант 3: смешанные реакции:

- любое возможное сочетание  $\geq 1$  признака из вариантов 1 и 2.

Для реализации такого методологического подхода были использованы следующие диагностические средства: 1) разработанная в настоящем исследовании оптимизированная методика расширенной фотостоматоскопии (пункт 2.8); 2) разработанная в настоящем исследовании Шкала количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций в слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов (см. Глава 3); 3) цитологическое исследование слизистой (пункт 2.6).

## **2.5 Модифицированная реакция лейкоцитолита (in vitro-тест оценки гиперчувствительности к полимерным материалам)**

Аллергические методы диагностики in vivo просты в исполнении и до настоящего времени используются на практике. Вместе с тем, именно они могут быть небезразличны для организма обследуемого. Помимо этого, часто

необходимо использовать диагностические методики более высокой чувствительности и с более четкой системой количественной оценки.

Разумной альтернативой в данном случае могут явиться клеточные тесты *in vitro*, которые применяются для подтверждения аллергии – как латентной, так и клинически выраженной (Петровский Б.В. с соавт., 1980). Их постановка не сопряжена с развитием каких бы то ни было осложнений со стороны пациента. Поэтому противопоказаний для их постановки не существует (Максименко П.Т., Коздоба А.А., 1977).

В этой связи заслуживает внимания эффективный *in vitro*-метод выявления и оценки гиперчувствительности с помощью аллерген-индуцированной альтерации лейкоцитов – реакции лейкоцитолита (Суханов с соавт., 1981), которая основана на учете разрушения лейкоцитов сенсibilизированного организма под влиянием специфического аллергена (антигена)<sup>1</sup>.

В интересах настоящего исследования известными преимуществами реакции лейкоцитолита являются в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 14.04.1990 № 125): 1) строгая специфичность, 2) возможность количественного учета степени сенсibilизации организма, 3) получение ответа через несколько часов после взятия образца крови, 4) осуществление *in vitro*, то есть без введения специфического аллергена непосредственно в организм пациента. Тем не менее, несмотря на очевидные предпосылки к применению подобной методики для тестирования гиперчувствительности к стоматологическим материалам, ее надлежащей адаптации для использования в данных условиях до настоящего времени не получено, в связи с чем произведена настоящая разработка.

На определенном этапе развития иммуноаллергологии появилось направление лабораторной диагностики, для осуществления которой были необходимы только кровь больного и тестируемый аллерген. Среди них реакция лейкоцитолита получила важнейшее значение (Гервазиева В.Б., 1968; Петровский

---

<sup>1</sup> Суханов Н.А. Реакция лейкоцитолита и тест повреждения нейтрофилов как методы выявления аллергии к тулярийному микробу / Н.А. Суханов, И.И. Осипенко, Д.И. Брикман // Журн. микробиол. 1981. - № 5. - С. 110.

Б.В. с соавт., 1980; Григорович Н.А., Дорофтиенко С.Ф., Григорович Т.М., 2011 и др.).

Исторически она впервые была использована в диагностике поллинозов (Гервазиева В.Б., 1968 в цит.: Степанова Е.В., 2004). Так, при добавлении к крови больного с сенной лихорадкой (с гиперчувствительностью к пыльце амброзии) специфического антигена и дальнейшем ее инкубировании в течение 1 часа при  $t = 37^{\circ}\text{C}$  отмечалось снижение общего количества лейкоцитов в 2 раза (Гребенюк О.А., 2002). Также тест был успешно апробирован при туляремии: реакция лизиса лейкоцитов становилась положительной уже в первые дни после вакцинации или заболевания (3-4 день), удерживалась в течение многих (у переболевших – до 40) лет. На 7-15 день после вакцинации показатели лизиса лейкоцитов составляли в среднем 49-50%, затем постепенно снижались, но даже через 1-5 лет после вакцинации оставались на достаточно высоком уровне (30-31%) (Кузнецова Е.М., 2011; Фирстова В.В., 2015; Оноприенко Н.Н., Аронова Н.В., Павлович Н.В., 2016 и др.).

В наибольшей степени реакция лейкоцитолита получила многолетнюю известность в качестве метода диагностики аллергии на фармакологические (Степанова Е.В., 2004 и др.) и вакцинальные (Старовойтова Т.П. с соавт., 2017; Дуденко Е.В., Садыкова С., 2018 и др.) препараты. На настоящем этапе развития современной ортопедической стоматологии, учитывая специфику взаимодействия конструкционных (полимерных) материалов со слизистой полости рта в целом и протезного ложа в частности, целесообразной представляется адаптация реакции лейкоцитолита для изучения исходной гиперчувствительности к метилметакриловым и иным полимерам.

Разработанный автором диссертационного исследования метод представлен в Главе 3 настоящего исследования.

## 2.6 Методы цитологической оценки слизистой оболочки рта

Для цитологического определения клеточного состава слизистой в зоне взаимодействия с базисным полимером проводилось взятие мазка в местах контакта базиса ортопедической конструкции со слизистой протезного ложа. Забор материала проводился на этапах «до протезирования», «через 7 суток», «через 1 месяц» и «через 6 месяцев» после фиксации конструкции. Перед взятием мазка пациента просили прополоскать рот дистиллированной водой дважды, затем обратной стороной стерильного скарификатора поскабливающими движениями проводили забор материала на исследование.

Для уточнения цитологической картины производился забор образцов «эпителий плюс собственная пластинка слизистой» с помощью специального устройства для забора биологического материала по воспроизведенной методике Сагирова М.Р. с соавт. (2020).

Образцы представляли собой столбики цилиндрической формы диаметром 1 мм и толщиной, равной толщине слизистой выбранного участка.

Для последующего цитологического исследования материал наносили на стерильное, предварительно обезжиренное высушенное предметное стекло. После этого, за счет распределения материала другим предметным стеклом, изготавливался мазок. Препарат фиксировали в 96% этиловом спирте 2-3 минуты, высушивали.

Для последующего гистологического исследования полученные биопсийные образцы помещались в 12%-й раствор нейтрального формалина и транспортировались для исследования в Учебно-лабораторный корпус ВГМУ.

Иллюстративный материал по микроскопическому исследованию слизистой полости рта представлен на Рисунке 2.3.

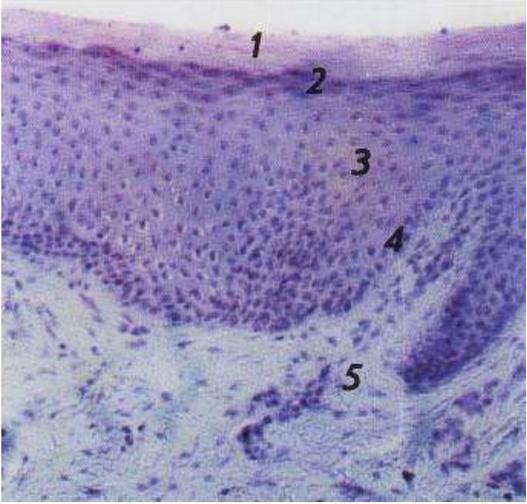
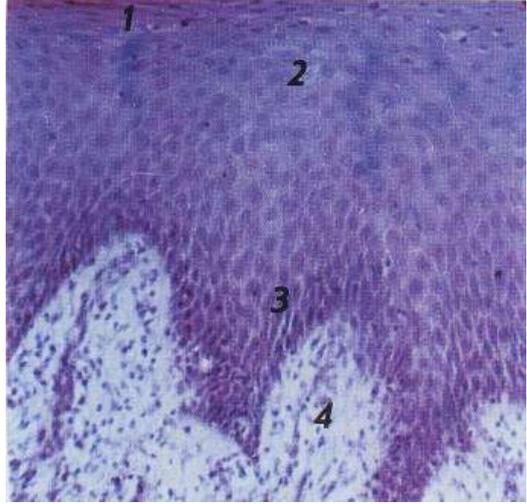
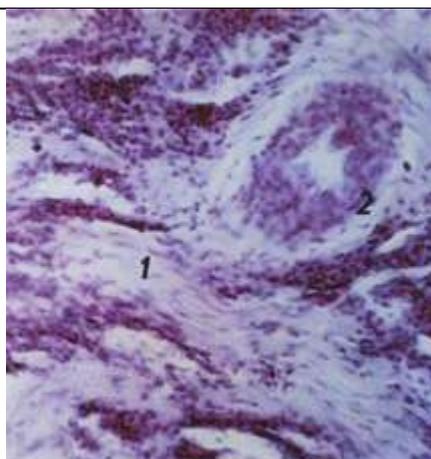
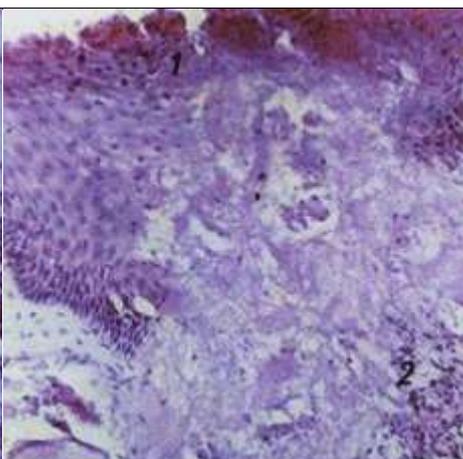
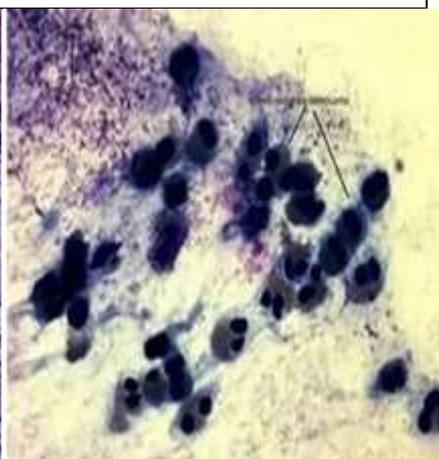
<b>НОРМАЛЬНАЯ КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ: слои (<math>\times 90</math>):</b>		
		
1 – роговой, 2 – зернистый, 3 – шиповатый, 4 – собственная, 5 – пластинка базальный,	1 – плоских клеток, 2 – шиповатый, 3 – базальный, 4 – собственная пластинка	
<b>ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ</b>		
		
Хронические воспалительные пролиферативные изменения ( $\times 90$ )	Альтеративные воспалительные изменения ( $\times 90$ )	Эозинофилы в мазке- отпечатке ( $\times 400$ )
1 – участок <i>фиброзирования</i> 2 – облитерация сосудов	1 – зона некробиоза 2 – <i>нейтрофильная инфильтрация</i>	

Рисунок 2.3 – Иллюстративный материал по микроскопическому исследованию слизистой полости рта в составе настоящего исследования

Методы микроскопического исследования включали окраску образцов по методике Романовского Д.Л, суть которой заключается в следующем (Гилл Г.У, 2015):

- состав смеси для окрашивания: азур II – 3 г; эозин водорастворимый желтый – 0,8 г; метиловый спирт – 250 мл; глицерин – 250 мл;
- раствор оставляли на 3-5 суток, часто взбалтывая для лучшего растворения пигментов; затем прибавляли 250 мл чистого глицерина и вновь оставляли на 3-5 суток, периодически взбалтывая; приготовленная таким образом краска хорошо сохранялась в темных бутылках в шкафу при отсутствии кислот и щелочей, без взбалтывания;
- окраска: фиксированные мазки укладывали на мостик для окраски, в классической методике представляющий собой стеклянные палочки, уложенные на два противоположных края кювета; затем их заливали краской в разведении 1-2 кап. на 1 мл дистиллированной воды; краску наливали на мазок как можно более высоким слоем, и окрашивание происходило в зависимости от температуры воздуха в помещении в течение от 25 до 45 минут;
- после окончания окраски избыток красителя удаляли гидропрессивно (относительно сильной струей воды) и ставили мазки вертикально в штатив для просушивания; разведенной краской пользовались только в течение одного дня.

Далее производилась оптическая микроскопия. При цитологическом исследовании с учетом известных патогенетических особенностей взаимодействия слизистой полости рта и полимеров базисов съемных пластиночных протезов оценивались следующие 3 показателя:

1. уровень нейтрофильной инфильтрации (маркеры преимущественно токсико-воспалительных воспалительных реакций);
2. уровень эозинофильной инфильтрации (маркер аллергических реакций)
3. уровень фибробластической инфильтрации (показывает уровень активации соединительнотканых структур в результате хронического аллергического воспаления).

Уровень нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации определялись по количеству соответствующих клеток («единиц») в поле зрения при микроскопировании.

Уровень фибробластической инфильтрации определялся с помощью системы конвертации микроскопической картины фиброзирования в сопоставимые количественные оценки по балльной методике балльная оценка (Подопригора А.В., 2013):

1 балл – единичные фибробласты в п/з;

2 балла – значительное количество фибробластов в п/з;

3 балла – фибробласты покрывают п/з

Техническое оснащение: оптический лабораторный микроскопа «Olympus CX 31», оснащенный иммерсионным объективом, стандартное гистологическое оснащение. В целях автоматизации процесса окрашивания использовался автомат «Эмкостейнер АФОМК-6» для небольших лабораторий.

## 2.7 Методика расширенной фотостоматоскопии

Метод расширенной фотостоматоскопии, предложенный в диссертационном исследовании, состоит в четырехэтапном последовательном выявлении в рамках одной диагностической процедуры макроскопических морфофункциональных нарушений слизистой полости рта и «скрытых» зон ее воспалительно-атрофических изменений.

Различия между этапами макроскопического обследования отличались конкретными методиками, в том числе следующими:

*этап 1:* «стандартная» стоматоскопия для ориентировочной диагностики и уточнения плана визуального осмотра слизистой оболочки рта;

*этап 2:* фотостоматоскопия для улучшения качества визуализации интересующих участков слизистой (напр., за счет увеличения), документирования результатов и подготовки первичных данных для цифрового анализа изображений на этапе 4;

*этап 3:* аутофлуоресцентная стоматоскопия в качестве дополнительной уточняющей методики (см. ниже);

*этап 4:* модифицированная макрогистохимическая проба Шиллера-Писарева для выявления зон воспалительно-атрофических изменений слизистой и их последовательного цифрового анализа.

Цель многоэтапного обследования заключалась в повышении точности качества диагностической визуализации, включения в макроскопическое обследование элементов верификации и документирования данных исследования согласно четко разработанному протоколу. Несмотря на примененную многоэтапность, методология обследования явилась достаточно эргономичной.

Детализация методики согласно выделенным этапам приведена в Главе 3.

Исследование проводили у всех пациентов до наложения пластин. После этого оно проводилось у пациентов сравниваемых групп после установки протезов с базисами из акриловых полимеров (на этапах через 7 суток, 1 месяц и 6 месяцев после протезирования).

Оценка длительности периода адаптации тканей к ортодонтической конструкции производилась согласно официальным данным (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016) в течение 1 месяца (в течение этого периода определялось время наступления начальной адаптации, что подразумевало купирование воспалительно-атрофических проявлений и перманентное отсутствие жалоб пациентов, в сутках).

Техническое оснащение. Были применены: светодиодный стоматологический светильник Ajax LED-2 («Аjax», Китай), интраоральная фотовидеокамера Ajax, стоматоскоп АФС-400 (ООО «Полироник», Россия) с набором очков (желтые, красные, зеленые), реагент Шиллера-Писарева, официальный раствор толуидинового синего, персональный компьютер.

## **2.8 Персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов**

С целью предупреждения развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта в условиях сложночелюстного протезирования в составе заключительной стадии настоящего исследования был разработан «Персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов» (далее – Комплекс).

Исходя из того, что разработанный Комплекс во многом является результатом настоящей работы, его графическое представление, подробная описательная часть и анализ функциональных характеристик приведены в п. 3.4. Главы 4. По этой причине в текущем параграфе приведены его общие данные, сугубо методологические компоненты и характеристики, не являющиеся самостоятельным результатом.

В процессе планирования и реализации настоящего исследования было выявлено, что для обеспечения более эффективной профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов использование «традиционного подхода» недостаточно. С целью повышения общей результативности профилактики был разработан авторский Комплекс. Разработка произведена автором настоящего исследования в ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ на кафедре терапевтической стоматологии.

Авторство, новизна и применимость разработки подтверждена процедурой информационно-патентного поиска в Отделе защиты объектов интеллектуальной собственности, маркетинга и менеджмента научных разработок в ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (отчет к заданию № [2016002](#) от [12.02.2021](#) г).

Разработанный Комплекс предназначен для предотвращения токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов. Его областью применения является региональное здравоохранение, а именно – Региональная стоматологическая служба. Его функциональными возможностями являются – при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов – по сравнению с «традиционным подходом»:

- 1) снижение общего количества протетических стоматитов (токсико-аллергического генеза),
- 2) снижение количества их осложненных форм,
- 3) снижение количества случаев необходимости замены базисного полимера в процессе ортопедического лечения,
- 4) снижение длительности периода адаптации к протезу.

Технические характеристики персонифицированного Комплекса. Разработанный Комплекс представляет собой алгоритм принятия медико-тактических решений в изучаемой ситуации. В основе функционирования Комплекса находятся:

- «входящие данные» (показатели, от которых зависит принимаемое решение): 1) наличие исходной гиперчувствительности конкретного пациента к материалу базиса протеза, 2) наличие / отсутствие признаков токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта в процессе мониторинга по установленным этапам, 3) при наличии этих реакций – их степень выраженности и клинико-морфологическая форма стоматита;
- «исходящие данные» (выбранные по совокупности входящих данных решения): 1) однозначная замена базисного полимера, 2) применение специально разработанной четырехкомпонентной комплексной программы фармакологической профилактики, 3) просто продолжение протезирования;
- «инструментальные средства» для получения этих решений из входящих данных: расширенная фотостоматоскопия (1), а также разработанные в настоящем исследовании *in vitro*-тест модифицированной реакции лейкоцитолита

(2) и Шкала количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций слизистой полости рта (3) (См. Глава 3).

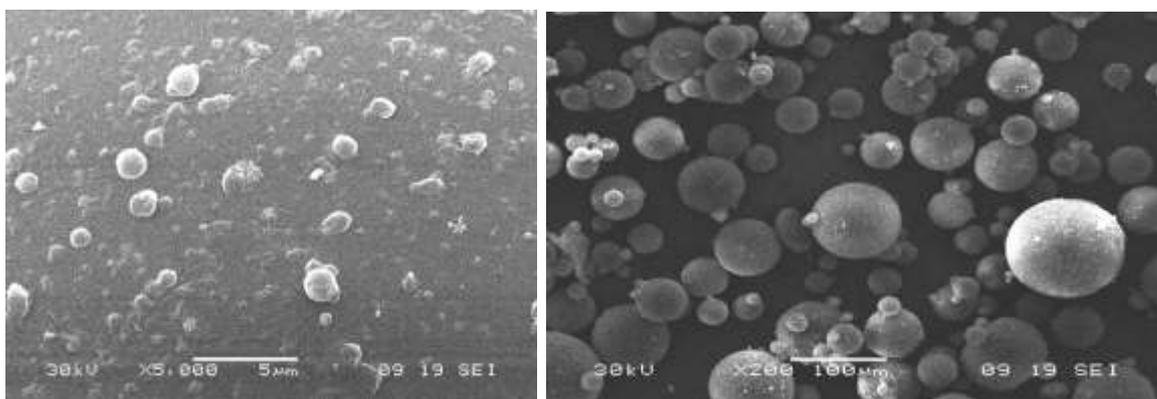
При принятии решения о замене базисного полимера в качестве рекомендации «первой линии» в составе Комплекса предусмотрено назначение альтернативного материала, разработанного в ВГМУ имени Н.Н. Бурденко, – ПММА, модифицированного наноразмерным серебром. Этот модифицированный полимер в качестве материала базисов показал высокий уровень результатов в виде проявления противовоспалительной, антимикробной и местной иммуномодулирующей активности без потери надлежащих физико-механических характеристик при использовании различных вариантов ортодонтических конструкций (Калиниченко В.С., 2011; Подопригора А.В., 2013). Однако до настоящего исследования данный материал не был апробирован при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов, что было предпринято в настоящей работе.

Модификация ПММА была произведена по методике химического серебрения, разработанной и верифицированной на кафедре ортопедической стоматологии ВГМУ (Калиниченко В.С., 2011; Подопригора А.В., 2013). С этой целью смешивали 10 мл стандартизированного раствора  $\text{AgNO}_3$  и 0,3 г порошка ПММА. Нагревали до температуры  $60^\circ\text{C}$ . Раствор темнел в результате химической реакции  $\text{AgNO}_3 \rightarrow \text{Ag} + \text{NO}_2 + \text{O}_2$ , затем фильтровали (бумажный фильтр марки «Белая лента»), промывали дистиллированной водой и высушивали. Получали продукт в виде порошка белесовато-серого цвета. Следы других фаз и веществ не были обнаружены.

Для подтверждения присутствия в определяемых пробах наноразмерных частиц серебра, определяли их размеры, форму и локализацию при помощи растровой электронной микроскопии по методике Brenna F. et al. (2003). Физическая основа этого метода заключается в сканировании поверхности образца сфокусированным электронным пучком и анализе отраженных от поверхности частиц и возникающего в результате взаимодействия электронов с веществом рентгеновского излучения. Анализ частиц позволяет получать информацию о

размере, рельефе поверхности, о фазовом различии и кристаллической структуре приповерхностных слоев. Анализ рентгеновского излучения, возникающего в процессе взаимодействия пучка электронов с образцом дает возможность качественно и количественно охарактеризовать химический состав веществ (ЛРСМА).

В результате исследований порошка под разным увеличением микроскопа ( $\times 200$ ,  $\times 5000$ ), установлено, что полимер имеет плотную аморфную структуру, в которой обнаруживаются частицы металла различной формы различных диаметров от 0,5 до 90 нм. Частицы располагаются в свободном объеме полимера и являются активными центрами полимеризации (Рисунок 2.4).



$\times 200$

$\times 5000$

Рисунок 2.4 – Электронная микроскопия образца метитметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром

Таким образом, электронная микроскопия подтвердила присутствие, диаметр и равномерное распределение наноразмерных частиц серебра в полимере для последующего изготовления сложночелюстных протезов и аппаратов.

Изготовление базисов конструкций было выполнено в условиях зуботехнической лаборатории Стоматологической поликлиники ВГМУ, электронно-микроскопические исследования – в условиях ВГУ. Соответствие физико-механических свойств санитарно-химических характеристик модифицированного ПММА были подтверждены в предыдущих исследованиях на

кафедре ортопедической стоматологии ВГМУ (Калиниченко В.С., 2011; Подопригора А.В., 2013).

При анализе известных данных на предмет перспективности использования доступных вариантов местного и общего профилактирующего воздействия по отношению к токсико-аллергическим реакциям на слизистую полости рта обратили на себя внимание следующие.

Официальный гель холина салицилата и цеталкония хлорида («Холисал»). Выбор препарата основан на том, что НПВС холина салицилат при местном применении быстро всасывается через слизистую оболочку полости рта, оказывая анальгезирующее и противовоспалительное действие. Тормозит активность циклооксигеназы, функции макрофагов и нейтрофилов, продукцию интерлейкина-1 и угнетает синтез простагландинов. Обладает также противомикробным и противогрибковым действием (в кислой и щелочной среде). Антисептик цеталкония хлорид действует на бактерии, а также грибы и вирусы. При этом гелевая этанолсодержащая адгезивная основа препарата обеспечивает быстрое развитие эффекта и длительно удерживает на слизистой оболочке действующие вещества. Анальгезирующее действие наступает через 2-3 мин, его продолжительность составляет 2-8 ч.

Коллагеновые пластины для десен «Фармадонт 1» представляют собой лекарственную композицию натурального происхождения, включающую экстракты маклеи, шалфея, шиповника и ромашки, на коллагеновой основе (коллаген косметический + ихтиокол (коллаген сухой измельченный из плавательных пузырей осетровых рыб и крупного сома) + коллагеназа краба).

Экстракт маклеи (*Macleaya microcarpa*) обладает антибактериальной и антимикотической активностью (антагонист дрожжеподобных и мицелиальных грибов). Активен в отношении ряда микроорганизмов, нечувствительных к антибиотикам (Кожевникова О.В., Тарасов В.Е., 2006).

Экстракт шалфея (*Sālvia officinālis*) содержит эфирное масло, комплекс флавоноидов, дубильные вещества, рутин и никотиновую кислоту, которые в совокупности обеспечивают противовоспалительное, противомикробное и

вяжущее действие (Соколов С.Я., 2000; Бубенчикова В.Н., Кондратова Ю.А., 2010; Аксенова В.А., 2017).

Экстракт шиповника (*Rosa albertii*) – поливитаминное средство (в особенности – с высоким содержанием витаминов С, К, рутина и каротина), также отличается высоким содержанием калия, железа, марганца, фосфора, кальция, магния и дубильных веществ. За счет этого снижает проницаемость сосудистой стенки, и повышает местную иммунологическую резистентность слизистой (Соколов С.Я., 2000; Елисеева Т., 2020).

Экстракт ромашки (*Matricaria chamomilla*) оказывает антисептическое, противовоспалительное, гемостатическое и анальгезирующее действие, устраняет раздражение, смягчает, снижает вероятность проявления аллергических реакций (Соколов С.Я., 2000; Кароматов И.Д., Бадритдинова М.Н., Язмурадов Ф.А., 2018).

Коллаген, являясь необходимым «строительным материалом», способствует заживлению и восстановлению мягких тканей полости рта, снижает уровень воспаления, оказывает гемостатическое действие и трофическую функцию, стимулирует в тканях выработку собственного коллагена (Мухаев Х.Х. с соавт., 2010; Сагиров М.Р., 2020).

За счет указанных характеристик данный препарат оказывает прямой противовоспалительное воздействие, устраняет кровоточивость, снижает уровень болевых ощущений и чувствительности слизистой, проявляет антимикробную защиту, способствует репарации слизистой. Выбор препарата основан на продолжительности его действия в течение суток (апликация производят 1-3 раз / сутки), сбалансированности состава, его патогенетической применимости к условиям начинающегося аллергического воспаления, наличия в составе фитокомпонентов, максимальном уровне безопасности применения.

Цетиризин представляет собой блокатор гистаминовых рецепторов 1-го типа II поколения. Основаниями для его выбора для включения в Программу явились следующие. Препарат быстро всасывается из ЖКТ, время достижения максимальной концентрации ( $T_{Cmax}$ ) после приема внутрь – около 1 ч. Пища не влияет на полноту всасывания (AUC), но удлиняет на 1 ч  $T_{Cmax}$  и снижает величину

максимальной концентрации ( $C_{\max}$ ) на 23%. При приеме в стандартной дозе 10 мг 1 раз в день в течение 10 суток равновесная концентрация препарата ( $C_{ss}$ ) в плазме составляет 310 нг/мл и отмечается через 0,5-1,5 ч после приема. Связь с белками плазмы – 93% и не меняется при концентрации цетиризина в диапазоне 25-1000 нг/мл. Фармакокинетические параметры цетиризина меняются линейно при назначении его в дозе 5-60 мг. Объем распределения ( $V_d$ ) – 0,5 л/кг. В небольших количествах метаболизируется в печени путем O-дезалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита (в отличие от других блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, метаболизирующихся в печени с участием системы цитохрома  $P_{450}$ ). Цетиризин не кумулируется. Около 2/3 препарата выводится в неизменном виде почками и около 10% – через кишечник. Системный клиренс – 53 мл/мин. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у взрослых – 10 ч (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2012).

Являясь конкурентным антагонистом гистамина, блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием. Влияет на раннюю стадию аллергических реакций, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на поздней стадии аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры. Устраняет кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, а также на охлаждение (при холодовой крапивнице). Снижает гистаминоиндуцированную бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкого течения. Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не вызывает седативного эффекта. Начало эффекта после разового приема 10 мг цетиризина – 20 мин, продолжается более 24 ч. На фоне курсового лечения толерантность к антигистаминному действию цетиризина не развивается. После прекращения лечения действие сохраняется до 3 суток (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2012).

Нимесулид представляет собой НПВС из относительно нового класса сульфонанилидов и является селективным конкурентным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Основаниями для его выбора для включения в Программу явились следующие. Препарат отличает высокая абсорбция при приеме внутрь (прием пищи снижает скорость абсорбции, не влияя на ее степень). Время достижения максимальной концентрации ( $T_{C_{max}}$ ) – 1,5-2,5 ч. Связь с белками плазмы – 95%, с эритроцитами – 2%, с липопротеинами – 1%, с кислыми альфа-гликопротеидами – 1%. Изменение дозы не влияет на степень связывания. Величина максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) – 3,5-6,5 мг/л. Объем распределения – 0,19–0,35 л/кг. Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления (40%). Легко проникает через гистогематические барьеры, что обеспечивает его хорошую доставку в слизистую. Метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами. Основной метаболит – 4-гидроксинимесулид (25%), обладает сходной фармакологической активностью, но вследствие уменьшения размера молекул способен быстро диффундировать по гидрофобному каналу ЦОГ-2 к активному центру связывания метильной группы. 4-гидроксинимесулид является водорастворимым соединением, для выведения которого не требуются глутатион и реакции конъюгации II фазы метаболизма (сульфатирование, глюкуронирование и другие). Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) нимесулида – 1,56-4,95 ч, 4-гидроксинимесулида – 2,89-4,78 ч. 4-гидроксинимесулид выводится почками (65%) и с желчью (35%), подвергается энтерогепатической рециркуляции (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2012).

Отличаясь указанными характеристиками, препарат тормозит синтез простагландинов в очаге аллергического (и иного) воспаления. Угнетающее влияние на ЦОГ-1 менее выражено (реже вызывает побочные эффекты, связанные с угнетением синтеза простагландинов в здоровых тканях). Оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие (Белоусов Ю.Б. с соавт., 2012).

Комплексное применение 4 приведенных средств фармакологического воздействия позволило в составе разработанного Комплекса создать упоминаемую выше Программу фармакологической профилактики, включившую 2 модуля:

- модуль местного воздействия («Холисал» + «Фармадонт 1») и
- модуль системного воздействия («Цитеризин» + «Нимесулид»).

Формат применения программы (показания к назначению в составе Комплекса, режим дозирования компонентов, длительность использования) подробно приведены в п. 4.4. Главы 4.

По всей видимости, интеграция указанных подходов в составе разработанного Комплекса позволила получить средство на пути решения проблемы токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов. Также следует отметить, что представленные в п. 4.4. Главы 4 результаты позволяют рекомендовать разработанный Комплекс персонализированной профилактики к внедрению в практику стоматологического здравоохранения.

## 2.9 Методы статистического анализа полученных результатов

С точки зрения математической статистики данная работа представляет собой продольное проспективное нерандомизированное исследование. Основной целью статистического анализа являлась оценка статистической значимости различий исследуемых показателей между сравниваемыми группами.

Перед началом сбора первичных данных производился расчет оптимального объема выборки. Для этого в настоящем исследовании было применено 2 принципа:

*принцип 1:* принимается во внимание априорное положение о том, что повышение объема выборочной совокупности (репрезентативности) неизбежно повышает статистическую мощность исследования (Гланц С., 2009; Реброва О.Ю., 2002; Халафян А.А., 2008);

*принцип 2:* использование математического экспресс-метода определения оптимального объема выборки (дополнительное подтверждение правильности выбранного подхода) (Таблица 2.3).

Примененный экспресс-метод определения необходимого объема выборочной совокупности в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследования разработан Н.А. Плохинским в 1961 году на основании масштабных математических расчетов (Отдельнова К.А., 1980; Лисицин Ю.П., 2010) (Таблица 2.3).

Согласно данным, представленным в Таблице 2.3, объемы выборок в составе основной стадии настоящего исследования обеспечивают их репрезентативность. Помимо этого известно, что объем выборок из 100 и более вариантов существенно повышает вероятность того, что распределение, выявленное в них, будет соответствовать нормальному (Чернов В.И. с соавт., 2003).

Таблица 2.3 – Экспресс-метод определения необходимого объема выборки (Отдельнова К.А., 1980; Лисицин Ю.П., 2010)

Вид исследования по точности	Желаемая точность исследования $K = \text{ДИ} / s$	Минимально допустимый объем выборки для достижения желаемой точности исследования, у.е.		
		$t = 2$ $P = 0,95$	$t = 2,5$ $P = 0,98$	$t = 3$ $P = 0,99$
Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	36
	0,3	44	69	100
Исследование средней точности	0,2	100	156	225
Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

В этом случае можно обосновано использовать параметрическую статистику (см. ниже), формат представления результатов которой намного удобнее, чем таковой в случае применения непараметрической статистики. Объемы выборок в

составе стадии предварительных исследований, что также согласуется с поставленными целями и задачами, соответствуют уровню «средней точности».

Эмпирические объемы производственной нагрузки на базы настоящего исследования по работе с данными пациентов, представлены в Таблице 2.3. Именно они предоставили возможность отбора указанного количества пациентов в исследуемые группы.

**Таблица 2.3 – Общее количество пациентов, включая архивные источники, за период выполнения работы (2015-2021, 6 лет)**

Количественные показатели	Количество пациентов, человек			
	В день	В месяц	В год	За период исследования
<b>min - max</b>	0-6	22-135	264-1620	3768
<b>M±s</b>	3,0±1,0	79,0±9,0	942,0±105,0	3768±0,00

Для осуществления статистического анализа эмпирические данные по каждой исследуемой группе были интегрированы в единую базу данных. База данных содержала исследуемые показатели в виде абсолютных и относительных величин, занесенных в электронные статистические таблицы. Все собираемые данные отвечали критериям достоверности и сопоставимости. Совокупность значений каждого из изучаемых показателей представлялась в виде вариационных рядов, соответствующих сравниваемым группам.

Протокол статистической обработки полученных результатов (по всем показателям) включал 5 основных этапов:

1) создание базы данных по исследуемым показателям по сравниваемым группам (занесение исходных данных рядов в электронную таблицу);

2) определение характера распределения значений исследуемого показателя в группах на предмет соответствия закону нормального распределения Гаусса;

3) выбор критерия оценки статистической значимости межгрупповых различий в зависимости от характера распределения значения исследуемого показателя в сравниваемых группах;

4) получение с помощью выбранного критерия точного значения  $p$  – уровня статистической значимости межгрупповых различий;

5) представление и интерпретация результатов.

При анализе любого вариационного ряда (значений конкретного показателя в исследуемой группе) использовались следующие описывающие его величины («дескриптивные статистики»):

- «центральные значения»: среднее арифметическое ( $M$ ); мода ( $M_o$ ) – наиболее часто встречающееся значение в группе; медиана ( $M_e$ ) – значение признака, разделяющее вариационный ряд пополам (т.е. одна половина значений в выборке больше медианы, другая половина – больше); используется для описания центральной тенденции значений количественных и порядковых признаков независимо от закона их распределения;

- «статистический разброс»: среднее квадратическое отклонение ( $\pm s$ ) – мера рассеяния значений вариационного ряда вокруг среднего арифметического для приближенно нормально распределенных данных; представляет собой квадратный корень из дисперсии;

- верхний квартиль ( $UQ$ ) – значение признака, ниже которого находятся 75% всех значений вариационного ряда; нижний квартиль ( $LQ$ ) – значение признака, ниже которого находятся 25% всех значений вариационного ряда; квартили используются для расчета межквартильного размаха, который является мерой изменчивости вокруг медианы;

- стандартная ошибка среднего ( $m$ ) – отношение среднего квадратического отклонения к квадратному корню из объема выборки; по сути, не является вариационной статистикой, измеряет, насколько вероятно расхождение между средним значением выборочной совокупности по сравнению со средним значением генеральной совокупности (т.е. фактически показывает репрезентативность выборки).

3. объем выборки ( $n$ ) – количество всех объектов исследования в группе.

Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью  $W$ -критерия Шапиро-Уилка, который не «требует» предварительного

вычисления среднего квадратического отклонения по выборке или его знания а priori, а также является наиболее мощным и универсальным и при этом наиболее «строгим» среди аналогов (Реброва О.Ю., 2002).

Представление и интерпретация результатов: если полученное с помощью критерия нормальности значение  $p > 0,05$ , то считают, что его распределение соответствует нормальному и при сравнении групп следует использовать параметрические методы статистики; если полученное с помощью критерия нормальности значение  $p < 0,05$ , то считают, что его распределение не соответствует нормальному и при сравнении групп следует использовать непараметрические методы статистики.

Исходно выдвигалась нулевая гипотеза ( $H_0$ ) о том, что между группами различий нет. Если статистическая проверка подтверждала отсутствие межгрупповых различий, то нулевая гипотеза принималась, в противном случае принималась альтернативная гипотеза ( $H_1$ ).

Для показателей, которые не имеют внутригруппового «статистического разброса» (например, «пациенты с атрофическими изменениями слизистой протезного ложа в группе»), производилось вычисление их относительного количества в % в каждой из групп с последующим сопоставлением.

Для показателей, которые имеют «статистический разброс» (например, абсолютные значения показателя нейтрофильной инфильтрации слизистой), в каждой из групп вычислялось центральное значение показателя и его «дисперсия» (применяемые для этого методы определялись характером распределения значений показателя и спецификой условий проведения статистического анализа на конкретной стадии исследования). После этого определялся уровень значимости различий между группами (применяемые для этого критерии также определялись характером распределения значений показателя).

Для сравнения двух независимых групп (необходимо отметить, что в данном исследовании фигурируют только независимые группы) применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента для несвязанных выборок (при наличии

нормального распределения) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения).

Как правило, критическим уровнем  $p$  является 0,05, вычисленный уровень ниже этой величине означает наличие статистически значимых различий между группами с вероятностью 95%, а больший – соответственно, отсутствие статистически значимых различий с такой же вероятностью.

При соответствии данных закону нормального распределения результаты представлялись в формате « $M \pm s$ », где  $M$  – среднее арифметическое,  $s$  – среднее квадратическое отклонение, в противном случае – в формате « $Me (LQ; UQ)$ », где  $Me$  – медиана,  $LQ$  и  $UQ$  – верхний и нижний квартили. Межгрупповые различия показателей статистически значимы при  $p < 0,05$ , вероятности безошибочного прогноза 95 и более %.

Статистическая обработка полученных данных производилась в автоматизированном режиме с помощью персонального компьютера Asus и стандартных пакетов прикладных программ, в качестве которых были применены программы MS Excel XP и StatSoft STATISTICA 6.0.

## ГЛАВА 3

### РАЗРАБОТКА СОБСТВЕННЫХ МЕТОДИК В ИССЛЕДОВАНИИ

#### 3.1 Модифицированная реакция лейкоцитолита (*in vitro*-тест оценки гиперчувствительности к полимерным материалам

Разработанный автором диссертационного исследования метод представляет собой адаптацию и объединение двух известных методик – приготовления водных вытяжек полимеров (в составе методики «Определения растворимости / экстракции полимеров в воде») (ГОСТ 33404-2015) и «классической» реакции лейкоцитолита (Максименко П.Т., Коздоба А.А., 1977; Григорович Н.А., Дорофтиенко С.Ф., Григорович Т.М., 2011; Фирстова В.В., 2015; Оноприенко Н.Н., Аронова Н.В., Павлович Н.В., 2016; Старовойтова Т.П. с соавт., 2017; Дуденко Е.В., Сыдыкова С., 2018), которые выполняются последовательно.

Авторская модификация метода заключается в следующем: 1) включении в его состав этапа водной экстракции полимера, 2) замене на этапе экстракции полимера дистиллированной воды на эквивалентное количество изотонического раствора хлорида натрия с целью предупреждения гипоосмотического гемолиза лейкоцитов.

Физические и биологические основы метода представлены ниже.

Этап 1 – водная экстракция полимера. Большинство искусственных полимеров практически нерастворимы в воде («следует учитывать, что в общем случае увеличение молекулярной массы полимера приводит к росту сил межмолекулярного взаимодействия и ухудшению растворимости. Кроме того, резко уменьшается растворимость полимеров, прошедших стадию термообработки, а сшитые полимеры вообще не растворяются» (Лирова Б.И., Русинова Е.В., 2008)).

Тем не менее данное состояние для них не абсолютно, как правило, существует явление «микрорастворимости», которое при определенном стечении обстоятельств может оказать влияние на свойства полимера. В общем смысле

водорастворимость представляет собой параметр, позволяющий определить степень гидрофильности материала, и может быть определена для всех видов пластических масс. Это количество изучаемого вещества, которое перешло в растворенную фазу в результате пребывания его в воде в течение точно установленного времени при фиксированной температуре.

В случае контакта с водной средой гидрофильность полимера приводит к снижению его массы и объема, способствует изменениям химического состава, что негативным образом отражается на физико-механических свойствах. Таким образом, также, как и в случае с показателем водопоглощения, учет водорастворимости во многом характеризует возможность влияния внешней (прежде всего – жидкой) по отношению к протезу среды на пластмассы, их подверженность изменению прочностных и объемных характеристик, износоустойчивость, активное воздействие на слизистую.

Этап 2 – модифицированная реакция лейкоцитолита. Данная реакция представляет собой метод диагностики сенсibilизации, заключающийся в определении *in vitro* относительного количества (в %) лейкоцитов, подвергшихся лизису после добавления к ним вещества, тестируемого на аллергенность для конкретного организма. Показатель индуцированного конкретным веществом лейкоцитолита определяют после инкубации опытной (с веществом) и контрольной (без вещества) проб с последующим вычетом процента спонтанного лейкоцитолита в контрольной пробе. По этой разнице количества лейкоцитов до и после инкубации в опыте и контроле определяют интенсивность и степень сенсibilизации к специфическому антигену (наличие аллергии).

Техника метода заключается в выполнении нижеследующих этапов.

Этап 1 – водная экстракция полимера. Методика измерения включает выполнение следующих действий:

1) подготовка проб: репрезентативную пробу исследуемого вещества просеивают до размера частиц в пределах от 0,125 до 0,25 мм с использованием соответствующих сит; если получить фракцию частиц необходимого размера невозможно, то следует максимально уменьшить размер частиц; используемый

размер частиц и способ хранения пробы указываются в отчете о проведении испытания;

2) проведение испытания: готовят три навески исследуемого вещества массой 10 г и помещают в отдельные колбы со стеклянными пробками; в каждую колбу добавляют 1000 мл воды; колбы плотно закрывают, затем оставляют в режиме автоматизированного встряхивания при постоянной температуре 37 °С;

3) через 24 часа содержимое каждой колбы центрифугируют, фильтруют и определяют концентрацию полимера в прозрачной водной фазе с использованием подходящего аналитического метода; если подходящие методы анализа водной фазы отсутствуют, то общую растворимость / экстракцию определяют по сухой массе отфильтрованного или отцентрифугированного осадка;

4) растворение / экстракцию полимеров определяют при температуре 37 °С и рН 7; необходимые значения рН получают путем добавления соответствующих буферных растворов или растворов кислот, или таких оснований, как соляная кислота и гидроксид натрия;

5) фильтрация жидкой фракции из колбы;

6) анализ: инфракрасная спектрометрия жидкой фракции.

Метод ИК-спектроскопии основан на способности веществ взаимодействовать с полем электромагнитного излучения в инфракрасной области энергетического спектра, то есть в области длин волн  $\lambda = 2,5-25$  мкм ( $4000-400$  см<sup>-1</sup>). В настоящее время она является одним из самых распространенных инструментальных методов для идентификации полимеров по следующим причинам: 1) любой полимерный образец может быть приготовлен в виде, пригодном для получения ИК-спектра; 2) методом ИК-спектроскопии можно идентифицировать полимерную матрицу даже в том случае, если в образце содержатся другие соединения в количестве 5-10%, не обладающие очень большой поглощающей способностью, так как они не будут существенно искажать основные полосы поглощения спектра полимера; 3) качественная интерпретация спектров достаточно проста.

Использование в составе спектроскопии метода групповых характеристических частот позволяет быстро определить не только химическое строение макромолекул, но и пространственное расположение атомов и функциональных групп в полимерах различных классов, количество концевых групп в полимерном образце, наличие и тип разветвления; насыщенность, тип и регулярность присоединения звеньев в макромолекуле.

Количественный анализ по ИК спектрам основывается на законах светопоглощения. Объединенный закон Бугера-Ламберта-Бера имеет вид (1):

$$I_{\lambda} = I_{0\lambda} \times e^{-aCl} \quad (1), \text{ где}$$

$I_{\lambda}$  – интенсивность излучения с длиной волны  $\lambda$ , прошедшего через вещество;

$I_{0\lambda}$  – интенсивность излучения с той же длиной волны  $\lambda$ , входящего в исследуемое вещество;

$a$  – коэффициент поглощения для данной длины волны,  $\text{л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$  ;

$C$  – концентрация вещества,  $\text{моль} \times \text{л}^{-1}$  ;

$l$  – толщина поглощающего слоя, см.

В логарифмической форме получаем (2):

$$A = \lg I_0 / I = \lg 1/T = \varepsilon \cdot C \cdot l,$$

где  $A$  – оптическая плотность;  $T = I / I_0$  – пропускание;

$\varepsilon = 0,434a$  – коэффициент погашения или экстинкции (или молярный коэффициент поглощения).

Логарифмическая форма закона светопоглощения практически более удобна, так как представляет линейную зависимость оптической плотности от концентрации и толщины поглощающего слоя.

Единицы измерения и представление результатов экстракции полимера: % или  $\text{мкг} / \text{мм}^3$ .

После готовности водной вытяжки полимера непосредственно приступают ко второму этапу.

Этап 2 – модифицированная реакция лейкоцитоллиза. Методика измерения включает выполнение следующих манипуляций:

- 1) забор образца крови пациента в объеме 4 мл в вакуумную гепаринизированную пробирку;
- 2) отбор двух порций крови по 0,45 мл в 2 лунки стандартного иммунологического планшета, среди которых определяют контрольную и опытную;
- 3) в контрольную лунку добавляют 0,05 мл изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия;
- 4) в опытную лунку добавляют 0,05 мл готовой водной вытяжки тестируемого полимера;
- 5) планшет закрывают, помещают в термостат ( $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$ , время экспозиции = 2 ч.);
- 6) кровь в лунках тщательно перемешивают стеклянной палочкой;
- 7) кровь из лунок в количестве 0,02 мл с помощью микропипеточных дозаторов переносят в отдельные маркированные («контрольная», «опытная») лунки планшета, содержащие реагент (водный раствора 1% уксусной кислоты и 0,01% метиленового синего (до ненасыщенного бледно-голубого цвета)); уксусная кислота добавляется для лизиса всех иных, помимо лейкоцитов, форменных элементов крови, и облегчения за счет этого дальнейшего микроскопического подсчета; метиленовый синий добавляется для улучшения контрастирования лейкоцитов при последующей микроскопии;
- 8) абсолютное количество лейкоцитов определяют поочередно в пробах из обеих лунок при оптической микроскопии в камере Горяева; для этого производят подсчет количества лейкоцитов в 25 больших квадратах; разрушенные клетки, а также клетки, собирающиеся в агломераты, не учитывают; эксперимент проводится в 5 повторах; также необходимо учитывать, что при подсчете лейкоцитов неизбежна ошибка в 6-8 % случаев;
- 9) далее вычисляется коэффициент лейкоцитоллиза по формуле (3):

$$CL = (L_{\text{контр.}} - L_{\text{опыт.}}) / L_{\text{контр.}} \times 100, \text{ где:} \quad (3)$$

$L_{\text{контр.}}$  – количество сохранных лейкоцитов в контрольной пробе,

$L_{\text{опыт.}}$  – количество сохранных лейкоцитов в опытной пробе,

$CL$  – коэффициент лейкоцитолита, %.

Техническое оснащение включает:

*на этапе 1:* измельчитель для получения частиц известного размера – щековая лабораторная дробилка ЩД-10 («Гульские машины», Россия); аппарат для встряхивания с возможностью контроля температуры – термошейкер МТН-100 («Miulab», Китай); система для мембранной вакуумной фильтрации «ПВФ-47» (ЗАО «Владисарт», Россия); аналитическое оборудование – ИК-Фурье-спектрометр «IRTracer-100» (Shimadzu, Япония); стандартные сита лабораторные из металлической проволочной сетки (ГОСТ Р 51568-99) («Промкомплект», Ростов-на-Дону, Россия);

*на этапе 2:* стандартное оснащение процедурного кабинета, стандартное лабораторное оснащение; шприцы однократного применения; вакуумные пробирки «Vacurette» с гепарином лития («Greiner Bio-One GmbH», Австрия); планшет иммунологический; набор пипеток-микродозаторов; термостат лабораторный «Medline Scientific™ Economy Standard Incubator, 205 L» («Medline Scientific™ ААН26035К», США); оптический лабораторный микроскоп «Olympus CX 31» (Япония), оснащенный иммерсионным объективом; камера Горяева; реагент для подсчёта лейкоцитов «ГЕМСТАНДАРТ-ЛК-1250» («Гемстандарт», Россия).

Для интерпретации и представления результатов была применена система интерпретации полученных значений коэффициента лейкоцитолита по Дуденко Е.В. и Сыдыковой С. (2018):

- $\leq 10\%$  – реакция отрицательная,
- 11-19% – реакция слабоположительная,
- $\geq 20\%$  – реакция резкоположительная.

Учитывая известные данные об крайне низкой гидрофильности синтетических конструкционных полимеров, результат тестирования оценивался

как свидетельствующий о гиперчувствительности, начиная с границы окончания референтного интервала значения (со значения  $CL = 11\%$ ).

### **3.2 Шкала количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций слизистой протезного ложа**

В оценки результатов практической деятельности при использовании ортопедических конструкций часто необходима оценка токсико-аллергических реакций со стороны слизистой протезного ложа и степени их выраженности в количественном виде. Как уже было отмечено выше, для диагностики токсико-аллергических реакций на уровне слизистой полости рта их, согласно данным доступных информационных источников, до настоящего времени не создано. С целью устранения выявленной проблемы автором произведена настоящая разработка, в основу которой положены известные данные о том, что аппликационные тесты – золотой стандарт диагностики контактного аллергического дерматита (Горячкина Л.А., Терехова Е.П., 2012).

Техника выполнения этих тестов была стандартизована Североамериканской группой экспертов. В прототипе методики была предложена к применению полуколичественная оценка аллергической реакции при каждом аппликационном контакте (Адо А.Д., Польшнер А.А., 1963; Адрианова Н.В., Титова М.С., 1970; Петровский Б.В. с соавт., 1979; Горячкина Л.А., Терехова Е.П., 2012; Снимщикова И.А., 2015 и др.). Методику в прототипе осуществляют путем нанесения на поверхность неповрежденной кожи (верхней 1/3 спины, живота или внутренней поверхности предплечья) марлевой салфетки квадратной формы площадью  $1\text{ см}^2$ , смоченного раствором аллергена или его суспензией в вазелине, марлю накрывают полиэтиленовой пленкой квадратной формы площадью  $3\text{ см}^2$  и фиксируют тонкими полосками лейкопластыря.

Одновременно с испытуемым аллергеном на независимом участке кожных покровов таким же образом в качестве контроля ставят пробу с физиологическим раствором. Тесты оставляют на 24 часа. Через 24 часа аллерген с поверхности кожи удаляют и результаты читают спустя 20 минут, необходимых для того, чтобы ушла

неспецифическая реакция раздражения. Повторная или дополнительная оценка проводится через 12, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после постановки тестов. В некоторых случаях приходится удалять аппликационные тесты раньше 24 часов из-за выраженных реакций зуда и жжения у особенно чувствительных пациентов, а остатки тестируемого вещества удаляют с поверхности кожи спиртом. На базе этой методике произведена разработка авторской шкалы количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций в слизистой протезного ложа.

Механизм реакции заключается в том, что аппликационно нанесенный аллерген взаимодействует с Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками (клетками Лангерганса и макрофагами) (Петровский Б.В. с соавт., 1979; Горячкина Л.А., Терехова Е.П., 2012). При наличии сенсibilизации это приводит к развитию аллергического воспаления, выраженность которого оценивается по специальной шкале (Таблица 3.2).

Разработанная методика представляет собой визуальную количественную оценку токсико-аллергических реакций в слизистой протезного ложа (протетического стоматита).

Разработанная методика осуществляется следующим образом:

- 1) макроскопически оценивается исходное состояние слизистой полости рта на предмет отсутствия токсико-аллергических реакций,
- 2) производится установка ортопедической конструкции с базисом из полимерных материалов (в данном исследовании – сложночелюстных протезов и аппаратов),
- 3) в контрольных точках мониторинга – через 1 неделю, 1 месяц, 6 месяцев и 1 год – в слизистой протезного ложа макроскопически оценивается наличие и выраженность токсико-аллергических реакций по специально разработанной шкале.

Критерии (описания реакции), использованные на шкале, построены по аналогии с таковыми в методике кожного аппликационного тестирования на предмет аллергического дерматита.

В разработанной методике в отличие от аналога в роли биологической аппликационной поверхности выступают не кожные покровы, а слизистая протезного ложа. Допустимость такой «замены» без потери релевантности проводимого тестирования подтверждается известными данными о стереотипии патогенеза и семиотики большинства аллергических проявлений на кожных и слизистых покровах (Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л., 2011; Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2009; Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Заратьянц О.В., 2013), включая стоматологическую сферу (Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2019; Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М., 2021; Бородовицина С.И. с соавт., 2019 и др.).

По этой же причине допустима аналогия построения критериев количественной оценки (Таблица 3.2) в разработанной методике с методикой-аналогом.

В разработанной методике в отличие от аналога в роли агента аппликации вместо марлевого фрагмента с нанесенным аллергеном выступает поверхность полимерного базиса протеза. Допустимость такой «замены» без потери релевантности проводимого тестирования подтверждается известными данными о том, что полиметилакриловые и иные полимеры в составе базисов ортопедических конструкций способны вызывать явления местной контактной аллергии в слизистой протезного ложа (Каменев В.В., 1970; Гаврилов Е.И., 1979; Бабаян Э.А., 1997; Велкер Д., 1997; Гожая Л.Д., 1998, 2001; Жолудев С.Е., 1998, 2005; Каливрадзян Э.С. с соавт., 2001, 2014; Подопригора А.В., 2006, 2013; Цимбалистов А.В., 2006; Малый А.Ю., Басков Д.В., Минаев С.С., 2006; Поюровская И.Я., 2008; Калиниченко В.С., 2011; Гооге Л.А., Розалиева Ю.Ю., 2013; Автандилов Г.А., 2013; Бывальцева С.Ю., 2013; Бородовицина С.И. с соавт., 2019; Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019; Чижов Ю.В., 2021 и др.).

В разработанной методике в отличие от аналога этапами мониторинга вместо 12, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после аппликации аллергена являются 1 неделя, 1 месяц, 6 месяцев и 1 год после протезирования. Это с учетом специфики предметной области стоматологии обусловлено сочетанием двух факторов:

1. медленный темп аллергического взаимодействия твердой полимерной поверхности и слизистой протезного ложа (Каменев В.В., 1970; Каливграджян Э.С. с соавт, 2001, 2014; Подопригора А.В., 2006, 2013; Манак Т.Н., Борисенко Л.Г., 2019);

2. этапы контроля качества протезирования, обусловленные периодом адаптации к протезу, эмпирически обоснованными стадиями мониторинга хронической механической травматизации тканей, качества припасовки, состояния протеза, манифестации протез-ассоциированных поражений слизистой и др., и принятые по этой причине в ортопедической стоматологии (Подопригора А.В., 2006, 2013).

Отличия разработанной методики от прототипа приведены в сводной Таблице 3.1.

**Таблица 3.1 – Различия разработанной и известной методик оценки аллергического тестирования**

Характеристика	Методика	
	Известная	Разработанная
Тип оценки	Полуколичественная	Количественная
Поверхность аппликации	кожные покровы	слизистая протезного ложа
Агент аппликации	марлевая салфетка с нанесенным аллергеном	поверхность базиса протеза
Этапы мониторинга результатов	12, 24, 48, 72, 96, 120 часов после аппликации	1 неделя, 1 месяц, 6 месяцев, 1 год после протезирования

Преимуществами разработанной методики по сравнению с прототипом являются:

1. адаптация для диагностики состояния слизистой полости рта;
2. количественный тип диагностических оценок, что повышает удобство их документирования, допускает сопоставимость с другими количественными показателями и обоснованное применение в прямых расчетах вариационной статистики.

Интерпретация и представление результатов тестирования производятся в соответствии с Таблицей 3.2.

Применение разработанной автором диссертационного исследования Шкалы показало свою эффективность в процессе разработки и реализации «Персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов» (п. 4.4 Главы 4).

### 3.3 Методика расширенной фотостоматоскопии

Метод расширенной фотостоматоскопии, предложенный автором диссертационного исследования, заключался в четырехэтапном последовательном выявлении в рамках одной диагностической процедуры макроскопических морфофункциональных нарушений слизистой полости рта и «скрытых» зон ее воспалительно-атрофических изменений.

Как уже было отмечено выше в Главе 2 различия между этапами макроскопического обследования отличались конкретными методиками, в том числе следующими:

*этап 1:* «стандартная» стоматоскопия для ориентировочной диагностики и уточнения плана визуального осмотра слизистой оболочки рта;

*этап 2:* фотостоматоскопия для улучшения качества визуализации интересующих участков слизистой, документирования результатов и подготовки первичных данных для цифрового анализа изображений на этапе 4;

*этап 3:* аутофлуоресцентная стоматоскопия в качестве дополнительной уточняющей методики (см. ниже);

*этап 4:* модифицированная макрогистохимическая проба Шиллера-Писарева для выявления зон воспалительно-атрофических изменений слизистой и их последовательного цифрового анализа.

Этап 1: «стандартная» стоматоскопия. Проводилась по традиционной методике путем визуального осмотра слизистой без дополнительного оснащения при условии ее тщательного освещения.

Данные исследования записывали в собственно разработанные бланки для документирования медицинской информации, включающие схему-топограмму слизистой оболочки полости рта, разработанную Roed-Petersen & Renstrup в 1969 году и рекомендованную ВОЗ, в модификации О.С. Гилевой с соавторами в 2008 году, рекомендованную сотрудниками кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Рисунок 3.1).

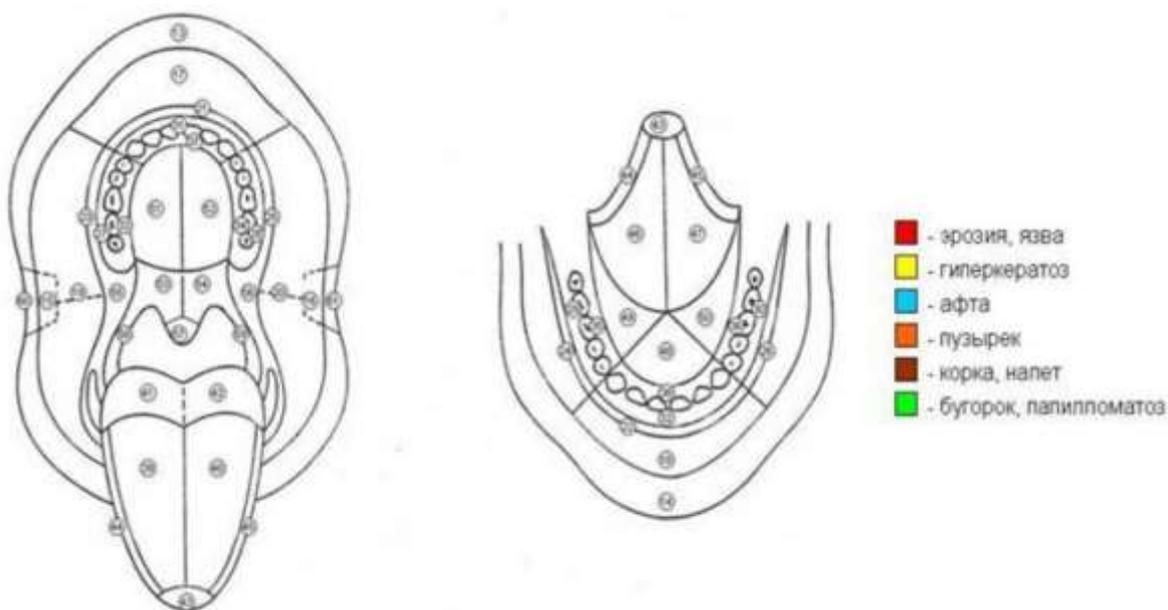


Рисунок 3.1 – Схема-топограмма токсико-аллергических поражений слизистой полости рта в соответствии с системой Roed-Petersen & Renstrup (1969) для топографирования зон локализации элементов поражения в модификации Гилевой О.С. и соавторов (РП № 2436 от 22.02.2008 г., с цветовой кодировкой зон поражения по ВОЗ)

Этап 2: фотостоматоскопия. В качестве фотостоматоскопа использовалась интраоральная видеокамера, передающая изображение на монитор персонального компьютера. Сначала проводилось обзорное исследование по вышеуказанной схеме, затем прицельное исследование зон слизистой, вызывающих диагностический интерес, при различных режимах увеличения. При документировании данных сначала получали снимки участков нормальной

слизистой, затем измененной или подозреваемой на измененность. При фотографировании подозрительного участка слизистой с правой или левой стороны производился снимок такого же участка с контралатеральной стороны. При динамическом одних и тех же участков исследовании снимки производились при условии одинакового масштабирования.

Этап 3: аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС). Работа метода основана на том, что при освещении слизистой полости рта излучением ультрафиолетового с длиной волны диапазона (400 нм) возникает ее свечение – спонтанная или аутофлуоресценция (АФС), которое можно визуализировать через специальные очки-светофильтры в условиях затемненного помещения. При этом интактная слизистая имеет зеленое свечение. При высокой вероятности наличия в участках слизистой морфофункциональных изменений их свечение отсутствует (т.н. «эффект темного пятна») или становится аномальным (красным).

Отсутствие свечения более характерно для онкогенных очагов слизистой, красное свечение – для очагов воспаления или высокого уровня бактериальной контаминации (вследствие высокого содержания в них эндогенных порфиринов). Преимуществами аутофлуоресцентной стоматоскопии являются неинвазивность и простота применения, время осмотра около 2-3 минут, высокая диагностическая чувствительность (одобрено кафедрой госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова), отсутствие расходных материалов, простая система обучения специалистов. Этап также часто дополнялся фотодокументированием.

Этап 4: модифицированная макрогостохимическая проба Шиллера-Писарева с двойным контрастированием и последующим цифровым анализом зон воспалительно-атрофических изменений слизистой. Обоснованием выбора метода является то, что в настоящее время в клинике ортопедической стоматологии наиболее широко используется визуальный метод выявления зон перегрузки под базисами ортодонтических конструкций, которым является макрогостохимическое исследование слизистой оболочки протезного ложа.

Визуально данные участки хронического воспаления в виде гиперемии различной степени выраженности, эрозий, язв, ссадин, пролежней выявляются вследствие длительного механического давления некоторых участков базиса. Это способствует увеличению сроков адаптации к конструкциям, большему количеству коррекций, ускоренному развитию атрофических процессов слизистой оболочки и костной ткани протезного ложа, что значительно ухудшает условия последующего ортодонтического лечения.

Иллюстративные примеры материалов по фотостоматоскопии в составе настоящего исследования представлены на Рисунках. 3.2 – 3.4.

«Классическая» макрогистохимическая проба Шиллера-Писарева основана на выявлении гликогена в тканях СОПР, содержание которого при воспалении резко возрастает, в том числе за счет нарушения кератинизации эпителия. Соответственно воспаление возникает в ответ на механическую компрессию слизистой оболочки полости рта базисами ортодонтических конструкций. Реагент Шиллера-Писарева взаимодействует с клетками эпителия слизистой и окрашивает её с различной степенью интенсивности в зависимости от степени воспалительной реакции.

Техника метода состояла в следующем.

Сначала исследование проводили у всех пациентов до наложения пластин. После этого оно проводилось у пациентов сравниваемых групп после установки протезов с базисами из акриловых полимеров (на этапах через 7 суток, 1 месяц и 6 месяцев после протезирования).

Исследование включало следующие этапы:

*этап 1:* «первичное окрашивание» – обработка слизистой протезного ложа реагентом Шиллера-Писарева (2 г йодида калия + 1 г кристаллического йода на 40 мл дистиллированной воды);

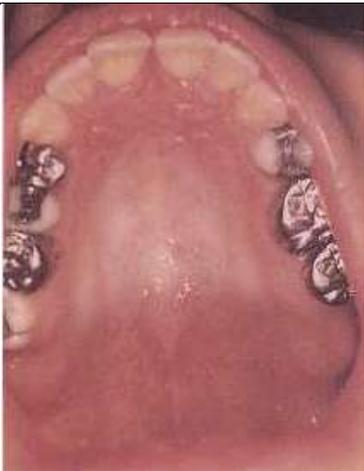
		
Визуальные примеры нормальной слизистой оболочки рта		
		
Гиперемия в пределах протезного ложа	Афта	Язва
		
токсико-аллергический гингивостоматит	Катаральный глоссит с подтверждённой реакцией на метилметакрилаты	Катаральный токсико-аллергический стоматит

Рисунок 3.2 – Иллюстративные примеры материалов по расширенной фотостоматоскопии в составе настоящего исследования: варианты токсико-аллергических проявлений («стандартная» стоматоскопия)

		
Слизистая щеки	Твердое и мягкое небо	Дно полости рта

Визуальные примеры зеленого свечения интактной слизистой полости рта

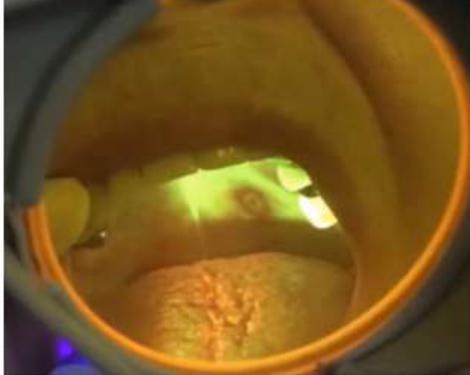
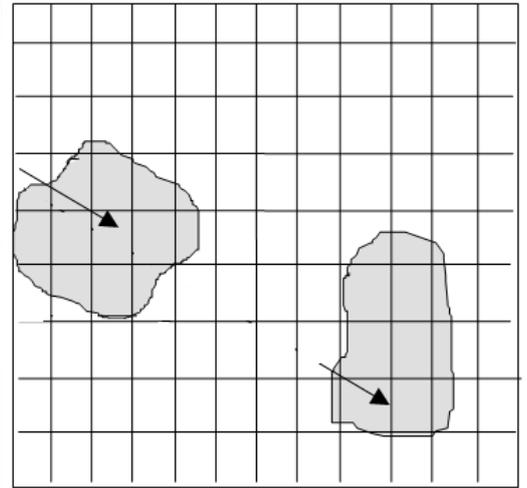
		
Красное свечение слизистой языка вследствие присутствия бактериального налета	Эффект «темного пятна (онконастороженность)	Хроническая токсико-аллергическая эрозия

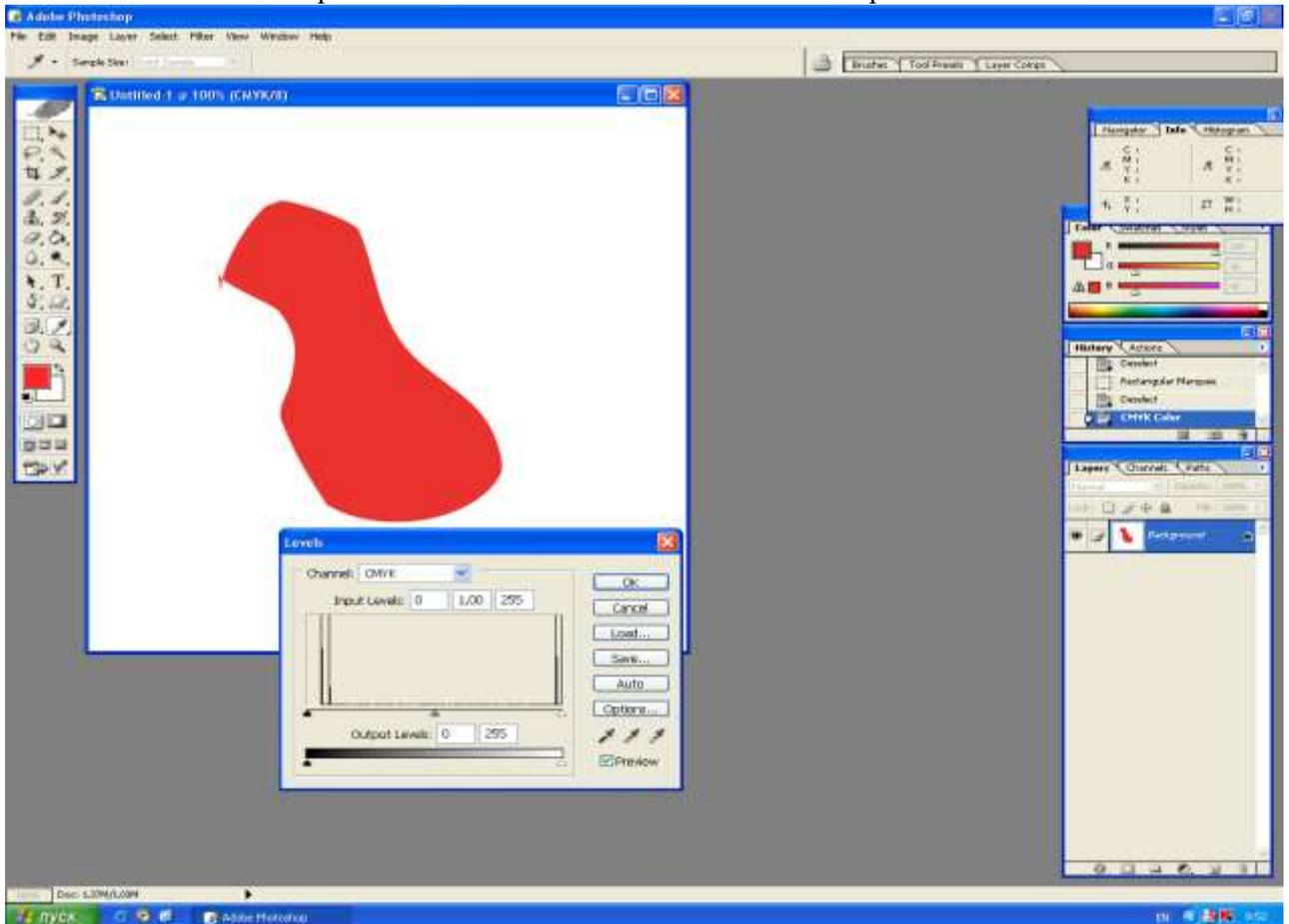
Рисунок. 3.3 – Иллюстративные примеры материалов по расширенной фотостоматоскопии в составе настоящего исследования (аутофлуоресцентная стоматоскопия)



этап 1:  
окрашивание слизистой протезного  
ложа при модифицированной  
макротоксхимической пробе Шиллера-  
Писарева



этап 2:  
на рисунке приведено  
цифровое изображение прозрачной  
пленки; стрелками указаны  
очерченные зоны воспаления



этап 3: цифровая обработка изображений

Рисунок 3.4 – Иллюстративные примеры материалов по расширенной  
фотостоматоскопии в составе настоящего исследования (методика определения  
площади воспаления слизистой протезного ложа)

*этап 2:* при «неубедительности» прокрашивания слизистой при визуальной оценке – «усиление» окрашивания 1% - м раствором толуидинового синего; применение этапа связано с тем, что степень окрашивания при незначительной воспалительной реакции настолько мала, что невооруженным глазом её бывает сложно обнаружить; поэтому через 30-60 секунд на слизистую оболочку наносили указанный реагент, который обладает свойством окрашивать ядрышки ядер эпителиоцитов, тем самым контрастируя зоны первичной окраски (см. выше Рисунок 3.4).

*этап 3:* определение площади воспалительных изменений; так, при обнаружении окраски слизистой оболочки протезного ложа далее оценивалась площадь воспаления посредством «оцифровки» изображений зон воспаления с использованием графического редактора Adobe Photoshop CS3 (2007); технически это производилось четырехэтапно.

На первом этапе к зоне, окрашенной на слизистой, прикладывался лист полиэтиленовой пленки с нанесенной на нее миллиметровой разметкой, зоны очерчивались перманентным спиртовым маркером с минимальной толщиной пера; далее полученный рисунок сканировался и сохранялся в памяти персонального компьютера в виде файла цифрового изображения с разрешением 300 точек на дюйм в квадрате.

На втором этапе созданное изображение открывалось в редакторе Adobe Photoshop.

С помощью редактора, используя функцию «лассо», обводилась область, площадь которой необходимо рассчитать (Рисунок 3.4).

Третьим этапом являлось использование функции «Гистограмма», которая автоматически рассчитывала площадь выделенной области.

На четвертом этапе показатели площадей зон воспалительных изменений суммировались в суммарную величину для конкретного пациента. Воздействие базисов ортопедических конструкций на слизистую оболочку протезного ложа оценивалось по уменьшению суммарных площадей зон воспаления. Суммарная

величина площадей зон воспалительной реакции слизистой оболочки протезного ложа рассчитывалась по следующей формуле (4):

$$\sum S = s_1 + s_2 + s_3 + s_4 + \dots + s_n, \text{ где:} \quad (4)$$

$\sum S$  – суммарная площадь;

$s_1, s_2, s_3, s_4, s_n$  – площади отдельных зон воспалительной реакции слизистой оболочки протезного ложа.

Предварительная интерпретация результатов. При отсутствии воспаления слизистая не окрашивается реагентом Шиллера-Писарева с «усилением» раствором толуидинового синего. Появление различного количества гликогена = различной интенсивности хронического воспаления обеспечивает окрашивание участков слизистой реагентом Шиллера-Писарева в различные оттенки коричневого, раствор толуидинового синего усиливает их визуализацию.

Окончательная интерпретация результатов производилась по полученным данным расчетов площадей воспаления слизистой оболочки протезного ложа (см. выше).

Для оценки уровня атрофических изменений в сравниваемых группах в течение 6-месячного периода наблюдения производился подсчет количества пациентов, у которых при стоматоскопии выявлялись атрофические изменения слизистой, контактирующей с базисом ортопедической конструкции. Результаты представлялись в % от общего количества пациентов в группе.

Оценка длительности периода адаптации тканей к ортодонтической конструкции производилась согласно официальным данным (Лебедеико И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н., 2016) в течение 1 месяца (в течение этого периода определялось время наступления начальной адаптации, что подразумевало купирование воспалительно-атрофических проявлений и перманентное отсутствие жалоб пациентов, в сутках).

**Таблица 3.2 – Шкала количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций слизистой протезного ложа**

Описание реакции	Обозначение результата		Интерпретация
	Полуколичественная оценка	Количественная оценка, баллы	
Изменения отсутствуют	–	0	отрицательная
Небольшая эритема	±	1	сомнительная
Большая эритема	+	2	слабоположительная
Большая эритема + отек	++	3	положительная
Большая эритема + отек + Умеренная везикуляция	+++	4	резкоположительная
Большая эритема + отек + выраженная везикуляция, иногда – иъязвление	++++	5	очень резкоположительная

## ГЛАВА 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 4.1 Определение фактической частоты развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов

На первом этапе исследования была определена фактическая частота встречаемости токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта в процессе эксплуатации сложночелюстных протезов и аппаратов. Было установлено, что среди репрезентативной выборки пациентов ( $n = 100$  человек), характеристики которых соответствовали условиям исследования, общее количество выявленных случаев токсико-аллергических реакций составило 14% (14 из 100 пациентов), количество случаев без них – соответственно 86% (86 из 100 пациентов) (Рисунок 4.1).

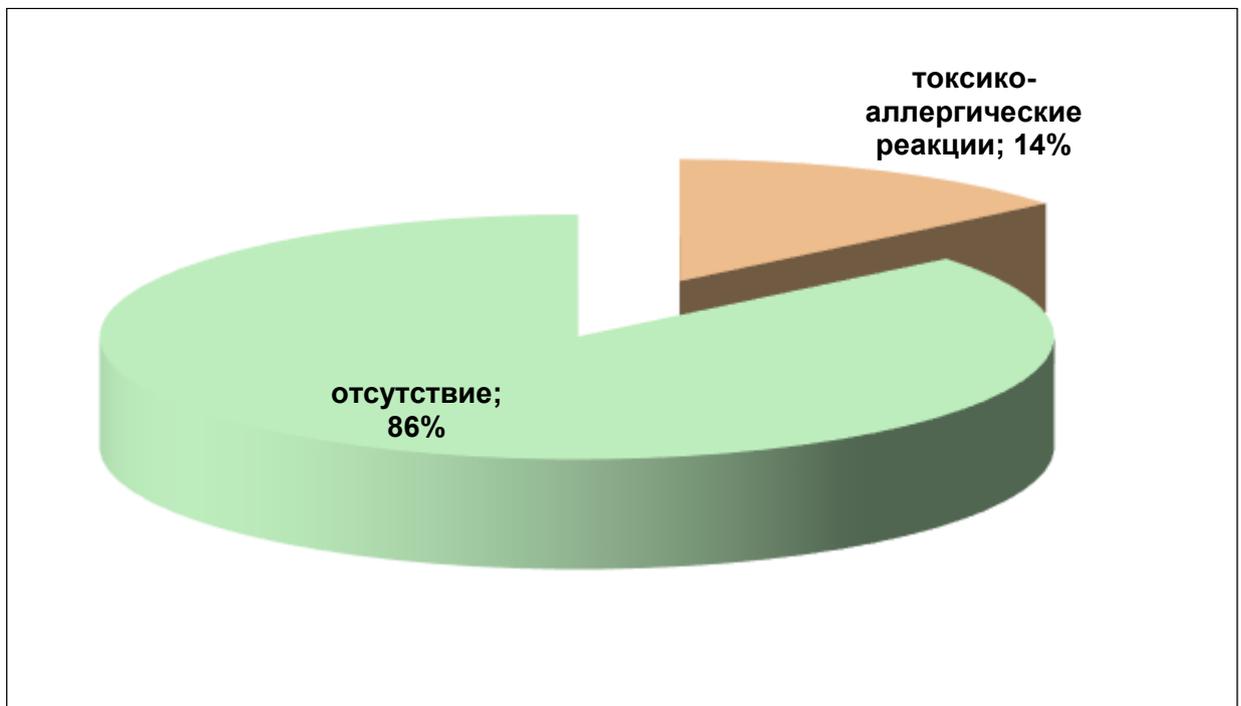
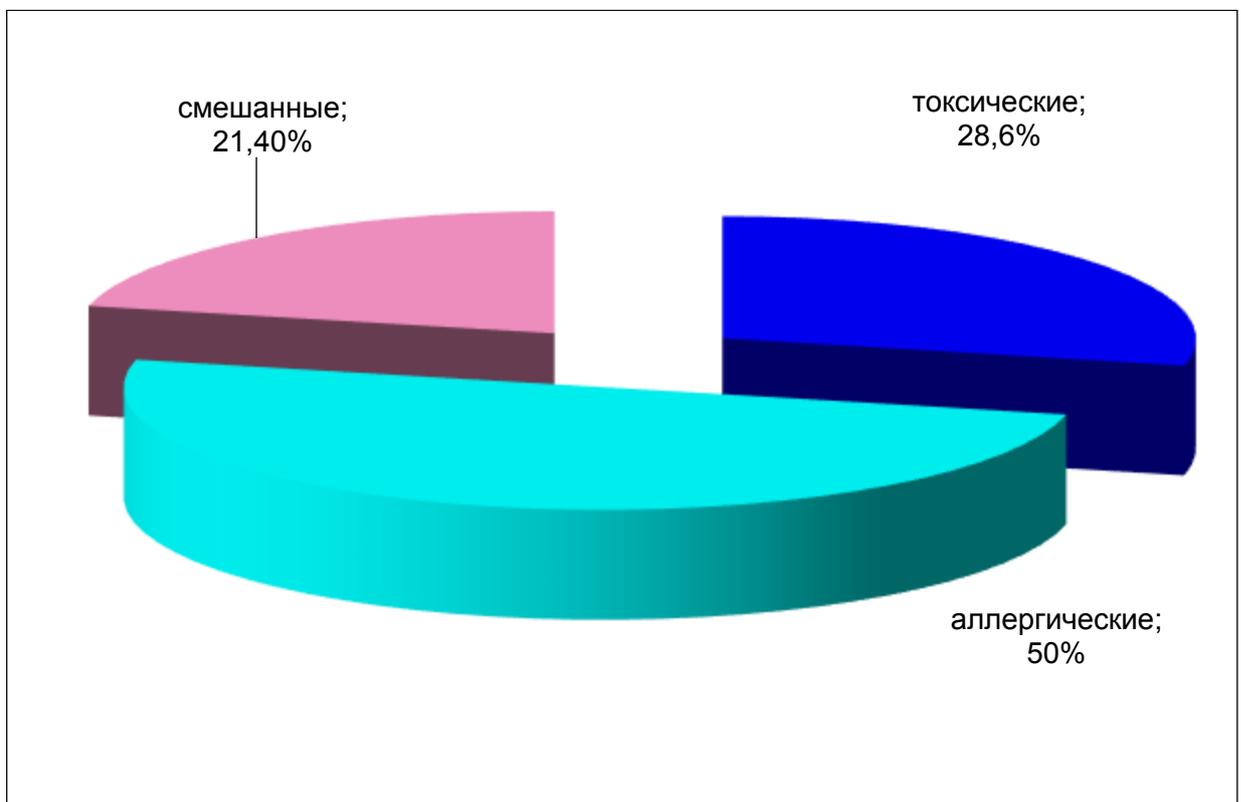


Рисунок 4.1 – Общее количество выявленных токсико-аллергических реакций при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов

При детализации вариантов реакций со стороны слизистой полости рта, входящих в изучаемую группу патологических состояний, было установлено, что выделенные 14% включают в себя местные токсические реакции (4%), местные аллергические реакции (7%) и смешанные (3%). Таким образом, при выделении сектора пациентов с местными токсико-аллергическими реакциями на 100% установлено их следующее соотношение между собой (Рисунок 4.2):

- токсические – 28,6%;
- аллергические – 50,0%;
- смешанные – 21,4%.



**n = 14 человек**

Рисунок 4.2 – Соотношение вариантов реакций со стороны слизистой полости рта в составе изучаемой группы токсико-аллергических состояний (случайная нерепрезентативная выборка)

На основании данных, представленных на Рисунке 4.2, рейтинг вариантов реакций со стороны слизистой полости рта следует представить в виде аллергические (50%) → токсические (28,6%) → смешанные (21,4%).

Подводя итоги результатов первого этапа исследования, было сделано следующее заключение:

- общее количество случаев местных токсико-аллергических реакций при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов составляет 14%;
- среди выявленной совокупности случаев местных токсико-аллергических реакций первое место в их рейтинге с большим преобладанием над всеми остальными занимает аллергический вариант (50%, т.е. половина всех случаев), токсический и смешанный занимают второе (28,6%) и третье (21,4%) место соответственно.

#### **4.2 Качественно-количественный состав**

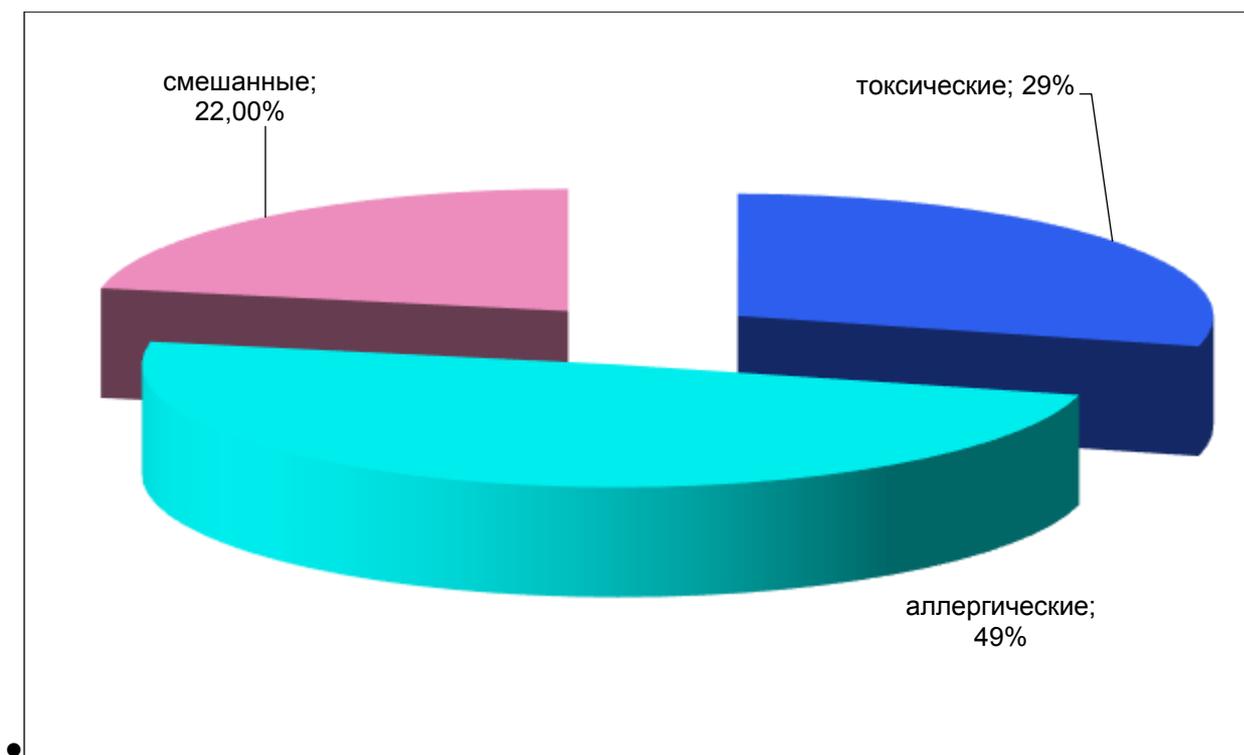
##### **токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов**

На втором этапе исследования на репрезентативной выборке пациентов (n = 100 пациентов), получающих лечение с помощью сложночелюстных протезов и аппаратов и имеющих после его начала развитие токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта, был изучен точный качественно-количественный состав этих патологических состояний. Результаты этапа показали следующее.

Детализация этиопатогенетических типов реакций слизистой. Было установлено, что выделенные в составе репрезентативной выборки (n<sub>2</sub> = 100 человек) исследуемые состояния включают в себя местные токсические реакции (29%), местные аллергические реакции (49%) и смешанные (22%).

Таким образом, устанавливается их следующее соотношение между собой (Рисунок 4.3):

- токсические – 29%; аллергические – 49%; смешанные – 22%.



**n = 100 человек**

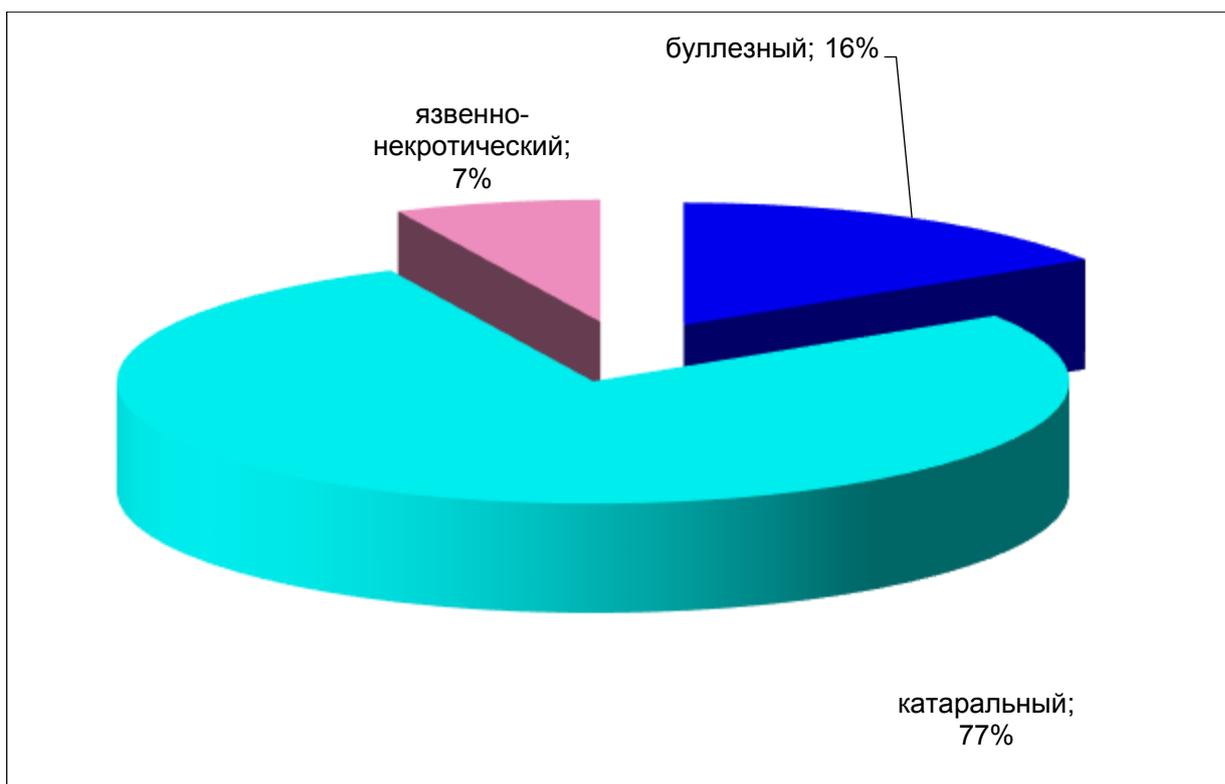
Рисунок 4.3 – Соотношение вариантов реакций со стороны слизистой полости рта в составе изучаемой группы токсико-аллергических состояний (неслучайная репрезентативная выборка)

Выявленное распределение изучаемых состояний по этиопатогенетическим типам приблизительно соответствует таковому, полученному на нерепрезентативной выборке пациентов (n = 14 человек) на предыдущем этапе исследования в пункте 4.2.

На основании данных, представленных выше на Рисунке 4.3, рейтинг вариантов реакций со стороны слизистой полости рта следует представить в виде: «аллергические (49%) → токсические (29%) → смешанные (22%)».

Анализ соотношения форм протетического стоматита. В составе репрезентативной выборки (n<sub>2</sub> = 100 человек) были выявлены следующие формы протетического стоматита (Рисунок 4.4):

- катаральный – 77%;
- буллезный – 16%;
- язвенно-некротический – 7%.



**n = 100 человек**

Рисунок 4.4 – Соотношение форм протетического стоматита в составе изучаемой группы токсико-аллергических состояний (неслучайная репрезентативная выборка)

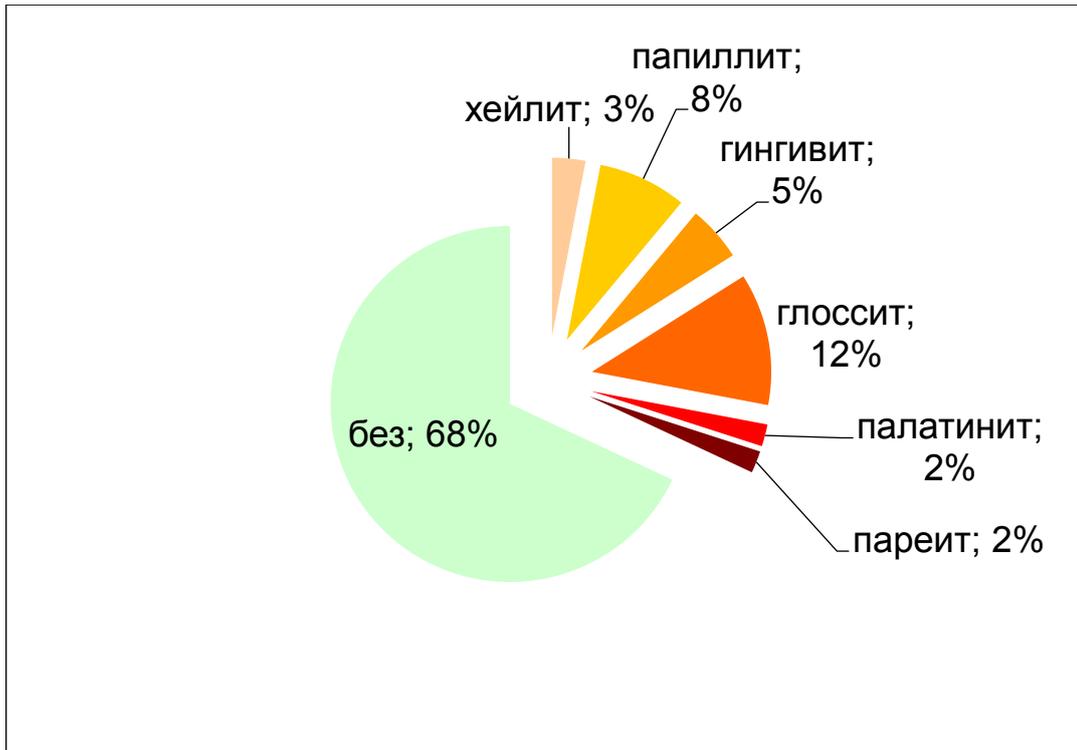
На основании данных, представленных на Рисунке 4.4, рейтинг форм протетического стоматита следует представить в виде:

катаральный (77%) → буллезный (16%) → язвенно-некротический (7%).

Отмечается абсолютное статистическое преобладание катаральных форм.

В составе репрезентативной выборки (n = 100 человек) были выявлены следующие дополнительные по отношению к протетическому стоматиту поражения слизистой полости рта (Рисунок 4.5):

- хейлит – 3%;
- папиллит – 8%;
- гингивит – 5%;
- глоссит – 12%;
- палатинит – 2%; пареит – 2%.



**n = 100 человек**

Рисунок 4.5 – Соотношение дополнительных по отношению к протетическому стоматиту поражений слизистой полости рта в составе изучаемой группы токсико-аллергических состояний (неслучайная репрезентативная выборка)

Общее относительное количество дополнительных поражений слизистой составило 32%, относительное количество случаев без них – соответственно, 68%

Таким образом, в большинстве случаев (68%) отмечается развитие протетического стоматита без дополнительных поражений слизистой полости рта.

На основании данных, представленных выше на Рисунке 4.5, рейтинг самих форм дополнительных поражений слизистой следует представить в виде

«глоссит (12%) → папиллит (8%) → гингивит (5%) → хейлит (3%) → палатинит (2%) = пареит (2%)».

Подводя итоги результатов второго этапа исследования на основании статистического анализа репрезентативной группы пациентов следует заключить, что при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов в структуре токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта выявлено следующее:

- в этиопатогенетическом отношении преобладали аллергические варианты (49%); тем не менее токсические и смешанные также встречались нередко (29% и 22% соответственно);

- в нозологическом отношении по протетическим стоматитам преобладали катаральные формы (77%), буллезные и язвенно-некротические также имели место, но встречались существенно реже (16% и 7% соответственно);

- в большинстве случаев (68%) протетический стоматит протекает без дополнительных по отношению к нему поражений слизистой полости рта; в ряде случаев (32%) имело место присоединение таких дополнительных поражений, как хейлит (3%), папиллит (8%), гингивит (5%), глоссит (12%), палатинит (2%) и пареит (2%); при этом по частоте встречаемости глоссит, папиллит и гингивит занимали первые 3 места в их рейтинге.

Следует отметить, что полученные результаты второго этапа исследования также являются независимым подтверждением актуальности изучаемой проблемы.

### **4.3 Результаты сравнительного анализа макро- и микроскопических проявлений токсико-аллергических реакций со стороны слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера**

#### **4.3.1 Анализ микроскопической картины токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа**

В первой части третьего этапа исследования была определена сравнительная микроскопическая картина слизистой полости рта при использовании в качестве материала базисов «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера в процессе эксплуатации сложночелюстных протезов и аппаратов по ключевым цитологическим параметрам – уровням нейтрофильной, эозинофильной и фибробластической инфильтрации.

Результаты динамического исследования уровня нейтрофильной инфильтрации слизистой следующие.

На этапе «до протезирования» в обеих сравниваемых группах количество нейтрофилов было идентичным и составляло от 1 до 2 ед. в п/з ( $1,6 \pm 0,01$  ед. в п/з) (Рисунок 4.6). Это говорит о полной однородности (сопоставимости) групп по данному показателю до начала ортопедического лечения.

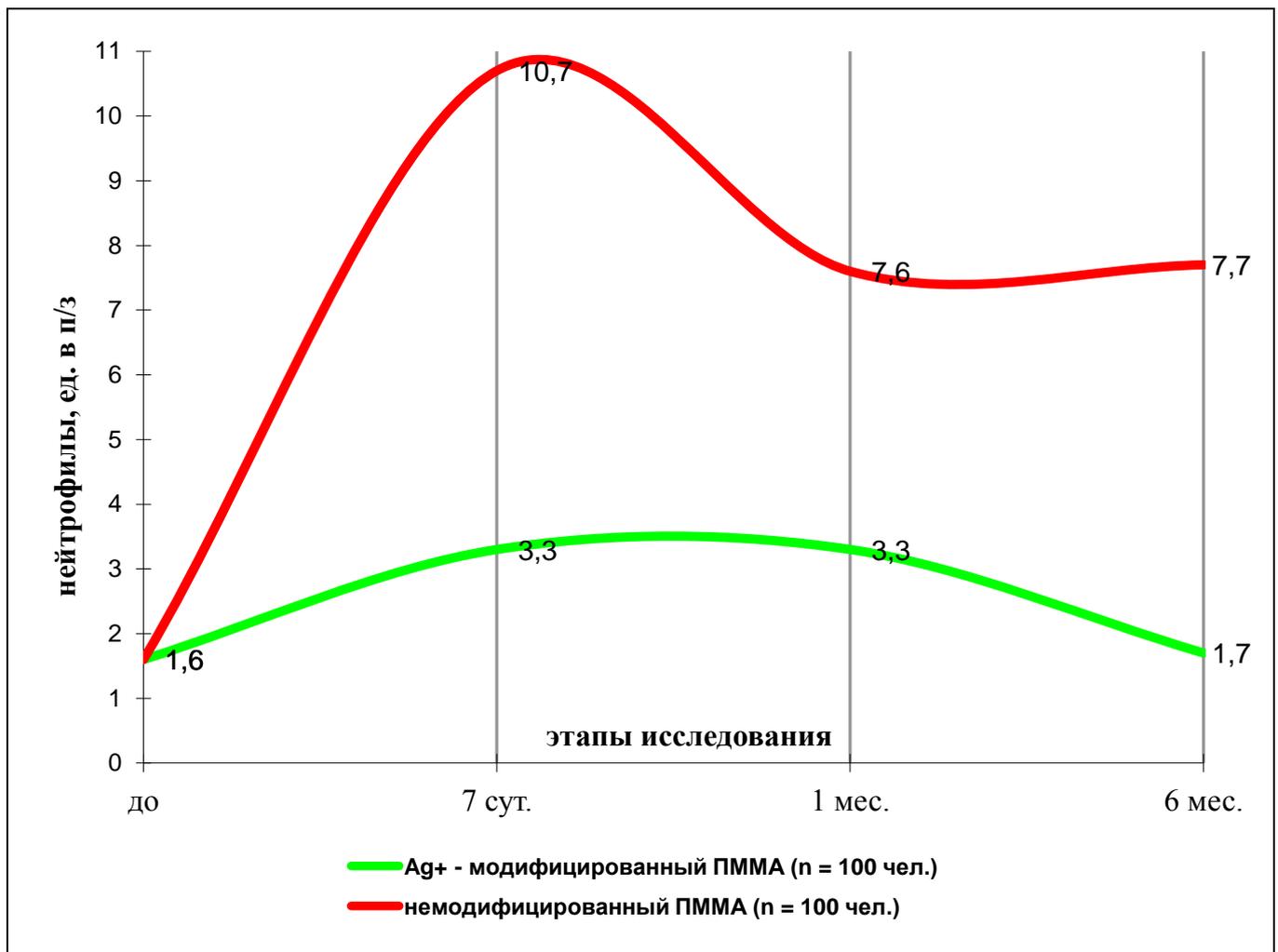


Рисунок 4.6 – Динамика концентрации нейтрофилов в слизистой полости рта в условиях использования сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера

Статистический анализ выявил отсутствие межгрупповых различий показателя «Нейтрофилы» на этапе «до протезирования» ( $M \pm s_{\text{группы 3}} = 1,6 \pm 0,01$  ед.

в п/з;  $M \pm s$  группы 1 =  $1,6 \pm 0,01$  ед. в п/з; параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, уровень статистической значимости  $p > 0,05$  ( $p = 0,111111$ ) во всех случаях межгрупповых различий) (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1 – Результаты статистического анализа уровня нейтрофильной инфильтрации слизистой протезного ложа в динамике в сравниваемых группах**

Часть 1: детализация вариационных статистик										
* Этап	группы / полимер	n, чел.	M	$\pm s$	min	max	Me	LQ	UQ	m
До лечения	модифицированный	100	1,6	0,01	1	2	1,5	1	2	0,001
	немодифицированный	100	1,6	0,01	1	2	1,5	1	2	0,001
Через 1 неделю	модифицированный	100	3,3	0,37	2	4	3,0	2	4	0,037
	немодифицированный	100	10,7	1,38	9	12	10,0	9	11	0,138
Через 1 месяц	модифицированный	100	3,3	0,37	2	4	3,0	2	4	0,037
	немодифицированный	100	7,6	2,21	6	8	7,0	6	8	0,221
Через 6 месяцев	модифицированный	100	1,7	0,12	1	2	1,5	1	2	0,012
	немодифицированный	100	7,6	0,10	6	8	7,0	6	8	0,110
Часть 2: уровни статистической значимости межгрупповых различий: приведены точные значения p										
До лечения	модифицированный	0,111111								
	немодифицированный									
Через 1 неделю	модифицированный	0,000398								
	немодифицированный									
Через 1 месяц	модифицированный	0,000199								
	немодифицированный									
Через 6 месяцев	модифицированный	0,000185								
	немодифицированный									

Примечание: курсивом выделены статистически значимые уровни различий.

На этапе «через 1 неделю» при использовании модифицированного полимера (группа 3  $n_3 = 100$  человек) значение показателя составило от 2 до 4 ( $3,3 \pm 0,37$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.6).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n = 100$  пациентов) значение показателя составляет от 9 до 12 ( $10,7 \pm 1,38$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.6).

При сопоставлении результатов относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя была определена на уровне 87,5% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного полимера.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Нейтрофилы» на этапе «через 7 суток» (медиана  $Me_{\text{группы 3}} = 3$  ед. в п/з, квартили  $LQ = 2$ ,  $UQ = 4$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 10$  ед. в п/з,  $LQ = 9$ ,  $UQ = 11$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.1).

На этапе «через 1 месяц» в условиях использования модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) значение показателя составило от 2 до 4 ( $3,3 \pm 0,37$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.1).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 6 до 8 ( $7,6 \pm 2,21$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.6).

При сопоставлении результатов относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя была определена на уровне 56,8% с преимуществом со стороны группы, где использовали модифицированный полимер.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Нейтрофилы» на этапе «через 1 месяц» ( $Me_{\text{группы 3}} = 3$  ед. в п/з,  $LQ = 2$ ,  $UQ = 4$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 7$  ед. в п/з,  $LQ = 6$ ,  $UQ = 8$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.1).

На этапе «через 6 месяцев» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) значение показателя составляет от 1 до 2 ( $1,7 \pm 0,12$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.6).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значения показателя также составили от 6 до 8 ( $7,7 \pm 1,10$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.6).

При сопоставлении результатов относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя была определена на уровне 78,6% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного полимера.

Статистический анализ выявил статистически значимые межгрупповые различия показателя «Нейтрофилы» на этапе «через 6 месяцев» ( $Me_{\text{группы 3}} = 1,5$  ед. в п/з,  $LQ = 1$ ,  $UQ = 2$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 7,0$  ед. в п/з,  $LQ = 6$ ,  $UQ = 8$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.1).

Динамические изменения концентрации нейтрофилов в сравниваемых группах визуализированы выше на Рисунке 4.6.

Таким образом, при использовании «стандартного» полимера в течение первой недели после начала ортопедического лечения в составе цитологической картины слизистой протезного ложа наблюдается более чем трехкратное повышение абсолютного количества нейтрофилов. Через месяц и полгода после протезирования их количество стабильно превышает норму в 4,5 раза.

При использовании модифицированного полимера абсолютное количество нейтрофилов не превышает физиологических значений и находится в диапазоне 1,5-3 ед. в п/з на протяжении всего периода исследования. На протяжении всего периода исследования преимущество контрольной группы по данному показателю достигает 85,7% и не бывает ниже 57,1% (Рисунок 4.6). Это свидетельствует об интенсификации за счет присутствия токсико-аллергического компонента умеренного неспецифического воспаления слизистой протезного ложа в ответ на контактные взаимодействия с инородной поверхностью из акрилового полимера. Применение модификации метилметакрилового полимера в этих условиях в значительном количестве случаев позволяет не допустить интенсификации провоспалительной реакции со стороны слизистой.

Результаты динамического исследования уровня фибробластической инфильтрации слизистой следующие.

На этапе «до начала ортопедического лечения» в обеих сравниваемых группах значение показателя было идентичным и составляло 1 балл во всех случаях (Рисунок 4.7). Это говорит о полной исходной однородности (сопоставимости) групп по данному показателю.

Статистический анализ выявил отсутствие межгрупповых различий показателя «Уровень фибробластической инфильтрации» на этапе «до начала ортопедического лечения» ( $Me_{\text{группы 3}} = 1 \text{ балл}$ ,  $LQ = 1$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 1 \text{ балл}$ ,  $LQ = 1$ ,  $UQ = 1$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости межгрупповых различий  $p > 0,05$  ( $p = 0,111111$ ) (Таблица 4.2).

На этапе «через 1 неделю» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) значение показателя продолжает оставаться на уровне 1 балла во всех случаях (Рисунок 4.7). При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 2 до 3 ( $2,8 \pm 0,03$ ) баллов (Рисунок 4.7).

При сопоставлении групп с использованием «стандартного» и модифицированного полимера относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составляет 33,3% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного материала.

Статистический анализ выявил статистически значимые межгрупповые различия показателя «Уровень фибробластической инфильтрации» на этапе «через 7 суток» ( $Me_{\text{группы 2}} = 1,0 \text{ балл}$ ,  $LQ = 1$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 3}} = 2 \text{ балла}$ ,  $LQ = 2$ ,  $UQ = 3$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.2).

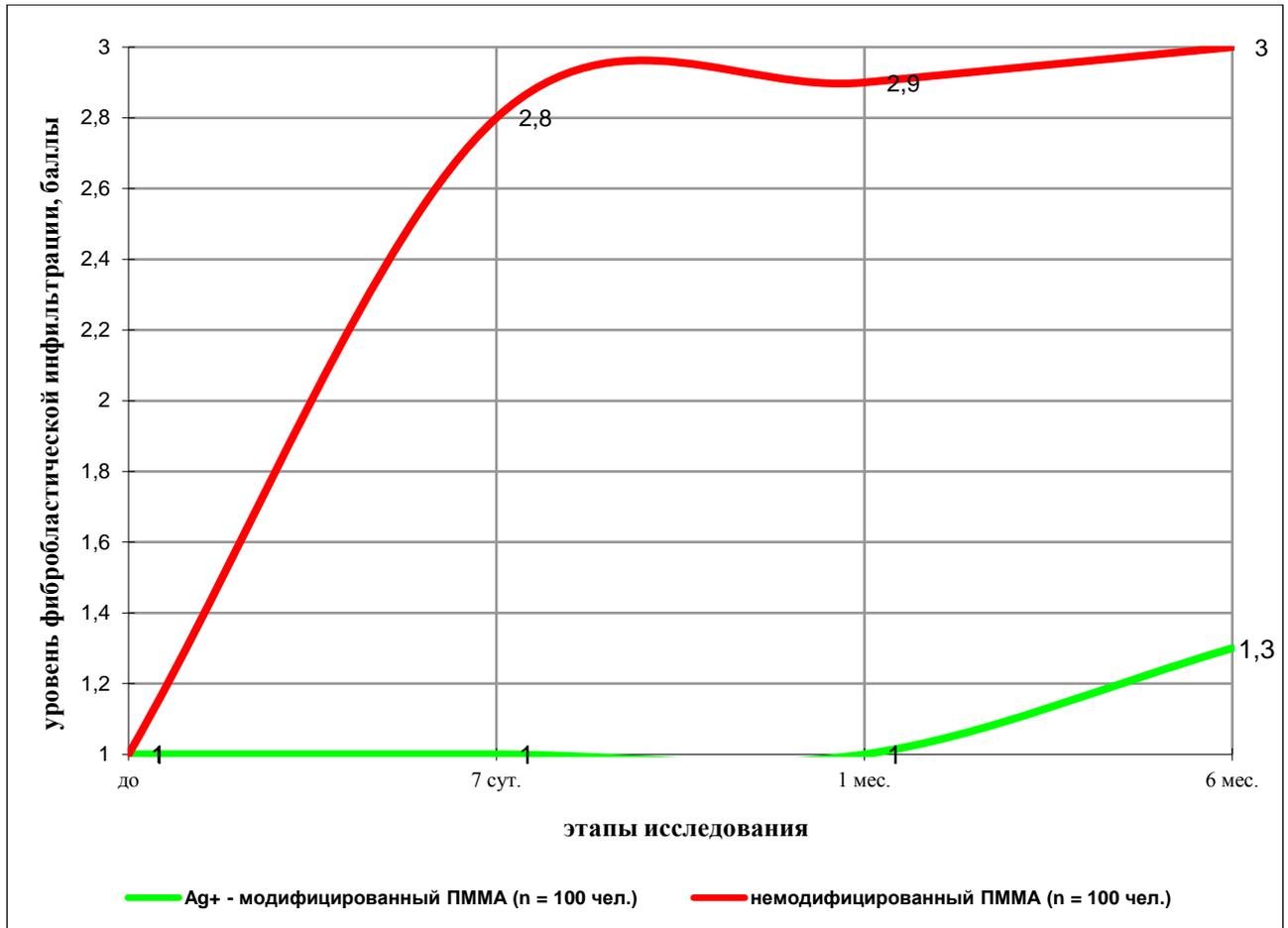


Рисунок 4.7 – Динамика уровня фибробластической инфильтрации в слизистой полости рта в условиях использования сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера

На этапе «через 1 месяц» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) значение показателя продолжает составлять 1 балл во всех случаях (Рисунок 4.7).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 2 до 3 ( $2,9 \pm 0,08$ ) баллов (Рисунок 4.7).

При сравнении групп с использованием «стандартного» и модифицированного полимера относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составляет 60% с преимуществом со стороны группы с их использованием модифицированного.

**Таблица 4.2 – Результаты статистического анализа уровня фибробластической инфильтрации слизистой протезного ложа в динамике в сравниваемых группах**

часть 1: детализация вариационных статистик										
*Этап	группы / полимер	n	M	± s	min	max	Me	LQ	UQ	m
до лечения	модифицированный	100	1	0,00	1	1	1,0	1	1	0,000
	немодифицированный	100	1	0,00	1	1	1,0	1	1	0,000
через 1 нед.	модифицированный	100	1,0	0,00	1	1	1,0	1	1	0,000
	немодифицированный	100	2,8	0,03	2	3	2,0	2	3	0,003
через 1 мес.	модифицированный	100	1,0	0,00	1	1	1,0	1	1	0,000
	немодифицированный	100	2,9	0,08	2	3	2,5	2	3	0,008
через 6 мес.	модифицированный	100	1,3	0,02	1	2	1,5	1	2	0,002
	немодифицированный	100	3,0	0,00	3	3	3,0	3	3	0,000
Часть 2: уровни статистической значимости межгрупповых различий: в таблице приведены точные значения <b>p</b>										
до лечения	модифицированный	0,111111								
	немодифицированный									
через 1 нед.	модифицированный	0,000939								
	немодифицированный									
через 1 мес.	модифицированный	0,000789								
	немодифицированный									
через 6 мес.	модифицированный	0,000991								
	немодифицированный									

Примечание: курсивом выделены статистически значимые уровни различий.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Уровень фибробластической инфильтрации» на этапе «через 1 месяц» ( $Me_{\text{группы 3}} = 1$  балл,  $LQ = 1$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 2,5$  баллов,  $LQ = 2$ ,  $UQ = 3$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены выше в Таблице 4.2).

На этапе «через 6 месяцев» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) его значение составляет от 1 до 2 ( $1,3 \pm 0,02$ ) баллов (Рисунок 4.7).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя является максимальным и составляет 3 балла во всех случаях (Рисунок 4.7).

При сравнении групп с использованием «стандартного» и модифицированного полимера относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составляет 50% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Уровень фибробластической инфильтрации» на этапе «через 6 месяцев» ( $Me_{\text{группы 3}} = 1,5$  баллов,  $LQ = 1$ ,  $UQ = 2$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 3$  балла,  $LQ = 3$ ,  $UQ = 3$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.2).

Динамические изменения показателя «Уровень фибробластической инфильтрации» в условиях использования сложночелюстных протезов и аппаратов (в обеих сравниваемых группах) визуализированы на Рисунке 4.7.

Таким образом, при использовании «стандартного» полимера, начиная с семи суток от момента протезирования, в течение последующих шести месяцев имеет место прогрессирующая фибробластическая инфильтрация зоны протезного ложа, достигающая максимально возможного уровня к окончанию периода исследования.

При использовании модифицированного полимера умеренная фибробластическая инфильтрация развивается только в период с первого по шестой месяц после протезирования. Уровень инфильтрации остается умеренным и не достигает максимума даже на момент окончания периода наблюдения.

На протяжении всего периода исследования преимущество группы с модифицированным полимером по данному показателю достигает 60% и не бывает ниже 33,3% (Рисунок 4.7 выше).

Это свидетельствует о развитии выраженного фиброзирования мягких тканей протезного ложа в качестве морфологического последствия комплекса реакций местного хронического воспаления в ответ на фактор продолжительного контакта слизистой с поверхностью из акрилового полимера у статистически значимого количества пациентов. Применение модификации полимера наноразмерным серебром *de facto* позволяет в значительной степени уменьшить процесс фиброирования, по-видимому, за счет снижения инициации хронического аллергического воспаления в слизистой.

Результаты динамического исследования уровня эозинофильной инфильтрации слизистой следующие.

На этапе «до протезирования» в обеих сравниваемых группах значение показателя было идентичным и составляло от 0 до 1 ед. в п/з ( $0,53 \pm 0,03$  ед. в п/з) (Рисунок 4.8). Это говорит о полной однородности (сопоставимости) групп по данному показателю до начала применения сложночелюстных протезов и аппаратов.

Статистический анализ выявил отсутствие межгрупповых различий показателя «Эозинофилы» на этапе «до протезирования» ( $Me_{\text{группы 3}} = 0,5$  ед. в п/з,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 0,5$  ед. в п/з,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 1$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p = 0,111111$  во всех случаях межгрупповых сравнений) (Таблица 4.3).

На этапе «через 1 неделю» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) значение показателя, как и на предыдущем этапе, составляет от 0 до 1 ед. в п/з ( $0,57 \pm 0,04$  ед. в п/з) (Рисунок 4.8).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 6 до 8 ( $7,0 \pm 1,35$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.8).

При сопоставлении групп с использованием «стандартного» и модифицированного полимера относительная межгрупповая разность

оцениваемого показателя составила 93,75% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Эозинофилы» на этапе «через 7 суток» ( $Me_{\text{группы 3}} = 0,5$  ед. в п/з,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 7,0$  ед. в п/з,  $LQ = 6$ ,  $UQ = 8$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице. 4.3).

**Таблица 4.3 – Результаты статистического анализа уровня эозинофильной инфильтрации слизистой протезного ложа в динамике в сравниваемых группах**

* этап	группы / полимер	n	M	$\pm s$	min	max	Me	LQ	UQ	m
часть 1: детализация вариационных статистик										
до лечения	модифицированный	100	0,53	0,03	0	1	0,5	0	1	0,003
	немодифицированный	100	0,53	0,03	0	1	0,5	0	1	0,003
через 1 нед.	модифицированный	100	0,57	0,04	0	1	0,5	0	1	0,04
	немодифицированный	100	7,0	1,35	6	8	7,0	6	8	0,135
через 1 мес.	модифицированный	100	0,58	0,03	0	1	0,5	0	1	0,003
	немодифицированный	100	7,8	1,45	6	8	7,0	6	8	0,145
через 6 мес.	модифицированный	100	0,7	0,09	0	1	0,5	0	1	0,009
	немодифицированный	100	4,7	1,08	4	5	4,5	4	5	0,008
часть 2: уровни статистической значимости межгрупповых различий: в таблице приведены точные значения <b>p</b>										
до лечения	модифицированный	100	0,111111							
	немодифицированный	100								
через 1 нед.	модифицированный	100	0,000778							
	немодифицированный	100								
через 1 мес.	модифицированный	100	0,000121							
	немодифицированный	100								
через 6 мес.	модифицированный	100	0,000988							
	немодифицированный	100								

Примечание: курсивом выделены статистически значимые уровни различий

На этапе «через 1 месяц» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) его значение, как и на предыдущих этапах, составляет от 0 до 1 ( $0,58 \pm 0,03$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.8).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 6 до 8 ( $7,8 \pm 1,45$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.8).

При сопоставлении групп с использованием «стандартного» и «модифицированного» полимера относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составила 92,9% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного.

Статистический анализ выявил статистически значимые межгрупповые различия показателя «Эозинофилы» на этапе «через 1 месяц» (медиана  $Me_{\text{группы 3}} = 0,5$  ед. в п/з,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 7,0$  ед. в п/з,  $LQ = 6$ ,  $UQ = 8$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.3).

На этапе «через 6 месяцев» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) значение показателя, аналогично всем предыдущим этапам, составляет от 0 до 1 ( $0,7 \pm 0,09$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.8).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 4 до 5 ( $4,7 \pm 1,08$ ) ед. в п/з (Рисунок 4.8).

При сопоставлении групп с использованием «стандартного» и «модифицированного» полимера относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составляет 88,9% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Эозинофилы» на этапе «через 6 месяцев» ( $Me_{\text{группы 3}} = 0,5$  ед. в п/з,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 1$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 4,5$  ед. в п/з,  $LQ = 4$ ,  $UQ = 5$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.8).

Таким образом, в группе пациентов с использованием «стандартного» ПММА уже в течение первых семи суток после протезирования в составе цитологической картины слизистой наблюдается шестнадцатикратное повышение абсолютного количества эозинофилов. В течение последующих месяцев происходит некоторое снижение их концентрации, но даже через шесть месяцев она превышает норму в девять раз.

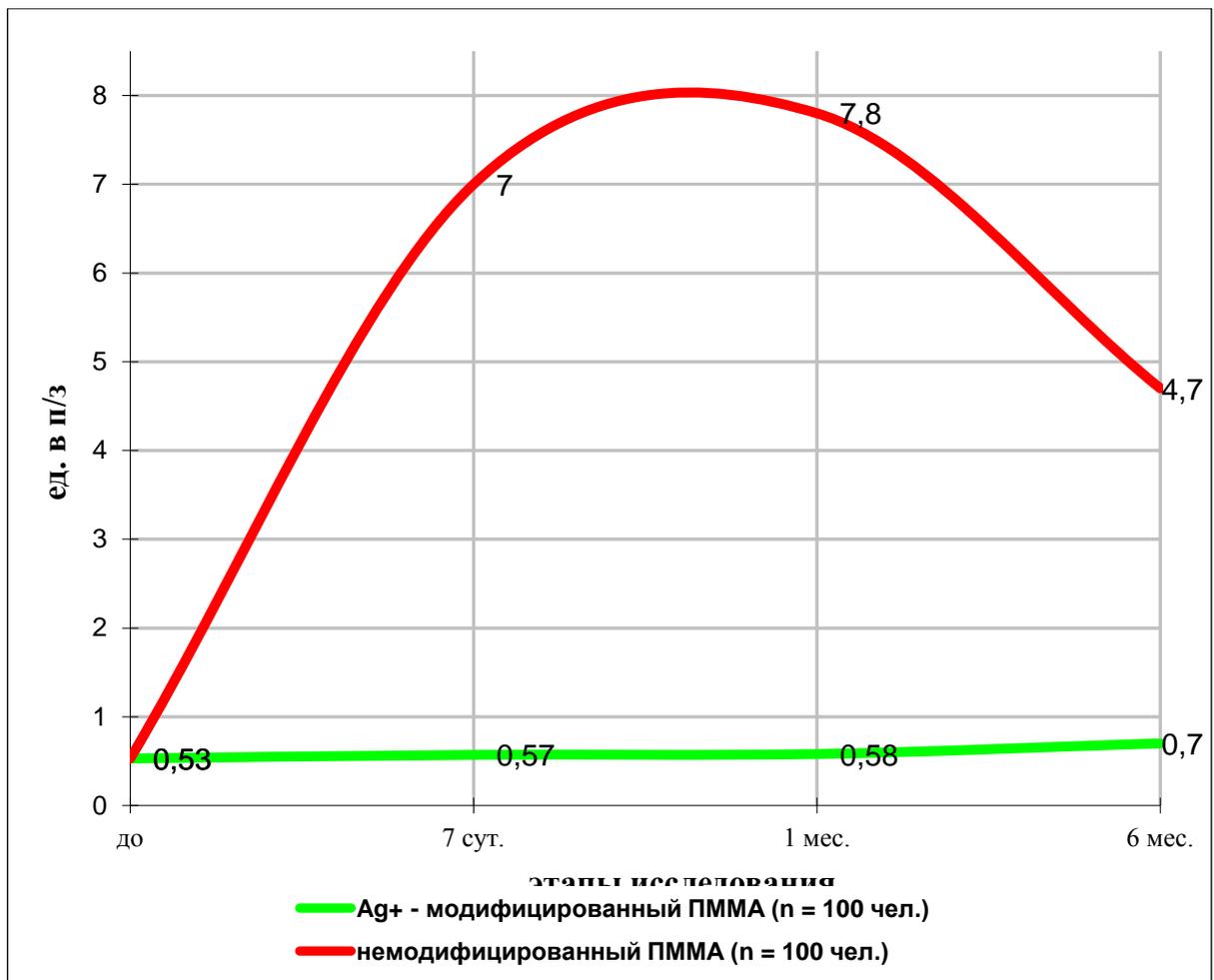


Рисунок 4.8 – Динамика концентрации эозинофилов в слизистой полости рта в условиях использования сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера

Динамические изменения показателя «Эозинофилы» в условиях применения сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из метилметакрилового полимера визуализированы выше на Рисунке 4.8.

В группе пациентов с применением метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, повышения абсолютного количества эозинофилов не имеет места в течение идентичного периода наблюдения.

На протяжении всего периода исследования преимущество контрольной группы по сравнению с основной по данному показателю в течение периода наблюдения достигает 93,7% и не бывает ниже 88,9% (Рисунок 4.8).

Это свидетельствует о развитии выраженной локальной сенсibilизации слизистой протезного ложа в составе комплекса местного аллергического воспаления в ответ на продолжительный контакт с немодифицированным метилметакриловым полимером у существенного количества пациентов. По-видимому, применение модификации наноразмерным серебром метилметакрилового полимера у альтернативной группы пациентов позволяет снизить уровень локальной сенсibilизации слизистой протезного ложа и, тем самым, во многом предотвратить прогрессию реакций местного аллергического воспаления.

Подводя итоги результатов первой части третьего этапа исследования, следует заключить, что при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами, изготовленными из «стандартного» метилметакрилового полимера у статистически значимого количества пациентов имеет место выраженная экспрессия цитологических показателей аллергического воспаления слизистой протезного ложа – по показателям нейтрофильной (от  $1,6 \pm 0,01$  до  $10,7 \pm 1,38$  ед. в п/з), фибробластической (от  $2,8 \pm 0,03$  до  $3,0 \pm 0,00$  баллов) и (что особенно показательно) эозинофильной (от  $4,7 \pm 1,08$  до  $7,8 \pm 1,45$  ед. в п/з) инфильтрации. Замена «стандартного» на модифицированный наноразмерным серебром метилметакриловый полимер позволяет снизить выраженность этих

маркеров на 57,1-85,7%, 33,3-60% и 88,9-93,8% соответственно (в зависимости от этапа наблюдения).

Также необходимо отметить, что характер выявленных совокупных цитологических изменений в слизистой у пациентов, использующих сложночелюстные протезы и аппараты с базисами из «стандартного» ПММА, требует совершенствования системы профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта.

#### **4.3.2 Анализ макроскопической картины токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа**

Во второй части третьего этапа исследования была определена сравнительная макроскопическая картина слизистой полости рта при использовании в качестве материала базисов «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера в процессе эксплуатации сложночелюстных протезов и аппаратов по ключевым макроскопическим параметрам – площади поверхности воспалительных изменений, относительному количеству пациентов, имеющих атрофические изменения и длительности адаптивного периода. Результаты этапа показали следующее.

При исследовании показателя «площадь зон воспаления слизистой» получены такие данные. На этапе «до начала ортопедического лечения» в обеих сравниваемых группах значение показателя было идентичным и составляло 0 мм<sup>2</sup> за отсутствием такового во всех наблюдениях (Рисунок 4.9). Это говорит о полной исходной однородности (сопоставимости) групп по данному показателю.

Статистический анализ выявил отсутствие межгрупповых различий показателя «Площадь зон воспаления слизистой» на этапе «до начала ортопедического лечения» ( $Me_{\text{группы 3}} = 0 \text{ мм}^2$ ,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 0$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 0 \text{ мм}^2$ ,  $LQ = 0$ ,  $UQ = 0$  непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости межгрупповых различий  $p = 0,111111$ ) (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4 – Результаты статистического анализа площади зон воспалительных изменений слизистой протезного ложа в динамике в сравниваемых группах**

этап	группы / полимер	н, чел.	М	± s	min	max	Me	LQ	UQ	m
часть 1: детализация вариационных статистик										
до лечения	модифицированный	100	0	0,00	0	0	0	0	0	0,000
	немодифицированный	100	0	0,00	0	0	0	0	0	0,000
через 1 нед.	модифицированный	100	350,4	7,1	153	457	300	179	435	0,710
	немодифицированный	100	5900,2	58,2	3510	1930	5720	3680	6890	5,82
через 1 мес.	модифицированный	100	153	15,4	66	234	146	102	220	1,54
	немодифицированный	100	3908,1	78,7	1741	5994	2880	1903	5330	7,87
через 6 мес.	модифицированный	100	35,4	4,5	17	47	32	23,5	39,4	0,450
	немодифицированный	100	2003,1	54,6	1003	2800	1905	1130	2560	5,460
часть 2: уровни статистической значимости межгрупповых различий: в таблице приведены точные значения <b>p</b>										
до лечения	модифицированный	0,111111								
	немодифицированный									
через 1 нед.	модифицированный	0,000999								
	немодифицированный									
через 1 мес.	модифицированный	0,000887								
	немодифицированный									
через 6 мес.	модифицированный	0,000986								
	немодифицированный									

Примечание: курсивом выделены статистически значимые уровни различий.

На этапе «через 1 неделю» при использовании модифицированного полимера (группа 3  $n_3 = 100$  человек) значение показателя составляет от 153 до 457 ( $350,4 \pm 7,1$ )  $\text{мм}^2$  (Рисунок 4.9).

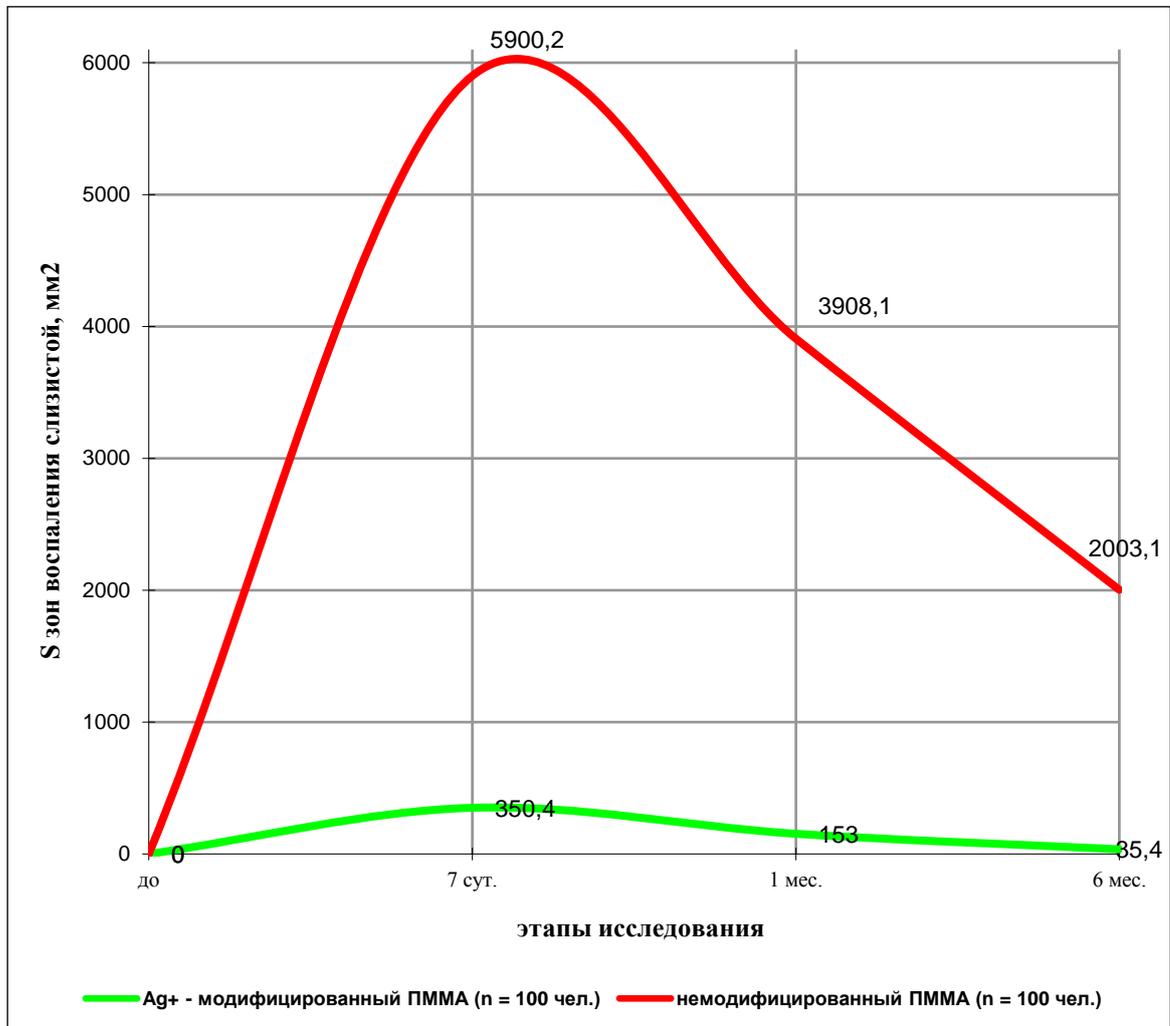


Рисунок 4.9 – Динамика зон воспалительных изменений слизистой протезного ложа в условиях применения сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 3510 до 7930 ( $5900,2 \pm 58,2$ )  $\text{мм}^2$  (Рисунок 4.9).

При сопоставлении групп с использованием «стандартного» и модифицированного полимера относительная межгрупповая разность

оцениваемого показателя составляет 94,8% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Площадь зон воспаления слизистой» на этапе «через 7 суток» ( $Me_{\text{группы 3}} = 300 \text{ мм}^2$ ,  $LQ = 179$ ,  $UQ = 435$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 5720 \text{ мм}^2$ ,  $LQ = 3680$ ,  $UQ = 6890$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены в Таблице 4.4).

На этапе «через 1 месяц» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) его значение составляет от 66 до 234 ( $153 \pm 15,4$ )  $\text{мм}^2$  (Рисунок 4.9).

При использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) значение показателя составляет от 1741 до 5994 ( $3908,1 \pm 78,7$ )  $\text{мм}^2$  (Рисунок 4.9).

При сопоставлении групп с использованием «стандартного» и модифицированного полимера относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составляет 96,2% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия показателя «Площадь зон воспаления слизистой» на этапе «через 1 месяц» ( $Me_{\text{группы 3}} = 146 \text{ мм}^2$ ,  $LQ = 102$ ,  $UQ = 220$ ;  $Me_{\text{группы 1}} = 3880 \text{ мм}^2$ ,  $LQ = 1903$ ,  $UQ = 5330$ ; непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых различий) (точные данные приведены выше в Таблице 4.9).

На этапе «через 6 месяцев» при использовании модифицированного полимера (группа 3,  $n_3 = 100$  человек) его значение составляет от 17 до 47 ( $35,4 \pm 4,5$ )  $\text{мм}^2$ , при использовании «стандартного» полимера (группа 1,  $n_1 = 100$  человек) его значения составили 1300-2800 ( $2003,1 \pm 54,6$ )  $\text{мм}^2$  (Рисунок 4.9),  $p = 0,000986$ . Межгрупповая разность оцениваемого показателя составила 98,3% с преимуществом со стороны группы с использованием модифицированного полимера.

Таким образом, после начала лечения с помощью сложночелюстных протезов и аппаратов при использовании «стандартного» метилметакрилового полимера имеет место формирование значительных по протяженности зон воспалительных изменений слизистой протезного ложа. Площадь зоны воспаления максимально увеличивается в течение первой недели после протезирования. В течение последующих месяцев на уровне группы наблюдается постепенный регресс протяженности этих зон, но тем не менее даже к окончанию шестимесячного периода наблюдения они могут оставаться достаточно обширными.

При использовании метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, напротив, происходит минимализация протяженности зон воспалительных изменений слизистой протезного ложа в течение всего периода исследования. По окончании периода наблюдения площадь зон является незначительной.

На протяжении всего периода исследования преимущество группы с использованием модифицированного полимера по данному показателю достигает 98,3% и не бывает ниже 94,8% (Рисунок 4.9, см. выше).

Результаты исследования относительного количества пациентов с атрофическими изменениями слизистой были следующими.

Установлено, что при эксплуатации сложночелюстных протезов и аппаратов атрофических изменений слизистой на этапах «до начала ортопедического лечения», а также «через 1 неделю» и «через 1 месяц» у пациентов обеих сравниваемых групп не имеет места, таким образом их относительное количество идентично и составляет 0%. Это доказывает отсутствие на текущих этапах наблюдения атрофической трансформации слизистой при ее контакте с базисом из акрилового полимера, независимо от исходного определения пациента в одну из сравниваемых групп.

Только на этапе «через 6 месяцев» у ряда пациентов обеих сравниваемых групп были выявлены атрофические изменения слизистой протезного ложа, однако их относительное количество в сопоставляемых выборках было различным и

составило в сравниваемых группах: при использовании модифицированного полимера – 12%, «стандартного» – 37% (Рисунок 4.10).

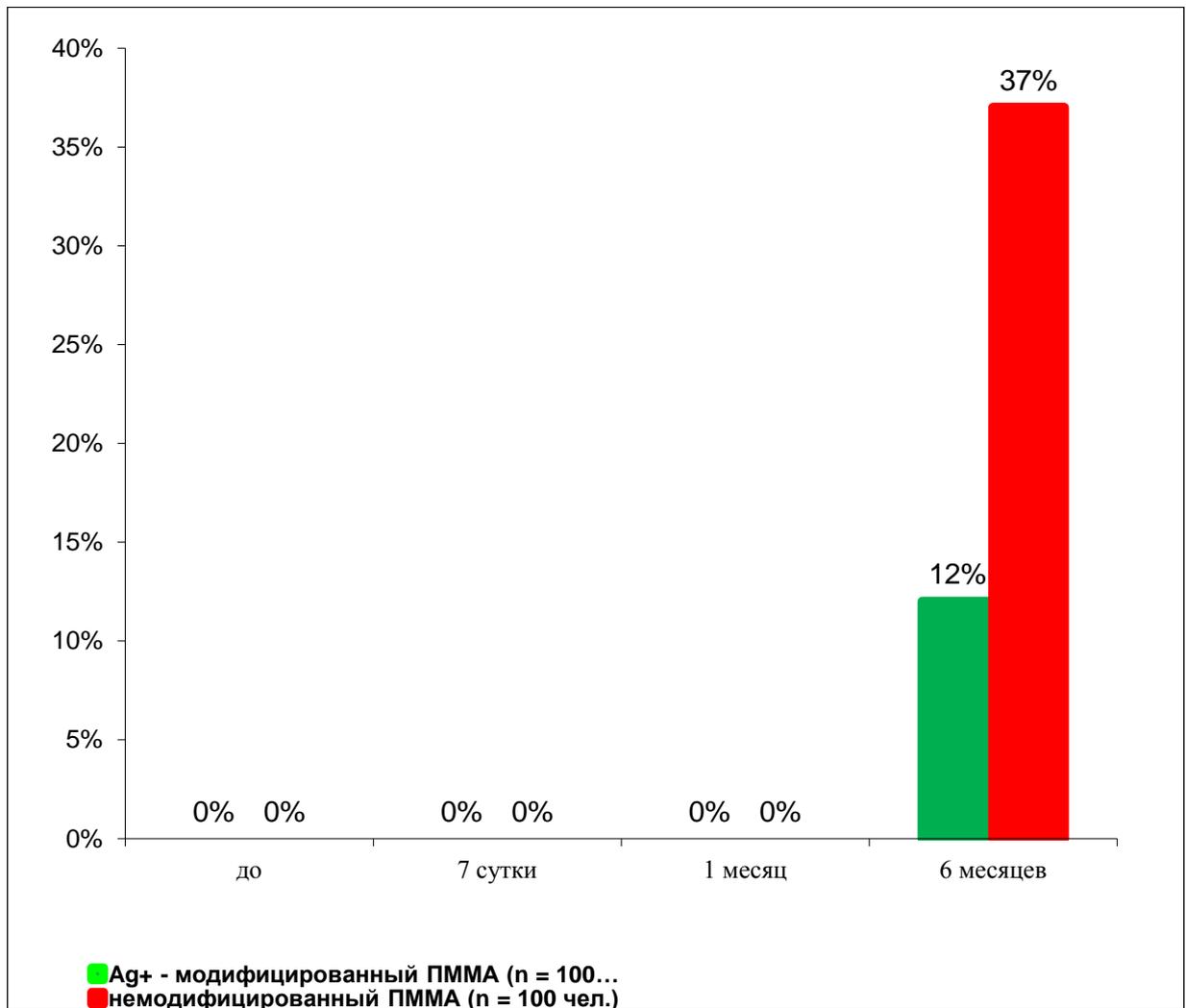


Рисунок 4.10 – Динамика относительного количества пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера

При сопоставлении результатов в сравниваемых группах относительная межгрупповая разность оцениваемого показателя составляет 67,6% с преимуществом со стороны группы с применением ПММА, модифицированного наноразмерным серебром.

Результаты исследования длительности адаптивного периода (визуализация) приведены на Рисунке 4.11, детализированные статистики результатов представлены в Таблице 4.5.

**Таблица 4.5 – Результаты статистического анализа длительности адаптивного периода после начала ортопедического лечения в группах**

<i>Часть 1: детализация вариационных статистик</i>									
Группы / полимер	<b>n</b> , чел.	<b>M</b>	$\pm s$	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>Me</b>	<b>LQ</b>	<b>UQ</b>	<i>t</i>
модифицированный	100	4,5	1,3	2	7	4,5	3	6	0,13
Немодифицированный	100	14,5	3,8	10	19	14,5	12	16	0,38
<i>Часть 2: уровни статистической значимости межгрупповых различий приведено точное значение p</i>									
Модифицированный	<i>0,000389</i>								
Немодифицированный									

Примечание: курсивом выделен статистически значимый уровень различий.

Статистический анализ выявил значимые межгрупповые различия показателя «Длительность периода адаптации после протезирования» ( $M \pm s$  группы 3 =  $4,5 \pm 1,3$  сутки;  $M \pm s$  группы 1 =  $14,5 \pm 3,8$  суток; параметрический t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, уровень статистической значимости  $p < 0,05$  во всех случаях межгрупповых сравнений) (точные данные приведены в Таблице 4.5).

Как видно из данных, представленных в Таблице 4.5 и на Рисунке 4.11, минимальным (т.е. лучшим) адаптивным периодом обладает группа с использованием модифицированного ПММА ( $4,5 \pm 1,3$ , т.е. от 2 до 7 суток), максимальным (т.е. худшим) – группа с использованием «стандартного» ПММА ( $14,5 \pm 3,8$ , т.е. от 10 до 19 суток). Уровень преимущества основной группы составляет 68,97%. Выявленные различия являются статистически значимыми.

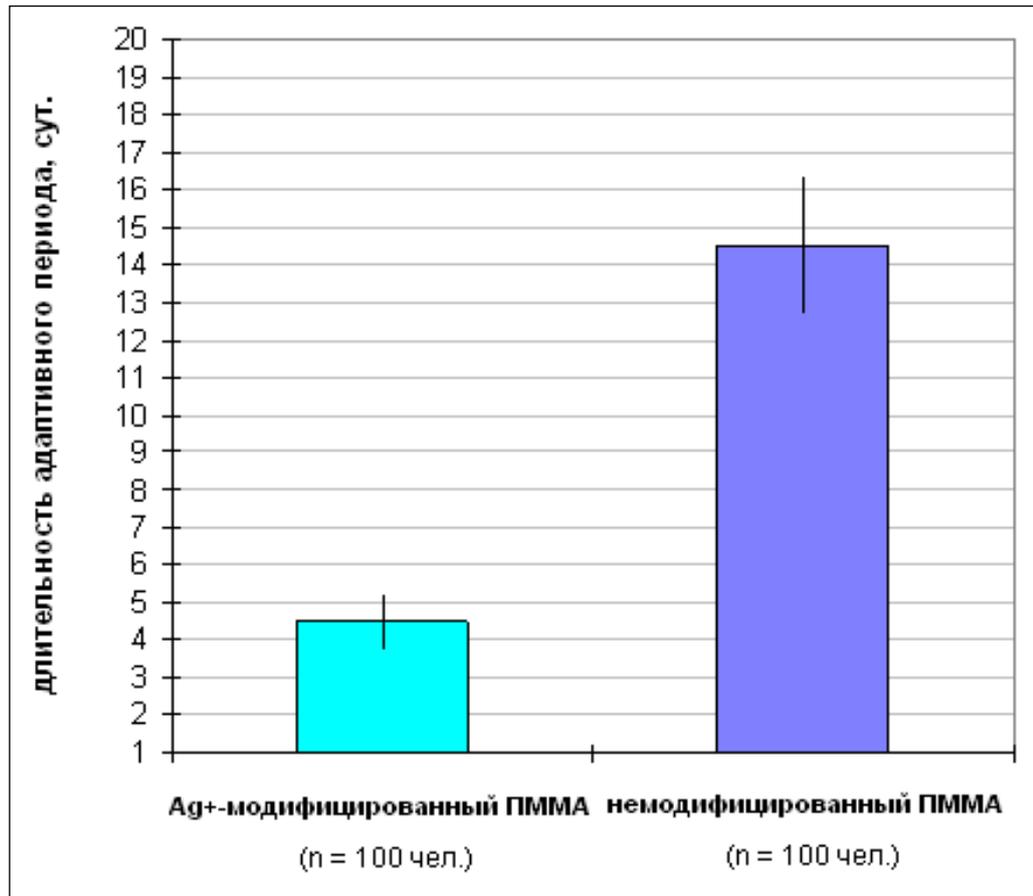


Рисунок 4.11 – Длительность адаптивного периода при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера

Подводя итоги результатов второй части третьего этапа исследования, следует сделать следующие заключения:

- при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами, изготовленными из «стандартного» метилметакрилового полимера у статистически значимого количества пациентов имеет место выраженная экспрессия макроскопических показателей аллергического воспаления слизистой протезного ложа – по показателям площади зон воспалительных изменений (от  $2003,1 \pm 56,6$  до  $5900,2 \pm 58,2$  мм<sup>2</sup>), относительного количества пациентов с атрофическими изменениями слизистой (37%) и продолжительности адаптивного периода ( $14,5 \pm 3,8$  суток.);

- при «замене» «стандартного» метилметакрилового полимера на модифицированный наноразмерным серебром происходит снижение этих показателей на 94,8-98,3% (в зависимости от периода наблюдения), 84,4% и 68,97% соответственно.

Также необходимо отметить, что характер выявленных макроскопических изменений слизистой у пациентов, использующих сложночелюстные протезы и аппараты (к.п. – с базисами из «стандартного» ПММА), требует совершенствования системы профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта.

#### **4.4 Разработка и анализ эффективности персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов**

На основе комплексного анализа результатов трех предыдущих этапов исследования, а также опыта практической деятельности, учитывая доказанную актуальность токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта у пациентов при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов, было принято решение о создании эффективной патогенетически обоснованной методики их предупреждения. С этой целью на завершающем этапе исследования был разработан «Персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов» (далее – Комплекс). Все отдельные медицинские мероприятия, включенные в Комплекс, находятся в полном соответствии с Клиническими рекомендациями Стоматологической Ассоциации России (СтАР) и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Содержание Комплекса в структурированном виде приведено на Рисунке. 4.12.



Принципиальная организация функционирования Комплекса осуществляется следующим образом:

- в процессе реализации сложночелюстного протезирования осуществляется предварительный выбор полимерного материала для изготовления базиса сложночелюстного протеза или аппарата;
- с целью облегчения процесса выбора осуществляется разработанный в настоящем исследовании *in vitro*-тест модифицированной реакции лейкоцитоллиза; при этом предварительно учитывается техническая возможность его выполнения в конкретной медицинской или научно-исследовательской организации;
- при наличии технической возможности его выполнения оно осуществляется с последующей оценкой результатов тестирования;
- при положительном результате теста принимается решение о замене полимера до этапа изготовления протеза по причине наличия сенсбилизации к тестируемому материалу у конкретного пациента;
- все полимерные материалы, оцениваемые в последующем на предмет использования в качестве материала базиса протеза проходят аналогичное тестирование. выбирается материал, который помимо эстетических и физико-механических качеств, устраивающих специалиста-стоматолога, имеет отрицательный результат тестирования; при этом, учитывая результаты настоящего исследования, приведенные в пункте 4.3. настоящей главы, в качестве альтернативного материала рекомендуется выбор метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром при условии его доступности;
- при отрицательном результате теста принимается решение о допустимости использования конкретного полимера в качестве материала для изготовления базиса сложночелюстного протеза или аппарата;
- при отсутствии технической возможности выполнения *in vitro*-теста изготовление протеза осуществляется непосредственно из предварительно выбранного материала;

- в любом случае после изготовления протеза и начала реализации протезирования специалистом стоматологом осуществляется мониторинг состояния слизистой полости рта (прежде всего – протезного ложа) на предмет токсико-аллергических реакций (а также иных морфофункциональных нарушений); для этого используются методология расширенной фотостоматоскопии, разработанная в настоящем исследовании.

- этапами мониторинга являются контрольные точки наблюдения: 1 неделя, 1 месяц, 6 месяцев, 1 год, а также любое внеочередное обращение пациента; на каждом из указанных этапов мониторинга с помощью стоматоскопии производится оценка макроскопических признаков токсико-аллергических реакций (а также иных морфофункциональных нарушений слизистой);

- при их отсутствии предпринимается продолжение протезирования и мониторинга состояния слизистой по оставшимся контрольным точкам наблюдения;

- при их наличии предпринимается оценка формы протетического стоматита;

- при выявлении буллезной или язвенно-некротической формы протетического стоматита принимается решение об обязательной незамедлительной замене базисного полимера;

- при выявлении катаральной формы протетического стоматита производится количественная оценка его выраженности по разработанной в настоящем исследовании модифицированной шкале;

- при получении результатов оценки от 3 до 5 баллов принимается решение об обязательной незамедлительной замене базисного полимера;

- при получении результатов оценки от 0 до 2 баллов принимается решение о возможности решения клинической ситуации с помощью консервативных мероприятий без незамедлительной замены базисного полимера; в перечень обозначенных мероприятий входят коррекция базиса протеза (при наличии показаний), проверка выполнения (и при необходимости) коррекция мероприятий

профессиональной гигиены полости рта, а также разработанная в настоящем исследовании программа фармакологической профилактики развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта.

Программа фармакологической профилактики развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта. Она включает в себя два модуля, которые применяются одновременно:

1. модуль местного воздействия: «официальный гель «холина салицилат + цеталкония хлорид» («Холисал») 3 раз / сутки + коллагеновые противовоспалительные пластинки «Фармадонт 1» 1-2 раз / сутки»;

2. модуль системного воздействия: «цитеризин 10 мг 1 раз / сутки + нимесулид 100 мг 2 раз / сутки внутрь»;

Обоснование выбора фармакологических компонентов для включения в программу профилактических мероприятий приведено в пункте 2.9 Главы 2.

- после реализации консервативных мероприятий, включая разработанную Программу фармакологической профилактики, осуществляется дальнейший мониторинг состояния слизистой; при этом контрольными точками наблюдения являются 2 недели после начала фармакологической профилактики, а также любое внеочередное обращение пациента;

- во время контрольного осмотра (через 2 недели или при любом внеочередном обращении) производится динамическая оценка токсико-аллергической реакции слизистой протезного ложа;

- в случае, если реакция не изменяется или усиливается, принимается решение об обязательной незамедлительной замене базисного полимера;

- в случае, если реакция ослабляется или исчезает, принимается решение о продолжении использования консервативных мероприятий и мониторинга состояния слизистой по оставшимся контрольным точкам наблюдения.

Координационные взаимоотношения между приведенными вариантами медико-тактических решений графически представлены на Рисунке 4.12.

Эффективность разработанного Комплекса подтверждается результатами его независимой эмпирической проверки (верификации).

### **Верификация персонализированного комплекса профилактики**

При сравнительном анализе показателей (отобранных по принципу «ключевых показателей эффективности»), ассоциированных с токсико-аллергическими реакциями со стороны слизистой полости рта, развившимися в течение периода наблюдения в группах, которым проводили профилактические мероприятия в формате «традиционного подхода» ( $n = 100$  человек), и разработанного Комплекса ( $n = 100$  человек), получены следующие результаты (Рисунок 4.13).

Так, общее количество случаев протетического стоматита составило в контрольной группе («традиционный подход») 14%, в основной группе (разработанный Комплекс) – 6%.

Относительное количество осложненных форм протетических стоматитов (буллезных или язвенно-некротических вариантов, а также стоматитов с вовлечением в патологический процесс иных участков слизистой помимо протезного ложа) составило в контрольной группе («традиционный подход») 5%, в основной группе (разработанный Комплекс) – 2% (Рисунок 4.13).

Относительное количество случаев необходимости замены базисного полимера составило в контрольной группе («традиционный подход») 14%, в основной группе (разработанный Комплекс) – 4% (Рисунок 4.13).

Продолжительность периода адаптации составила в контрольной группе («традиционный подход»)  $14,5 \pm 5,8$  суток, в основной группе (разработанный Комплекс) –  $4,6 \pm 1,4$  (Рисунок 4.14).

Статистический анализ показал высокий уровень различий между группами (параметрический  $t$ -критерий Стьюдента для несвязанных выборок,  $p = 0,009777$ ).

Полученные статистические данные (Рисунки 4.13, 4.14) позволили представить количественные преимущества разработанного Комплекса по сравнению с «традиционным подходом» по всем ключевым показателям в виде «таблицы эффективности» (Таблица 4.6).

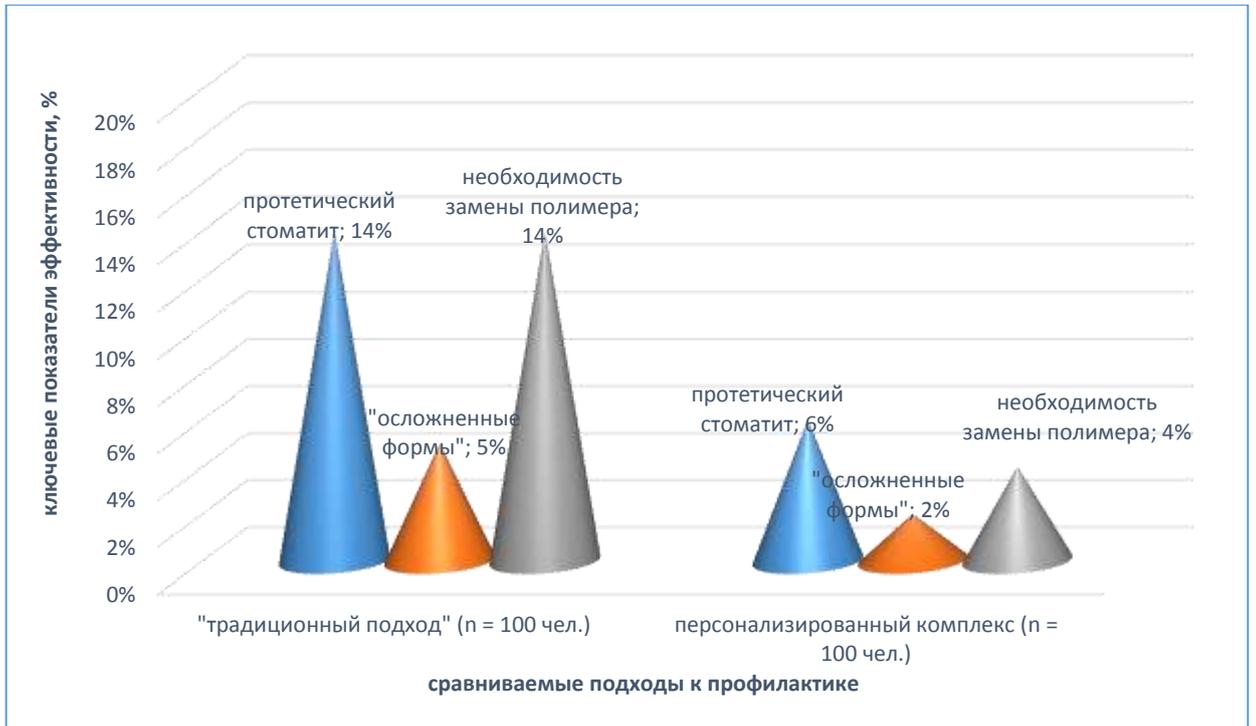


Рисунок 4.13 Относительное количество случаев необходимости замены базисного полимера при «традиционном подходе» и в случае разработанного персонализированного комплекса профилактики (результаты верификации, часть 1)

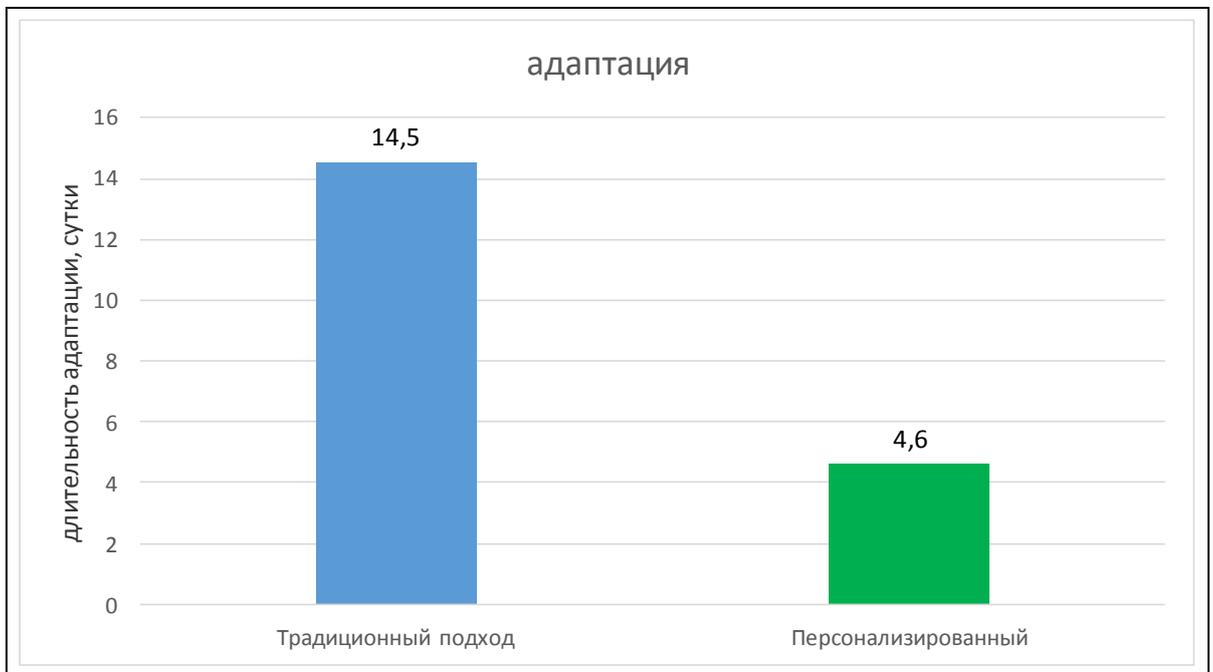


Рисунок 4.14 – Продолжительность периода адаптации при «традиционном подходе» и в случае разработанного персонализированного комплекса профилактики (результаты верификации, часть 2)

Следует заключить, что верификация (эмпирическая проверка) разработанного «Персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов» показала его высокий уровень эффективности. Это подтверждается тем, что его применение по сравнению с использованием «традиционного подхода» привело к снижению общего количества протетических стоматитов с 14% до 6% (то есть в 2,3 раза), их осложненных форм – с 5% до 2% (в 2,5 раза), случаев необходимости замены базисного полимера в процессе лечения – с 14% до 4% (в 3,5 раза), необходимой продолжительности адаптивного периода – с  $14,5 \pm 5,8$  до  $4,6 \pm 1,4$  суток (в 3,2 раза).

Таблица 4.4 – Таблица эффективности

Ключевой показатель эффективности	«Традиционный подход» (n = 100 чел.)	Разработанный комплекс (n = 100 чел.)	Преимущество разработанного комплекса, раз
Общее количество протетических стоматитов, %	14	6	2,3
Количество «осложненных» форм протетических стоматитов, %	5	2	2,5
Необходимость замены базисного полимера, %	14	4	3,5
Длительность адаптивного периода, сутки	$14,5 \pm 5,8$	$4,6 \pm 1,4$	3,2

Полученные результаты являются подтверждением выдвинутых научных гипотез, а также позволяют рекомендовать разработанный Комплекс персонализированной профилактики к внедрению в клиническую практику врачей-стоматологов.

Обобщение результатов всего проведенного исследования, комплексный анализ итогов и выделение наиболее значимых аспектов приведены далее в «Заключении».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологические нарушения зубочелюстной сферы, как последствия аномалий, травм и заболеваний указанной локализации, вследствие высоких показателей медико-социальной значимости (частоты встречаемости среди популяции, негативных морфологических, функциональных, психологических и эстетических последствий) продолжают сохранять значительный уровень актуальности.

Во многих случаях из описываемого спектра клинических ситуаций способы корригирующего или заместительного лечения на основе использования сложночелюстных протезов и аппаратов являются оптимальным, а часто и безальтернативным, решением проблемы.

В процессе реализации лечения с помощью сложночелюстных протезов и аппаратов важнейшее значение имеет применение ортопедических конструкций с базисами из полимерных материалов. Среди последних благодаря своим физико-механическим, эстетическим и биологическим свойствам наибольшее признание клиницистов получили полиметилметакрилаты (ПММА), без применения которых индустрия ортопедической стоматологии на современном этапе не представляется возможной.

Однако, несмотря на доказанные преимущества полиметилметакрилатов перед абсолютным большинством других полимеров, используемых в ортопедической стоматологии, они также имеют существенный недостаток: несмотря на то, что в целом семейство этих полимеров менее «аллергенно», чем большинство других, токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта при их использовании в качестве материала базисов протезов все еще имеют место. Действительное количество таких реакций при сложночелюстном протезировании нуждается в уточнении (1), однако клиницисты отмечают, что оно является, как минимум, статистически значимым.

Токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта ухудшают качество жизни пациентов, принося им очевидный дискомфорт, а также

имеют риск осложнений и, как правило, способны нивелировать результаты проводимого лечения. В ортопедической стоматологии они имеют уникальное значение, так как во многом обусловлены генетической конституцией организма конкретного пациента и не устраняются по этой причине традиционными способами профилактики и лечения стоматитов – с помощью исключения механических дефектов в изготовленном протезе, совершенствования его припасовки и оптимизации мероприятий профессиональной гигиены протеза и полости рта.

Как правило, единственным способом устранения протетических стоматитов токсико-аллергического генеза является радикальная замена базисного материала. Однако такой однозначный подход не всегда бывает оправданным. Во многих случаях эти изменения носят слабовыраженный и транзиторный характер. Например, это может быть в случаях временной недостаточности барьерной функции слизистой до истечения адаптивного периода или умеренного высвобождения остаточного мономера, уменьшающегося в течение определенного промежутка времени. В данных ситуациях эти явления потенциально могут быть устранены за счет несложных систем дополнительных консервативных мероприятий. Помимо этого, замена базисного полимера в «каждом подходящем случае» несет за собой временные неудобства, функциональные, психологические и экономические издержки со стороны пациентов. Тем не менее программ подобных мероприятий, имеющих надлежащий уровень эффективности в ситуации сложночелюстного протезирования, до настоящего времени не создано (2). Четкие критерии, в каких случаях принимается однозначное решение о замене полимера, а в каких возможна попытка консервативной коррекции начальных токсико-аллергических проявлений на какой-либо «испытательный» срок, также не проработаны (3).

В еще меньшей степени решены вопросы полной персонализированной профилактики патологических состояний данной группы (4). Следует учитывать, что невозможно исключить явления поливалентной контактной аллергии: в этом случае замена метилметакрилового полимера в качестве материала базиса протеза

на близкородственный или даже альтернативный не означает гарантии отсутствия повтора ситуации локальных токсико-аллергических реакций. В подобном случае вынужденные повторы выбора и замены полимеров крайне затрудняют эффективную и эргономичную организацию лечения. Таким образом, оценка сенсibilизации организма конкретного пациента к конкретному базисному полимеру на этапе «до изготовления протеза» приобретает все более актуальное значение. Тем не менее такая преэмптивная диагностика до настоящего времени также затруднена (5).

Среди патогенетически обоснованных подходов к решению проблемы профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов обращают на себя внимание следующие:

1) использование в качестве материала базисов полимеров с повышенным уровнем биоинертности и биосовместимости; частным примером может служить материал, разработанный в ВГМУ имени Н.Н. Бурденко, представляющий собой полиметилметакрилат, модифицированный наноразмерным серебром; 2) разработка и использование программ фармакологического воздействия на механизмы сенсibilизации и аллергического воспаления на уровне слизистой оболочки полости рта, соответствующих критериям: а) комплексности воздействия и лекарственного потенцирования, б) фактической эффективности применения, в) доступности и эргономичности использования. Интеграция указанных подходов представляется перспективным средством на пути решения обозначенной проблемы. Однако на уровне использования сложночелюстных протезов и аппаратов оно до настоящего времени не проработано и не применено (6).

С целью эмпирической проверки предлагаемой модели решения проблемы диагностики и персонализированной профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов, а также устранения обозначенных выше недостатков «традиционного подхода» (1), (2), (3), (4), (5) и (6) в этом отношении, произведено планирование и реализация настоящего исследования.

Для реализации поставленной цели и задач проведена настоящая исследовательская работа, включающая формирование групп тематических пациентов, использование патогенетически обоснованных методов исследования, составление реестра информативных показателей. Проведенное исследование отличается репрезентативностью выборок пациентов, стандартизация участников исследования, наличие корректного дизайна исследования, научная новизна и ориентация на статистическую значимость полученных результатов, обоснованность методов анализа эмпирических данных, а также соблюдение принципов систематичности, релевантности и непредвзятости.

Проведенное исследование включило четыре последовательных этапа.

Первый этап исследования был посвящен определению фактической частоты развития токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов. Было исследовано 100 пациентов в режиме их случайного выбора. У них были определены относительное количество всех случаев токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта, случаев преимущественно токсических, преимущественно аллергических и смешанных реакций.

Второй этап исследования был посвящен анализу качественно-количественного состава токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов. Была обследована независимая выборка из 100 тематических пациентов, в которую селективно отбирались только пациенты с манифестацией токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта.

При работе с выборкой выполнено следующее: 1) было установлено относительное количество патогенетических вариантов – преимущественно токсических, преимущественно аллергических и смешанных, 2) произведен анализ соотношения форм протетического стоматита (катарального, буллезного, язвенно-некротического), 3) выявлены качественный состав и частота встречаемости дополнительных (помимо протезного ложа) поражений слизистой.

Третий этап исследования был посвящен сравнительному анализу макро- и микроскопических проявлений токсико-аллергических реакций со стороны слизистой протезного ложа при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами из «стандартного» и модифицированного наноразмерным серебром метилметакрилового полимера (исследование было проведено в двух независимых выборках по 100 человек).

Третий этап был разделен на две части. В его первой части был проведен анализ микроскопической картины слизистой протезного ложа по показателям нейтрофильной, эозинофильной и фибробластической инфильтрации.

Во второй части третьего этапа был проведен анализ макроскопической картины слизистой протезного ложа по показателям площади зон воспаления слизистой, относительного количества пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложа и длительности периода адаптации к протезу.

Четвертый этап исследования был посвящен разработке и анализу эффективности (верификации) персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов (исследование также было проведено в двух независимых выборках по 100 человек).

Результаты первого этапа исследования показали следующее:

- общее количество случаев местных токсико-аллергических реакций при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов составляет статистически значимую величину, а именно – 14%;
- среди выявленной совокупности случаев местных токсико-аллергических реакций первое место в их рейтинге с большим преобладанием над всеми остальными занимает аллергический вариант (половина всех случаев), токсический и смешанный занимают второе (28,6%) и третье (21,4%) место соответственно.

Результаты второго этапа исследования показали следующее. Было установлено, что при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов в структуре токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта, изученных на репрезентативной выборке тематических пациентов:

- в этиопатогенетическом отношении преобладают аллергические варианты (49%); тем не менее токсические и смешанные также имеют высокий уровень статистической значимости (29% и 22% соответственно); данные результаты явились практически неотличимыми от аналогичных результатов первого этапа, полученных на малой выборке пациентов с токсико-аллергическими реакциями;

- в нозологическом отношении по протетическим стоматитам статистически преобладают катаральные формы (77%), буллезные и язвенно-некротические также имеют место, но встречаются существенно реже (16% и 7% соответственно);

- в большинстве случаев (68%) протетический стоматит протекает без дополнительных по отношению к нему поражений слизистой полости рта; в относительном меньшинстве случаев (32%) имеет место присоединение таких дополнительных поражений, как хейлит (3%), папиллит (8%), гингивит (5%), глоссит (12%), палатинит (2%) и парейт (2%); при этом по частоте встречаемости глоссит, папиллит и гингивит занимают первые 3 места в их рейтинге.

Результаты третьего этапа исследования показали следующее. До начала лечения пациенты обеих сравниваемых групп не имели исходных макро- и микроскопических проявлений морфофункциональных нарушений слизистой полости рта токсико-аллергического или иного характера, т.е. исходно группы являлись сопоставимыми и по изучаемым на этапе показателям статистически неразличимыми друг от друга. Однако в процессе реализации ортопедического лечения межгрупповые значимые различия появились.

В первой части третьего этапа было установлено, что в условиях применения в качестве материала базисов протезов «стандартного» метилметакрилового полимера по этапам исследования «до лечения», «через 1 неделю», «через 1 месяц» и через «6 месяцев»:

- уровень нейтрофильной инфильтрации составил:  $1,6 \pm 0,01$ ,  $10,7 \pm 1,38$ ,  $7,6 \pm 2,21$  и  $7,6 \pm 0,10$  ед. в п/з соответственно;

- уровень эозинофильной инфильтрации составил:  $0,53 \pm 0,03$ ,  $7,0 \pm 1,35$ ,  $7,8 \pm 1,45$  и  $4,7 \pm 1,08$  ед. в п/з соответственно;

- уровень фибробластической инфильтрации составил:  $1,0 \pm 0,00$ ,  $2,8 \pm 0,03$ ,  $2,9 \pm 0,08$ ,  $3,0 \pm 0,00$  баллов соответственно.

В условиях применения в качестве материала базисов протезов метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, по идентичным этапам наблюдения:

- уровень нейтрофильной инфильтрации составил:  $1,6 \pm 0,01$ ,  $3,3 \pm 0,37$ ,  $3,3 \pm 0,37$  и  $1,7 \pm 0,12$  ед. в п/з соответственно;

- уровень эозинофильной инфильтрации составил:  $0,53 \pm 0,03$ ,  $0,57 \pm 0,04$ ,  $0,58 \pm 0,03$  и  $0,7 \pm 0,09$  ед. в п/з соответственно;

- уровень фибробластической инфильтрации составил:  $1,00 \pm 0,00$ ,  $1,0 \pm 0,00$ ,  $1,0 \pm 0,00$  и  $1,3 \pm 0,02$  баллов соответственно.

Следовательно, замена «стандартного» на модифицированный наноразмерным серебром метилметакриловый полимер позволила снизить выраженность:

- нейтрофильной инфильтрации – на 57,1-85,7%
- эозинофильной инфильтрации – на 88,9-93,8%,
- фибробластической инфильтрации – на 33,3-60% в зависимости от этапа наблюдения.

Таким образом, было выявлено развитие выраженной локальной сенсibilизации слизистой протезного ложа в составе комплекса местного аллергического воспаления в ответ на продолжительный контакт с немодифицированным метилметакриловым полимером у существенного количества пациентов. По-видимому, применение модификации метилметакрилового полимера наноразмерным серебром у пациентов альтернативной группы позволило снизить уровень локальной сенсibilизации слизистой протезного ложа и, тем самым, во многом предотвратить прогрессию реакций местного аллергического воспаления.

Во второй части третьего этапа было установлено, что в условиях применения в качестве материала базисов протезов «стандартного» метилметакрилового полимера:

- площадь зон воспаления слизистой по этапам исследования «до лечения», «через 1 неделю», «через 1 месяцев» и через «6 месяцев» составила:  $0,0 \pm 0,00$ ,  $5900,2 \pm 58,2$ ,  $3908,1 \pm 78,7$  и  $2003,1 \pm 54,6$  мм<sup>2</sup>;
- относительное количество пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложе по истечению 6-месячного срока наблюдения составило 37%;
- длительность адаптивного периода составила  $14,5 \pm 3,8$  суток.

В условиях применения в качестве материала базисов протезов метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром:

- площадь зон воспаления слизистой по идентичным этапам наблюдения составила:  $0,0 \pm 0,00$ ,  $350,4 \pm 7,1$ ,  $153,0 \pm 15,4$  и  $35,4 \pm 4,5$  мм<sup>2</sup>;
- относительное количество пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложе по истечению 6-месячного срока наблюдения составило 12%;
- длительность адаптивного периода составила  $4,5 \pm 1,3$  суток.

Таким образом, при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов с базисами, изготовленными из «стандартного» метилметакрилового полимера, у статистически значимого количества пациентов была выявлена выраженная экспрессия макроскопических показателей аллергического воспаления слизистой протезного ложа.

В свою очередь замена «стандартного» на модифицированный наноразмерным серебром метилметакриловый полимер позволила снизить параметры:

- общую площадь воспаления слизистой – на 94,8-98,3% в зависимости от этапа наблюдения,

- относительное количество пациентов с атрофическими изменениями слизистой протезного ложа – на 84,4%,
- длительность адаптивного периода – на 68,97% соответственно.

Результаты четвертого этапа исследования показали следующее. На основе данных, полученных на предыдущих трех этапах исследования, а также собственного опыта практической деятельности, был разработан «Персонализированный комплекс профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов» (далее – Комплекс). Он представил собой алгоритм принятия медико-тактических решений в изучаемой ситуации.

В составе Комплекса «входящими данными» (от которых зависит принимаемое решение) явились: 1) наличие исходной гиперчувствительности конкретного пациента к материалу базиса протеза; 2) наличие / отсутствие признаков токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта в процессе мониторинга по установленным этапам, 3) при наличии этих реакций – их степень выраженности и клинико-морфологическая форма стоматита.

«Исходящими данными» (собственно выбранными решениями) явились такие варианты: 1) однозначная замена базисного полимера; 2) применение четырехкомпонентной комплексной программы фармакологической профилактики (с включением официального геля холина салицилата и цеталкония хлорида («Холисала») и коллагеновых противовоспалительных пластинок на основе фитокомпонентов «Фармадонт 1» в составе модуля местной профилактики, блокатора гистаминовых рецепторов первого типа цетиризина и нестероидного противовоспалительного соединения (селективного блокатора циклооксигеназы-2) нимесулида в составе модуля системной профилактики) в течение «испытательного срока»; 3) просто продолжение протезирования. «Инструментальными средствами» для получения этих решений явились расширенная стоматоскопия, а также разработанные в настоящем исследовании *in vitro*-тест модифицированной реакции лейкоцитолита и шкала количественной оценки выраженности токсико-аллергических реакций слизистой полости рта.

Результаты независимой проверки (верификации) Комплекса по ключевым показателям доказали высокий уровень его эффективности:

- при применении «традиционного подхода» к профилактике токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта общее относительное количество протетических стоматитов составило 14%, их «осложненных» форм – 5%, случаев необходимости замены базисного полимера в процессе лечения – 14%, длительность адаптивного периода –  $14,5 \pm 5,8$  суток;

- при применении разработанного Комплекса общее относительное количество протетических стоматитов составило 6%, их «осложненных» форм – 2%, случаев необходимости замены базисного полимера в процессе лечения – 4%, длительность адаптивного периода –  $4,6 \pm 1,4$  суток;

- использование Комплекса вместо «традиционного подхода» привело к снижению общего относительного количества протетических стоматитов в 2,3, их «осложненных» форм – в 2,5, случаев необходимости замены базисного полимера в процессе лечения – в 3,5, длительность адаптивного периода – в 3,2 раза.

Выраженное снижение общего количества токсико-аллергических протетических стоматитов, их «осложненных» форм и длительности периода адаптации может объясняться непосредственным влиянием процедуры выбора базисного полимера или (в ряде ситуаций) действия Программы фармакологической профилактики в составе разработанного Комплекса на вероятность развития токсико-аллергических реакций слизистой или прекращение их прогрессирования при исходной небольшой выраженности. Последнее может быть объяснено, например, повышением барьерных свойств слизистой или снижением уровня высвобождения остаточного мономера приблизительно к завершению адаптивного периода в условиях перманентного «десенсибилизирующего прикрытия».

Снижение относительного количества случаев необходимости замены базисного материала может быть объяснено тем, что при применении «традиционного подхода» во всех случаях развития протетического стоматита (от 1 до 5 баллов по модифицированной шкале) было невозможно достигнуть их

«обратного развития», что а priori приводило к необходимости замены полимера; в условиях применения разработанного Комплекса а priori было необходимо заменить полимер только в случаях высокой степени выраженности стоматита (от 3 до 5 баллов) или его осложненного течения, а в случаях неосложненного течения при небольшой степени выраженности (от 1 до 2 баллов) его дальнейшее развитие удавалось предотвратить с последующим постепенным купированием токсико-аллергического процесса.

Выдвинутая научная гипотеза о том, что «традиционный подход» к профилактике токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов имеет недостаточный уровень эффективности, подтверждена тем, что в случае его применения у тематических пациентов выявлено статистически значимое количество морфофункциональных нарушений слизистой, характеризовавшихся выраженными макро- и микроскопическими проявлениями токсико-аллергического генеза.

Выдвинутая научная гипотеза о том, что при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов эффективность применения разработанного персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта в значительной степени превышает таковую в случае «традиционного подхода» подтверждена тем, что его применение приводит к статистически значимому снижению количества случаев протетических токсико-аллергических стоматитов, их осложненных форм, длительности адаптивного периода и необходимости замены полимера в процессе ортопедического пособия.

Таким образом, полученные комплексные данные доказывают высокий уровень теоретической и практической значимости результатов проведенного исследования, а также позволяют рекомендовать их к внедрению в практику стоматологического здравоохранения.

## ВЫВОДЫ

1. Токсико-аллергические реакции со стороны слизистой полости рта при использовании сложночелюстных протезов и аппаратов встречаются со статистически значимой фактической частотой.

2. Качественно-количественный состав токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта включает преимущественно аллергические, токсические и смешанные этиопатогенетические варианты с преобладанием аллергических, а также катаральные, буллезные и язвенно-некротические формы с преобладанием катаральных, кроме того, возможно присутствие дополнительных (помимо протезного ложа) поражений слизистой оболочки.

3. Использование вместо «стандартного» метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, приводит к значительному снижению макроскопических проявлений токсико-аллергических реакций в слизистой протезного ложа, о чем свидетельствуют показатели площади воспалительных изменений, относительного количества пациентов с атрофическими изменениями и длительности периода адаптации.

4. Использование метилметакрилового полимера, модифицированного наноразмерным серебром, приводит к значительному снижению микроскопических проявлений токсико-аллергических реакций в слизистой протезного ложа по показателям нейтрофильной, эозинофильной и фибробластической инфильтрации.

5. Эффективность разработанного персонализированного комплекса профилактики токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта принципиально превышает таковую по сравнению с «традиционным подходом».

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения гиперчувствительности конкретного пациента к полимеру базиса на этапе его «до изготовления протеза» и облегчения за счет этого предварительного выбора базисных полимеров к использованию рекомендуется разработанный в составе настоящего исследования *iv-vitro*-тест модифицированной реакции лейкоцитолита.

2. Для осуществления количественной оценки степени выраженности токсико-аллергических проявлений в слизистой протезного ложа рекомендуется к использованию одноименная шкала, разработанная в составе настоящего исследования.

3. Выявление токсико-аллергических реакций со стороны слизистой полости рта возможно при использовании расширенной фотостоматоскопии, разработанной в настоящем исследовании.

4. С целью снижения уровня токсико-аллергических реакций в слизистой полости рта рекомендуется замена «стандартного» метилметакрилового полимера в качестве материала базиса конструкции на полимер, модифицированный наноразмерным серебром.

5. При визуальных проявлениях токсико-аллергических реакций на слизистой оболочке рта, в том числе протезного ложа может быть рекомендована программа фармакологической профилактики, включающая комплексное местное применение официального геля бензалкония хлорида, противовоспалительных коллагеновых пластинок «Фармадонт 1» и системное применение цитеризина и нимесулида в режиме дозирования.

6. Для комфортного течения периода адаптации к ортопедической конструкции, снижения количества случаев замены базисного полимера в процессе ортопедического пособия, а также снижения количества случаев развития разной степени выраженности токсико-аллергических реакций со стороны слизистой оболочки рта рекомендуется применять разработанный в составе настоящего исследования персонализированный комплекс профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аболмасов Н.Г. Ортопедическая стоматология: учебник / Н.Г. Аболмасов, Н.Н. Аболмасов, В.А. Бычков, А. Аль-Хаким. – Москва, 2003. – 496 с.
2. Автандилов Г.А. Биодеструкция зубных протезов из полимерных материалов (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Автандилов. – Москва, 2013. – 87 с.
3. Адаптационные реакции зубочелюстной системы пациентов при протезировании (биохимические и иммунологические аспекты) / А.И. Воложин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – Москва, 2004. – № 1. – С.4-8.
4. Адаптация к съемному протезу. Протезный стоматит. Перебазировка и починка протеза / ОНІ-S [электронный ресурс]. – <https://ohi-s.com/uchebnik-stomatologa/ortopediya-cat/adaptatsiya-k-semnomu-protezu-proteznyj-stomatit-perebazirovka-i-pochinka-proteza/> (дата обращения: 25.07.2021).
5. Адмакин О.И. Программа профилактики стоматологических заболеваний для детей и подростков с аллергической патологией (обоснование, разработка, внедрение и оценка эффективности): дис. ... д-ра мед. наук / Адмакин О.И. – Москва, 2007. – 201 с.
6. Аксенова В.А. Сравнительная анатомо-морфологическая характеристика некоторых видов рода *Salvia*: магистерская диссертация / В.А. Аксенова. – Пенза, 2017. – 66 с.
7. Аллергические заболевания с проявлениями в полости рта у детей и подростков. Роль врача-стоматолога в комплексном лечении / Т.Н. Терехова, Т.Г. Белая, Л.В. Козловская. – Минск, 2007. – 59 с.
8. Аллергия / Б.В. Петровский [и др.] // Большая медицинская энциклопедия. – Т. 1. – Москва, 1973. – С. 287-294.
9. Анализ клеточного состава цитогрaмм больных стоматитом зубного ряда при различном уровне гигиены полости рта / И.М. Быков [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-4. – С. 524-530.
10. Апресян С.В. Оптимизация временных зубных протезов из полиуретана: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Апресян. – Москва, 2012. – 145 с.
11. Антимикробное и гемостатическое действие серебряных производных полиакриловой кислоты / М. Г. Воронков [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 5. – С.1.
12. Артюхов В.Г. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами / В.Г. Артюхов, М.А. Наквасина. – Воронеж, 2000. – 296 с. – ISBN 5-7455-1162-1.
13. Атлас ортодонтических аппаратов / Л.С. Персин [и др.]. – Москва, 2021. – 128 с.
14. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] / Вопросы современной педиатрии, 2016. – Т. 15, № 3. – 279-294.

15. Бабаян Э.А. Сборник руководствующих методических материалов по токсикологическим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения / Э.А. Бабаян // Всесоюзный НИИИ Институт Медицинской техники. – Москва, 1987. – 178 с.
16. Бабенко Г.А. О применении микроэлемента серебра в медицине / Г.А. Бабенко. – Киев, 1977. – С. 3-8.
17. Бабунашвили Г.Б. Клинико-лабораторное обоснование применение материала «Акродент» для временных зубных протезов: дис. ... канд. мед. наук / Г.Б. Бабунашвили. – Москва, 2007. – 148 с.
18. Банникова З. Колларгол при гриппе / З. Банникова // «Серебро в медицине, биологии и технике – Вып. 5»: сб. науч. тр. – Новосибирск, 1996. – С. 59-60.
19. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с многофориной экссудативной эритемой и токсикодермией / А.А. Баранов [и др.]. – Москва, 2015. – 36 с.
20. Безлепко А.В. Инструкция по медицинскому применению ионного и коллоидного серебра / А.В. Безлепко, И.А. Гуца. – Москва, 1998. – С. 2-7.
21. Беляков И.Н. Иммунная система слизистых / И.Н. Беляков // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 7-12.
22. Бенсман В.М. Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине / В.М. Бенсман. – Краснодар, 2002. – 32 с.
23. Бобров А.П. Изменение слизистой оболочки протезного ложа и функции жевания при съемном зубном протезировании: автореф. дис ... канд. мед. наук / А.П. Бобров. – Ленинград, 1987. – 15 с.
24. Большая медицинская энциклопедия. Т. 17 / Б.В. Петровский [и др.]. – Москва, 1980. – 536 с.
25. Бондалетова Л.И. Полимерные композиционные материалы: учебное пособие / Л.И. Бондалетова, В.Г. Бондалетов. – Томск, 2013. – 118 с.
26. Бондовская М.Е. Эффективность применения ионного раствора серебра в лечении острого верхнечелюстного синусита / М.Е. Бондовская // Российская оториноларингология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 33-34.
27. Боровиков В.П. Statistica: статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – Москва, 1997. – 608 с.
28. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – Москва, 1990. – С. 303.
29. Боровский Е.В. Как улучшить стоматологическое здоровье россиян? / Е.В. Боровский // Стоматолог. – 2006. – № 12. – С. 5-10.
30. Брагин Е.А. Клинические аспекты реабилитации пациентов с полной потерей зубов съемными протезами с металлическим базисом / Е.А. Брагин // Современная ортопедическая стоматология. – 2005. – № 3. – С. 28-30.
31. Бубенчикова В.Н. Изучение фармакологической активности шалфея блестящего / В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Кондратова // Кубанский научный медицинский вестник. – Т. 121, № 7. – С. 38-40.

32. Булгакова Н.Н. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта / Н.Н. Булгакова, Е.А. Волков, Т.И. Позднякова // Российский стоматологический журнал. – 2015. – № 1. – 27-30.
33. Бушан М.Г. Осложнения при зубном протезировании и их профилактика / М.Г. Бушан, Х.А. Каламкаргов. – Кишинев, 1983. – 301 с.
34. Бывальцева С.Ю. Проявления аллергии в полости рта / Бывальцева С.Ю. – Иркутск, 2013. – 39 с.
35. Быков В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека: учебное пособие / В.Л. Быков. – Москва, 2014. – 624 с.
36. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург, 1994. – 384 с.
37. Варес Э. Руководство по изготовлению стоматологических протезов и ортодонтических аппаратов из термопластов медицинской чистоты / Э. Варес, В. Нагурный – Донецк, Львов, 2002. – 274 с.
38. Василенко З.С. Влияние съемных протезов из бесцветной акриловой пластмассы на функциональную мобильность тактильных и температурных рецепторов слизистой оболочки полости рта / З.С. Василенко // Проблемы ортопедической стоматологии. – 1970. – Вып. 4. – С. 31-36.
39. Васильева В.И. Острые аллергические реакции у детей: клиника, диагностика, неотложная помощь / В.И. Васильева. Иркутск, 2005. – 15 с.
40. Васнева Ж.П. Решение проблемы лабораторного обследования пациентов с непереносимостью медикаментов в Самарском диагностическом центре (СДЦ) / Ж.П. Васнева, Е.Г. Фуфыгина // Сборник науч. трудов Екатеринбургского консультативно – диагностического центра – Екатеринбург, 2009. – С.104-111.
41. Взаимосвязь зубочелюстных аномалий и заболеваний пародонта у детей / И.А. Павлова. – Иркутск, 2017. – 23 с.
42. Величко Л.С. Особенности ортодонтического лечения аномалий и деформаций зубочелюстной системы у взрослых / Л.С. Величко, С.В. Ивашенко, Л.В. Белодед // Современная стоматология. – 2001. – № 4. – С. 36-38.
43. Велкер Д. Реакция кожи и слизистой оболочки полости рта на зуботехнические пластмассы / Д. Велкер // Квинтэссенция. – 1997. – № 1. – С.55-58.
44. Верховский А.Е. Лечение пациентов с частичным и полным отсутствием зубов съемными акриловыми протезами (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук / А.Е. Верховский. – Тверь, 2015. – 162 с.
45. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты): учебно-методическое пособие / Ф.И. Висмонт. – Минск, 2006. – 48 с.
46. Влияние базисных пластмасс на слизистую оболочку протезного ложа: методические рекомендации / Э.С. Каливраджиян [и др.]. – Воронеж, 2001. – С.8-10.
47. Влияние протезов различных конструкций на опорные ткани протезного ложа / Э.С. Каливраджиян [и др.] // Зубной техник. – 2001. – № 2. – С. 39-41.

48. Воложин А.И. Повышение биологической совместимости зубных протезов из полиметилметакрилата с помощью гидроксилapatита / А.И. Воложин, И.А. Омаров, А.П. Воронов // *Стоматология*. – 1997. – № 5. – С. 40-45.
49. Воронков М.Г. Антибактериальные и гемостатические свойства серебряных солей полиакриловой кислоты / М.Г. Воронков, Л.М. Антоник // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2002. – № 2. – С. 27-29.
50. Воронов А.П. Обоснование применения гидроксилapatитсодержащей акриловой пластмассы для профилактики непереносимости к акриловым пластмассам / А.П. Воронов // *Новые технологии в стоматологии: сб. науч. тр.* – Москва, 1998. – С. 35.
51. Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта при использовании съемной и несъемной ортодонтической аппаратуры / С.Н. Гонтарев [и др.] // *Научные ведомости. Серия «Медицина», «Фармация»*. – 2013. – Т. 154, № 11, Вып. 22/1. – С. 15-18.
52. Выборочные характеристики: методические материалы «Медицинская статистика с основами высшей математики» / В.И. Чернов [и др.]. – Воронеж, 2006. – 23 с.
53. Гаврилов Е.И. Теория и клиника протезирования частичными съемными протезами / Е.И. Гаврилов. – Москва, 1973. – 367 с.
54. Гаврилов Е.И. Ортопедическая стоматология / Е.И. Гаврилов, А.С. Щербаков. – Москва, 1995. – 576 с.
55. Гаврилов Е.И. Протез и протезное ложе / Е.И. Гаврилов – Москва, 1979. – 264 с.
56. Гажва С.И. Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика / С.И. Гажва, Т.Б. Степанян, Т.П. Горячева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – № 5 (часть 1). – С. 41-44.
57. Геварзиева В.Б. Аллергия к латексу: текущее состояние проблемы / В.Б. Гервазиева, П.И. Гуцин // *Пульмонология*. – 2011. – № 6. – С. 5-16.
58. Геварзиева В.Б. Связь аллергических заболеваний с аутоиммунитетом / В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская, А.Ю. Конищева // *Пульмонология*. – 2013. – № 6. – С. 72-78.
59. Гервазиева В.Б. Тест аллергической альтерации лейкоцитов для диагностики лекарственной аллергии: пособие для врачей / В.Б. Геварзиева, Е.В. Степанова, Е.А. Гюнтер. – Москва, 2002. – 12 с.
60. Гилл Г.У. Клиническая цитология: теория и практика цитотехнологии / Г.У. Гилл. – Москва, 2015. – 384 с. – ISBN 978-5-98811-345-4.
61. Гильман А.Б. Воздействие низкотемпературной плазмы как эффективный метод модификации поверхности полимерных материалов / А.Б. Гильман // *Химия высоких энергий*. – 2003. – Т. 37, № 1. – С. 20-26.
62. Гингивит: клинические рекомендации (протоколы лечения) / Официальный сайт Стоматологической ассоциации России [электронный ресурс]. – <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения: 04.08.2021).

63. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – Москва, 1999. – 459 с.
64. Гладских Л. Влияние экзогенных биокомпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани / Л. Гладских // Эстетическая медицина. – 2012. – Т. XI, № 2. – С. 3-11.
65. Гожая Л.Д. Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные материалами зубных протезов (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Гожая Л.Д. – Москва, 2001. – 53 с.
66. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии / Л.Д. Гожая. – Москва, 1998. – 157 с.
67. Голубев Н.А. Применение модифицированной конструкции съемного протеза полного зубного ряда для ортопедического лечения больных со сложными клиническими условиями протезного ложа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Голубев. – Воронеж, 1997. – 22 с.
68. Голубничий А.П. Реакция слизистой оболочки полости рта на съемные протезы и ортодонтические аппараты из самотвердеющих пластмасс / А.П. Голубничий, Л.Ф. Чепелева // Хирургическая и ортопедическая стоматология. – 1981. – Вып. II. – С. 29-30.
69. Гончаров Н.А. Клинико-лабораторное обоснование применения нового композиционного материала для временного протезирования: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Гончаров. – Воронеж, 2019. – 134 с.
70. Гооге Л.А. Протетические стоматиты у пациентов, пользующихся съемными конструкциями протезов / Л.А. Гооге, Ю.Ю. Розалиева / Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 297-299.
71. Горячкина Л.А. Принципы диагностики аллергических заболеваний: учебное пособие для врачей / Л.А. Горячкина, Е.П. Терехова. – Москва, 2012. – 50 с.
72. ГОСТ Р 51202-98. Материалы стоматологические полимерные восстановительные: технические требования, методы испытаний. Издание официальное / Технический комитет по стандартизации ТК 279 «Зубоврачебное дело», Комитет по новой медицинской технике Минздрава России. – Москва, 2002. – 27 с.
73. ГОСТ 4650-2014. Пластмассы. Методы определения водопоглощения / Межгосударственный совет стандартизации, метрологии и сертификации (МГС). – Москва, 2014. – 20 с.
74. ГОСТ 31508-2012 Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования / Федеральным государственным унитарным предприятием "Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении" (ФГУП ВНИИНМАШ). – Москва: Стандартиформ, 2013. – 32 с.
75. ГОСТ Р 57941-2017. Национальный стандарт Российской Федерации. Композиты полимерные. Инфракрасная спектроскопия. Качественный анализ /

Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. – Москва, 2017. – 32 с.

76. Гранит Р. Основы регуляции движений / Р. Гранит. – Москва, 1973. – 367 с.

77. Гребенюк О.А. Аллергия: методические указания / О.А. Аллергия. – Екатеринбург, 2002. – 61 с.

78. Григорович Н.А. Лейкоцитоз в крови здоровых лиц и онкологических больных / Н.А. Григорович, С.Ф. Дорофтиенко, Т.М. Григорович // Медицинские новости. – 2011. – № 12. – С. 69-71.

79. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – Москва, 2004. – 240 с. – ISBN 5-9231-0278-1.

80. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Москва, 1979. – 260 с.

81. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Ленинград, 1973. – 141 с.

82. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А.И. Гусев. – Москва, 2007. – 416 с.

83. Дейл М.М. Руководство по иммунофармакологии / М.М. Дейл, Дж. К. Формен. – Москва, 1998. – 332 с.

84. Денисов И.Н. «200 болезней от А до Я»: справочник-путеводитель практикующего врача / И.Н. Денисов, Ю.Л. Шевченко. – Москва, 2003. – 2000 с.

85. «Дентамет». Гель стоматологический. Инструкция по применению / «Medi.ru для специалистов здравоохранения» [электронный ресурс]. – [https://medi.ru/instrukciya/dentamet\\_8141/](https://medi.ru/instrukciya/dentamet_8141/) (дата обращения: 25.07.2021).

86. Долгов В.В. Вакуумные системы от «А» до «Я» на примере РУТН «Vacumine»: методические рекомендации / В.В. Долгов, Т.В. Джангирова, А.П. Ройтман. – Москва, 2012. – 28 с.

87. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Одесса, 1999. – 603 с.

88. Дуденко Е.В. Выявление лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты с использованием реакции сенсibilизации лизиса лейкоцитов и общего иммуноглобулина Е / Е.В. Дуденко, С. Сыдыкова // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 2-3. – С. 207-211.

89. Дюк В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. Дюк, В. Эммануэль. – Санкт-Петербург, 2003. – 528 с.

90. Дюк В.В. Обработка данных на ПК в примерах / В.В. Дюк. – Санкт-Петербург, 1997. – 240 с.

91. Евстигнеева Р.П. Лиганды БАВ в нанохимии серебра и золота (обзор) / Р.П. Евстигнеева, В.П. Пчелкин // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, №4. – С. 34-44.

92. Елисеева Т. Шиповник – полезные свойства, состав и противопоказания / Т. Елисеева // Практическая диетология. Полезные и опасные свойства продуктов. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 75-89.

93. Есиркепов А.А. Ортопедическая стоматологическая помощь больным с челюстно-лицевыми дефектами / А.А. Есиркепов // Вестник КазНМУ. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 142-144.
94. Жолудев С.Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика явлений непереносимости акриловых зубных протезов: автореф. дис... д-ра мед. наук / С.Е. Жолудев. – Екатеринбург, 1998. – 22 с.
95. Жолудев С.Е. Способы улучшения адаптации у лиц с проблемами непереносимости материалов съемных зубных протезов / С.Е. Жолудев // Маэстро стоматологии. – 2005. – № 19. – С. 22-23.
96. Жулев Е.Н. Влияние местного применения иммуномодулятора на состояние процессов микроциркуляции слизистой оболочки протезного ложа в период адаптации к съемным протезам / Е.Н. Жулев, В.Г. Табакова // Институт стоматологии. – 2007. – Т. 4, № 37. – С. 46-48.
97. Жулев Е.Н. Частично съемные протезы / Е.Н. Жулев. – Н. Новгород, 2000. – С. 314-317.
98. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский [и др.]. – Москва, 2001. – 273 с.
99. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Е.Н. Иванова [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2007. – 256 с.
100. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных [и др.]. – Нижний Новгород, 2000. – 367 с.
101. Заболевания слизистой оболочки полости рта / К.И. Разнатовский [и др.]. – Санкт-Петербург, 2016. – 200 с.
102. Заболевания слизистой оболочки полости рта у детей / Г.Г. Чуйкин [и др.]. – Уфа, 2013. – 153 с.
103. Заркумова А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта / А.Е. Заркумова // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 168-175.
104. Зейналова Д.Ф. Функциональное состояние слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух после радикальных и малоинвазивных хирургических вмешательств: дис. ... канд. мед. наук / Д.Ф. Зейналова. – Москва, 2017. – 138 с.
105. Земская Е.А. Состояние местных защитных факторов полости рта у больных, пользующихся съемными протезами из акриловых полимеров / Е.А. Земская, К. Сыдыгалиева // Стоматология. – 1982. – № 5. – С. 60-63.
106. Зуев В.В. Физика и химия полимеров: учебное пособие / В.В. Зуев, М.В. Успенская, А.О. Олехнович. – Санкт-Петербург, 2010. – 45 с.
107. Зулинская М.Е. Применение ионного раствора серебра в лечении острого верхнечелюстного синусита: специальность: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / М.Е. Зулинская. – Новосибирск, 2006. – 19 с.
108. Зулинская М.Е. Результаты консервативного лечения хронического верхнечелюстного синусита ионными растворами серебра / М.Е. Зулинская, В.С. Дергачев, В.А. Житков // Российская ринология. – 2007. – № 2. – С. 65.
109. Зюзенков М.В. Аллергические заболевания в амбулаторной терапевтической практике / М.В. Зюзенков, Е.В. Яковлева. – Минск, 2019. – 46 с.

110. Ибрагимов Т.И. Актуальные вопросы ортопедической стоматологии с углубленным изучением современных методов лечения / Т.И. Ибрагимов. – Москва, 2006. – С. 173-180.

111. Изготовление базисов съемных зубных протезов методом микроволновой полимеризации. Наука – практике / Б.П. Марков [и др.] // Научная сессия ЦНИИС, посвященная 35-летию института: сб. науч. тр. – Москва, 1998. – С. 210-214.

112. Изучение эффективности антисептической композиции, содержащей серебро, при лечении протетических и аппаратурных поражений слизистой оболочки полости рта / В.Н. Трезубов [и др.] // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 54-56.

113. Иммунологические аспекты патогенеза непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А.В. Цимбалистов [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 37-40.

114. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология / А.К. Иорданишвили. – Москва, 2001. – 301 с.

115. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология / А.К. Иорданишвили. – Москва, 2007. – 248 с.

116. Ирсалиев Х.И. Функциональная морфология барьерно-защитных комплексов полости рта / Х.И. Ирсалиев, Х.Ш. Рахманов, Д.А. Хализаров. – Ташкент, 2001. – 335 с.

117. Искакова М.К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний / М.К. Искакова, А.Е. Заркумова, Г.К. Нурмухамбетова // Вестник КазНМУ. – 2018. – № 1. – С. 188-192.

118. Иксанова А.Г. Методы исследования цитотоксичности при скрининге лекарственных препаратов / А.Г. Иксанова, О.В. Бондарь, К.В. Балакин. – Казань, 2016. – 40 с.

119. Использование специфических антител, меченных частицами коллоидного серебра, для выявления антигенов бруцелл методом ДОТ-иммуноанализа / Т.Ю. Загоскина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 6. – С. 38-39.

120. Испытание акриловых пластмасс на стойкость к искусственной биодеструкции в имитационной модели с применением микробной ассоциации / О.Ю. Зайченко [и др.] // Российский Стоматологический журнал. – 2002. – № 3. – Р. 19-24.

121. Кабирова М.Ф. Оптимизация профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у работников, подвергающихся воздействию факторов химической этиологии (на примере нефтехимического производства): дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2011. – 279 с.

122. Каливрадзян Э.С. Влияние несъемных зубных конструкций с плазменнонапыленным ретенционным слоем оксида алюминия на биохимические показатели ротовой жидкости / Э.С. Каливрадзян, В.Н. Моргачева // «Актуальные вопросы стоматологии: материалы 16 областной и городской научно-практических конференций 27-28 мая 1999 г. – ч. 1.»: сб. науч. тр. – Воронеж, 1999. – С. 19-23.

123. Каливрадзиян Э.С. Диагностика воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта после фиксации съемных пластиночных протезов / Э.С. Каливрадзиян, Н.И. Лесных, Д.В. Бачурин // Высокие технологии в практике учреждений здравоохранения г. Воронежа: сб. науч. тр. – Воронеж, 1995. – С. 89.

124. Каливрадзиян Э.С. введение наноразмерного серебра в полимер для изготовления базисов съемных протезов/ Э.С. Каливрадзиян, В.И. Кукуев, А.В. Подопригора // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. –Т. XVIII, № 3. – с. 126.

125. Каливрадзиян Э.С. Руководство по стоматологическому материаловедению / Э.С. Каливрадзиян, Е.А. Брагин. – Москва, 2013. – 304 с.

126. Калиниченко В.С. Снижение токсического влияния базисных материалов акрилового ряда на слизистую оболочку протезного ложа с использованием метода химического серебрения: дис. ... канд. мед. наук / В.С. Калиниченко. – Воронеж, 2011. – 110 с.

127. Каменев В.В. Длительность процесса вымывания остаточного мономера / В.В. Каменев // 2-й Всерос. съезд стоматологов: сб. науч. тр. – Москва, 1970. – С. 111.

128. Каплан М.З. Факторы, вызывающие непереносимость зубных протезов: опыт работы в городской поликлинике / М.З. Каплан, М.С. Михеева, З.Н. Каплан // «Материалы 14 и 15 Всероссийских научно-практических Конференций и Труды 10 Съезда Стоматологической Ассоциации России»: сб. науч. тр. – Москва, 2005. – С. 136-139.

129. Караков К.Г. Непереносимость съемных пластиночных зубных протезов и патогенетическое обоснование применения биокерамического покрытия для ее устранения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.Г. Караков. – Москва, 2004. – 48 с.

130. Караков К.Г. Тканевая реакция на пластмассу «Фторакс» с нанесенным на ее поверхность синтетическим гидроксилапатитом и модифицированную сверхкритической средой углекислоты / К.Г. Караков, А.Б. Шехтер, А.И. Воложин // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 1. – С.7-9.

131. Карасева В.В. Особенности адаптации к съемным протезам на верхней челюсти у больных со сложночелюстной патологией / В.В. Карасева // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 6. – С. 42-46.

132. Клиническая фармакология: учебное пособие / Н.В. Изможерова [и др.]. – Екатеринбург, 2018. – 108 с.

133. Клинические рекомендации «Аллергический ринит» / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. – Москва, 2020. – 84 с.

134. Клинические рекомендации (протоколы лечения) СтАР / Стоматологическая Ассоциация России [электронный ресурс]. – <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения: 04.08.2021).

135. Коваленко О.И. Клинико-лабораторное обоснование применения базисной пластмассы на основе нейлона: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Коваленко. – Москва, 2011. – 25 с.

136. Кожевникова О.В. Комплексное использование Маклейи мелкоплодной – перспективного растительного сырья / О.В. Кожевникова, В.Е. Тарасов // Известия ВУЗов. Пищевая технология. – 2006. – № 1. – С. 11-13.
137. Козлов В.А. Оперативная челюстно-лицевая хирургия и стоматология / В.А. Козлов, И.И.Каган. – Москва, 2014. – 240 с.
138. Колесов С.Н. Материаловедение и технология конструкционных материалов: учебник для ВУЗов / С.Н. Колесов, И.С. Колесов. – Москва, 2007. – 535 с.
139. Коллагенсодержащий материал для стоматологии / Конектбиофарм [электронный ресурс]. – <https://bioimplantat.ru/articles/articles/kollagenosoderzhashchiy-material-dlya-stomatologii/> (дата обращения: 19.09.2021).
140. Комарова Ю.Н. Оценка токсико-гигиенических и физико-механических свойств модифицированного эластичного полимера на основе поливинилхлорида: дис. ... канд. мед. наук / Ю.Н. Комарова. – Воронеж, 2007. – 134 с.
141. Копейкин В.Н. Ортопедическая стоматология: учебник / В.Н. Копейкин, М.З. Миргазизов. – Москва, 2001. – 624 с.
142. Коржукова М.В. Анализ состояния тканей полости рта и смешанной слюны у пациентов, пользующихся современной несъемной ортодонтической техникой: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Коржукова. – Москва, 2001. – 23 с.
143. Кортуков Е.В. Основы материаловедения / Е.В. Кортуков, В.С. Воеводский, Ю.К. Павлов. – Москва: Медицина, 1988. – 215 с.
144. Косоуров А.К. Функциональная анатомия полости рта и ее органов: методическое пособие / А.К. Косоуров, М.М. Дроздова, Т.П. Хайруллина. – Санкт-Петербург, 2006. – 106 с.
145. Котенко Н.П. Полимеры со специальными свойствами: учебно-методическое пособие / Н.П. Котенко, Н.Д. Шерстюкова. – Новочеркасск, 2026. – 36 с.
146. Кудасова Е.О. Комплексная стоматологическая реабилитация пациентов с приобретенными сложночелюстными дефектами: дис. ... д-ра мед наук / Е.О. Кудасова. – Москва, 2020. – 345 с.
147. Кузнецова Е.М. Оптимизация способов получения антигенных комплексов туляремийного микроба и конструирование на их основе диагностических препаратов: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е.М. Кузнецова. – Саратов, 2011. – 22 с.
148. Кузьмина Л.Н. Получение наночастиц серебра методом химического восстановления / Л.Н. Кузьмина // Журнал Российского химического общества им. Д. Менделеева. – 2007. – Т. 30, № 8. – С. 7-12.
149. Кулаков А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство / А.А. Кулаков, Т.Г. Робустова, Л.И. Неробеев. – Москва, 2010. – 964 с.
150. Куликов А.С. Оптимизация ортопедического лечения у больных с дисфункцией щитовидной железы: дис. ... канд. менд. наук / А.С. Куликов. – Симферополь, 2020. – 127 с.

151. Кульский Л.А. Серебрянная вода / Л.А. Кульский. – Киев, 1987. – С. 134.
152. Кучмезов И.А. Повышение функциональных свойств пластмассы «Яракрил» путем СВЧ-полимеризации с последующей сверхкритической экстракцией углекислотой (экспериментально-лабораторное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Кучмезов. – Москва, 2000. – 376 с.
153. Лабораторная диагностика стафилококковой сенсбилизации / Ф.Ф. Ягофаров [и др.] // *Medicine*. – 2015. – № 1. – С. 96-98.
154. Лапатина А.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения ополаскивателей полости рта у пациентов с гингивитом: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лапатина. – Москва, 2010. – 167 с.
155. Лебеденко И.Ю. Изучение санитарно-химических свойств новой базисной пластмассы «Стом-Акрил» / И.Ю. Лебеденко // «Материалы межинститутской научно-практической конференции»: сб. науч. тр. – Москва, 1999. – С. 34.
156. Лебеденко И.Ю. Клинический опыт использования съемных зубных протезов с титановыми базисами / И.Ю. Лебеденко // «Актуальные вопросы стоматологии»: сб. научных трудов. – Москва, 1998. – С.169-170.
157. Лебеденко И.Ю. Микроциркуляция слизистой протезного ложа при применении различных базисных пластмасс / И.Ю. Лебеденко // «Новое в теории и практике стоматологии»: сб. науч. трудов. – Ставрополь, 2003. – С. 243-247.
158. Лебеденко И.Ю. Научные разработки лаборатории материаловедения МГМСУ / И.Ю. Лебеденко // «Стоматология нового тысячелетия: российский научный форум с международным участием»: сб. науч. тр. – Москва, 2002. – С.107-110.
159. Лебеденко И.Ю. Ортопедическая стоматология: национальное руководство / И.Ю. Лебеденко, С.Д. Арутюнов, А.Н. Ряховский. – Москва, 2016. – 824 с.
160. Лебеденко И.Ю. Оценка биосовместимости нового отечественного базисного материала «Стом-Акрил» / И.Ю. Лебеденко // «Материалы межинститутской научно-практической конференции»: сб. науч. тр. – Москва, 1999. – С. 22-23.
161. Лейкоцитарные тесты / Б.В. Петровский [и др.] // Большая медицинская энциклопедия. Т.12. – Москва, 1980. – С. 481-482.
162. Лекция 1. Структурные и функциональные особенности слизистой оболочки полости рта / В.Ф. Киричук [и др.] // Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2018. – № 1. – С. 56-59.
163. Лепилин А.В. Влияние съемных пластиночных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс, на структурно-функциональные свойства клеточных мембран слизистой оболочки полости рта / А.В. Лепилин, В.И. Рубин, А.Г. Прошин // *Стоматология*. – 2003. – № 2. – С. 51-54.
164. Лесных Н.И. Снижение атрофических процессов при пользовании съемными протезами на беззубых челюстях: дис. ... канд. мед. наук / Н.И. Лесных. – Москва, 1999. – С.138.
165. Лирова Б.И. Анализ полимерных композиционных материалов: учебное пособие / Б.И. Лирова, Е.В. Русинова. – Екатеринбург, 2008. – 187 с.

166. Лирова Б.И. ИК-спектроскопический анализ состава полимерных композиций и выделяющихся из них низкомолекулярных веществ: руководство к лабораторным занятиям по дисциплине «Проблемы экологии производства и применения полимерных материалов» / Б.И. Лирова, А.И. Суворова. – Екатеринбург, 2007. – 20 с.
167. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение / Ю.П. Лисицын. – Москва, 2012. – 512 с.
168. Литьевым термопластам медицинской чистоты – дорогу в стоматологическую ортопедию / Э.Я. Варес [и др.] // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 53-54.
169. Лошакова Л.Ю. Подготовка к протезированию [электронный ресурс] / Л.Ю. Лошакова – [http://tuppum.kloris.ru/wordpress1/wp-content/uploads/2013/06/2014\\_pp.pdf](http://tuppum.kloris.ru/wordpress1/wp-content/uploads/2013/06/2014_pp.pdf) (дата обращения: 01.06.2018).
170. Лужников Е.А. Медицинская токсикология: национальное руководство / Е.А. Лужников. – Москва, 2014. – 928 с.
171. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных. – Нижний Новгород, 2000. – 367с.
172. Лукиных Л.М. Профилактика стоматологических заболеваний в условиях промышленного района крупного города: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.М.Лукиных. – Москва, 2001. – С. 29.
173. Луницына Ю.В. Эффективности местного лечения воспалительно-деструктивных процессов слизистой оболочки полости рта средством на основе пантогематогена и бадана: дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Луницына. – Новосибирск, 2009. – 120 с.
174. Луцкая И.К. Восстановительная стоматология / И.К. Луцкая. – Минск, 2016. – 207 с.
175. Луцкая И.К. Восстановительная стоматология. Оборудование, инструменты, вспомогательные материалы / И.К. Луцкая. – Москва, 2008. – 208 с.
176. Лысогора В.А. Ожирение и аллергические заболевания у детей, проживающих в городе Ставрополе / В.А. Лысогора, В.Б. Гервазиева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 6-9. Мазурина С.А. Микробиота кишечника и аллергические заболевания / С.А. Мазурина, В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 19-29.
177. Мазь «Содерм», содержащая супероксиддисмутазу и нанокластеры серебра / Б.А. Парамонов [и др.] / Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2007.–№ 4. – С. 163-164.
178. Мазурина С.А. Микробиота кишечника и иаллергические заболевания / С.А. Мазурина, В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 19-29.
179. Майборода Ю.Н. Непереносимость материалов протезных конструкций / Ю.Н. Майборода, М.В. Гоман, Э.В. Урясьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 286-291.

180. Малый А.Ю. Влияние металлокерамических протезов на кровообращение в краевом пародонте: дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Малый. – Москва, 1989. – 138 с.
181. Малый А.Ю. Изучение частоты встречаемости непереносимости конструкционных материалов в ортопедической стоматологии / А.Ю. Малый, Д.В. Басков, С.С. Минаев // «Материалы 16 Всероссийской научно-практической Конференции, Труды 11 Съезда Стоматологической Ассоциации России и 8 Съезда стоматологов России» сб. науч. тр. – Москва, 2006. – С. 291-292.
182. Мальгинов Н.Н. Лабораторно-экспериментальное обоснование применения базисной пластмассы «СтомАкрил»: дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Мальгинов. – Москва, 2000. – С. 107.
183. Максименко П.Т. Диагностика и принципы лечения лекарственной аллергии в стоматологической практике: методические рекомендации / П.Т. Максименко, А.А. Коздоба. – Киев, 1977. – 27 с.
184. Манак Т.Н. Протезный стоматит: клиника, профилактика, лечение / Т.Н. Манак, Л.Г. Борисенко. – Минск, 2019. – 20 с.
185. Мансурова И.А. Сорбция паров воды полиметилметакрилатом, модифицированным аминсодержащими соединениями / И.А. Мансурова // Высокомолекулярные соединения. – 2003. – Т. 45, № 1. – С. 86-93.
186. Медик В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – Москва, 2007. – 800 с.
187. Медик В.А. Математическая статистика в медицине. Взгляд в будущее / В.А. Медик, Б.Б. Фишман // Экономика здравоохранения. – 2001. – № 4-5. – С.41-43.
188. Медуницына Е.Н. Комплексная терапия аллергических проявлений в период обострения / Е.Н. Медуницына // Медицинский совет. – 2015. – № 7. – С. 59-63.
189. Мельников В.Л. Аллергические заболевания: учебное пособие: В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, Л.В. Мельников. – Пенза, 2015. – 88 с.
190. Мельникова М.А. Полимерные материалы: свойства, практическое применение: учебное пособие / М.А. Мельникова. – Благовещенск, 2013. – 86 с.
191. МКБ-С: Международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ-10 / А.Г. Колесник. – Москва, 1997. – 248 с.
192. Морозов А.Н. Сочетанные морфофункциональные поражения околоушной слюнной железы и височно-нижнечелюстного сустава. Клиника, диагностика, лечение: дис. ... д-ра. мед. наук / А.Н. Морозов. – Воронеж, 2015. – 493 с.
193. Морозова С.А. Заболевания слизистой оболочки рта: атлас / С.И. Морозова. – Москва, 2012. – 272 с.
194. Мяделец О.Д. Гистология и эмбриогенез органов ротовой полости / О.Д. Мяделец. – Витебск, 2003. – 158 с.
195. Мяделец О.Д. Морфофизиологические основы барьерно-защитной функции ротовой полости / О.Д. Мяделец, Т.Н. Кичигина, О.А. Бобр. – Витебск, 2005. – 11 с.

196. Нестеров А.М. Комплексный подход к ортопедическому лечению больных при сочетании полного и частичного отсутствия зубов на челюстях дис. ... д-ра. мед. наук / А.М. Нестеров. – Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2016 – 316 с.
197. Никеров В.А. Физика для ВУЗов: механика и молекулярная физика / В.А. Никеров. – Москва, 2012. – 136 с.
198. Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / В.И. Стародубов [и др.]. – Москва, 2013. – 624 с.
199. Омаров И.А. Обоснование применения гидроксилалатитсодержащей акриловой пластмассы для предотвращения непереносимости к съемным зубным протезам: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Омаров. – Москва, 1998. – С. 16.
200. Онкостоматология и восстановительная хирургия челюстно-лицевой области: учебное пособие / А.В. Ярошкевич [и др.]. – Ставрополь, 2012. – 141 с.
201. Оноприенко Н.Н. Роль различных антигенных препаратов *Francisella tularensis* в формировании реакции аллергии у человека и животных / Н.Н. Оноприенко, Н.В. Аронова, Н.В. Павлович // Журнал микробиологии. – 2016. – № 1. – С. 22-29.
202. Опирающиеся зубные протезы / Л.М. Перзашкевич [и др.] – Москва, 1974. – 73 с.
203. Оппортунистическая инфекция слизистой языка в результате хронической механической травмы (случай из практики) / К.Г. Карakov, Т.Н. Власова, О.А. Соловьева [и др.]. // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2022. № 4 (63). – С. 64-67.
204. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта / О.В. Шкарредная [и др.] // СТМ. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 119-125.
205. Органическое стекло (акрил) IRPEN / PLAST.RU [электронный ресурс]. – <http://trastfm.ru/uploads/ckeditor/attachments/5b604d01c802e970c492b5f0/IRPEN.pdf> (дата обращения: 02.02.2021).
206. Органы ротовой полости: методическое пособие / В.В. Глинкина [и др.] – Москва, 2017. – 38 с.
207. Ортодонтия: национальное руководство. Т. 1 / Л.С. Персин [и др.]. – Москва, 2020. – 304 с. – ISBN 978-5-9704-5408-4.
208. Ортодонтия: национальное руководство. Т. 2 / Л.С. Персин [и др.]. – Москва, 2020. – 376 с. – ISBN 978-5-9704-5409-1.
209. Ортопедическая стоматология / Н.Г. Аболмасов [и др.] – Москва, 2005. – 496 с.
210. Ортопедическая стоматология: учебник- 3-е изд., перераб. и доп. / Э.С. Каливрадзиян [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 800 с. – ISBN 978-5-9704-5272-1.
211. Ортопедическая стоматология: учебник / В.Н. Копейкин [и др.] – Москва, 2001. – 620 с.
212. Ортопедическая стоматология (факультетский курс): учебник для студентов медицинских вузов / В.Н. Трезубов [и др.]. – Санкт-Петербург, 2010. – 256 с.

213. Ортопедическое лечение дефектов и деформаций челюстно-лицевой области: учебное пособие / С.И. Абакаров [и др.]. – Москва, 2017. – 184 с.
214. Ортопедическое лечение с применением металлокерамических зубных протезов: учебное пособие / В.Н. Трезубов [и др.]. – Москва, 2007. – 200 с.
215. Оскольский Г.И. Морфология и гистохимия в норме и при пользовании протезами / Г.И. Оскольский, П.В. Ладнюк // Стоматология. – 1991. – №5. – С. 74-77.
216. Основные заболевания слизистой оболочки рта: атлас / С.И. Бородовицина [и др.]. – Рязань, 2019. – 316 с.
217. Основы статистического анализа в медицине / В.И. Чернов [и др.]. – Воронеж, 2003. – 113 с.
218. Основы технологии зубного протезирования. Том 1. / Э.С. Каливрадзян [и др.]. – Москва, 2016. – 576 с.
219. Основы технологии зубного протезирования. Том 2. / Э.С. Каливрадзян [и др.] – Москва, 2016. – 392 с.
220. Особенности диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта: учебное пособие/ К.Г. Караков, Т.Н. Власова, В.И. Лавриненко [и др.]. – Ставрополь, 2011. – 122 с.
221. Остеопластические методы в хирургическом лечении заболеваний пародонта: методические рекомендации / Х.Х. Мухаев [и др.]. – Пенза, 2010. – 44 с.
222. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // ММИ № 2: сб. науч. тр. – Т. 150, № 6. – Москва, 1980. – С. 18-22.
223. Оудиан Дж. Основы химии полимеров / Дж. Оудиан. – Москва, 1974. – 614 с.
224. Оценка степени алергизирующего действия различных препаратов *Francisella tularensis* / Т.П. Старовойтова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 58-61.
225. Оценка эффективности модифицированного метода серебрения при лечении начальных форм кариеса у детей раннего возраста / Г. Р. Бадретдинова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 26-28.
226. Пальцев М.А. Патологическая анатомия: национальное руководство / М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Заратьянц. – Москва, 2013. – 1264 с. – ISBN 978-5-9704-2444-5.
227. Пародонтит: клинические рекомендации (протоколы лечения) / Официальный сайт Стоматологической ассоциации России [электронный ресурс]. – <https://e-stomatology.ru/director/protokols/> (дата обращения: 04.08.2021).
228. Пат. Российская Федерация, МПК C08G 63/91, C08G 2/00, C08F 8/46, C08L 23/22, B82Y 30/00. Адгезивный полимер, адгезивная композиция, полимерная композиция и композитное изделие / заявители: Осман Ахтар, Криста Райнер, патентообладатель: Ленксесс Инк. (СА). – № 2446184; заявл. 23.08.2007.
229. Пат. Российская Федерация, МПК A61M 1/00; A61B 10/02; СПК A61B 10/02. Устройство для забора биологического материала слизистой оболочки десны

/ М.И. Садыков, Л.Т. Волова, А.М. Нестеров, М.Р. Сагиров, Г.М. Нестеров, Р.М. Тугушев; заявители и патентообладатели: М.И. Садыков, Л.Т. Волова, А.М. Нестеров, М.Р. Сагиров, Г.М. Нестеров, Р.М. Тугушев. – № 183323; заявл. 05.12.2017. – Текст (визуальный): непосредственный.

230. Патоморфологические процессы и элементы поражения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Р.Г. Хафизов [и др.]. – Казань, 2019. – 54 с.

231. Патоморфология челюстно-лицевой области / И.В. Самсонова [и др.]. – Витебск, 2014. – 169 с.

232. Патофизиология системы крови. Часть II. Нарушения в системе лейкоцитов / О.В. Николаева [и др.]. – Харьков, 2016. – 128 с.

233. Перевезенцева А.А. Врачебная тактика выбора конструкционного материала временных зубных протезов: дис. ... канд. мед. наук / А.А. Перевезенцева. – Москва, 2012. – 134 с.

234. Персин Л.С. Стоматология детского возраста / Л.С. Персин, В.М. Елизарова, С.В. Дьякова. – Москва, 2006. – 640 с.

235. Петров А.А. Органическая химия / А.А. Петров, Х.В. Бальян, А.Т. Трощенко. – Санкт-Петербург, 2002. – 624 с.

236. Петяев В.А. Плазмохимическая обработка полимерных материалов плазмой однородного наносекундного барьерного разряда: дис. ... канд. физ.-мат. наук / В.А. Петяев. – Москва, 2013. – 151 с.

237. Плазмохимическая модификация поверхности полимеров / С.В. Иванов [и др.] // Журнал прикладной химии. – 2006. – Т. 79, № 3. – С. 452-454.

238. ПММА полиметилметакрилат Acrypet / ООО «SIMPLEX» [электронный ресурс]. – Воронеж, 2021. – <https://www.simplexnn.ru/polymers/под-заказ/пмма-полиметилметакрилат-аскрет> (дата обращения: 02.02.2021).

239. Побочные реакции на лекарственные средства: методические рекомендации для врачей / Л.Е. Зиганшина [и др.]. – Казань, 2004. – 35 с.

240. Подопригора А.В. Научно-практическое обоснование применения нового конструкционного полимера для базисов съёмных протезов и аппаратов: дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Подопригора. – Воронеж, 2013. – 237 с.

241. Подопригора А.В. Обоснование показаний к применению основных конструкционных материалов для несъёмных зубных протезов на основании клинико-лабораторных методов исследования слизистой оболочки полости рта: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Подопригора. – Воронеж, 2006. – 128 с.

242. Полиметилметакрилат / ООО «Полигон Пласт» [электронный ресурс]. – Москва, 2020. – 1 с. – [www.polygonplast.ru](http://www.polygonplast.ru) (дата обращения: 03.02.2021).

243. Полиметилметакрилат (ПММА) Acryrex® CM-205 / ООО «Руспласт» [электронный ресурс]. – Москва, 2020. – 2 с. – [www.rusplast.com](http://www.rusplast.com) (дата обращения: 03.02.2021).

244. Полозюк О.Н. Гематология: учебное пособие / О.Н. Полозюк, Т.М. Ушакова. – Персиановский, 2019. – 159 с.

245. Полторак Д.Ю. Влияние съёмных пластиночных протезов на слюноотделительную функцию и качественные параметры слюны у больных со

снижением высоты нижнего отдела лица при полной утрате зубов / Д.Ю. Полторак. – Москва, 2003. – 21 с.

246. Понков В.А. Стоматологическое материаловедение: учебное пособие / В.А. Понков. – Москва, 2006. – 384 с.

247. Пономарева В.А. Механизмы развития и способы устранения зубочелюстных деформаций / В.А. Пономарева. – Москва, 1974. – 112 с.

248. Попов П.А. Диагностика синдрома эндогенной интоксикации на основе анализа структурных свойств эритроцитов: дис. ... канд. мед. наук / П.А. Попов. – Воронеж, 2006. – 129 с.

249. Поюровская И.Я. Стоматологическое материаловедение: учебное пособие. – Москва, 2008. – 192 с.

250. Поюровская И.Я. 60 лет с момента создания отечественных акриловых материалов для стоматологии. История развития и перспективы / И.Я. Поюровская, Т.Ф. Сутугина, М.Г. Пешкина // Стоматология. – 2002. – № 5. – С. 64-66.

251. Приказ от 14 апреля 1999 г. № 125 «Об усилении мероприятий по профилактике туляремии» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 1999. – 5 с.

252. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 03 июня 1985 г. № 884 «О мерах по повышению эффективности оказания ортопедической стоматологической помощи населению / Стоматологическая служба в нормативных документах. – Москва, 1998. – С. 384-409.

253. Примачева Н.В. Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения биологически активной пленки у пациентов, пользующихся съемными протезами: автореф. дис. .... канд. мед. наук / Н.В. Примачева. – Воронеж, 2010. – 17 с.

254. Профилактика патологии слизистой оболочки полости рта у пациентов со съемными зубными протезами / Л.Р. Сарап [и др.] // Клиническая стоматология. – 2007. – № 1. – С. 40-43.

255. Прошин А.Г. Влияние съемных пластиночных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс, на ткани протезного ложа: дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Прошин. – Саратов, 1999. – 141 с.

256. Проявления аллергии в полости рта: учебное пособие / С.Ю. Бывальцева [и др.]. – Иркутск, 2013. – 38 с.

257. Путеводитель по клиническим рекомендациям для главврача / И.В. Иванов [и др.]. – Москва, 2019. – 41 с.

258. Пухлик Б.М. Поллиноз / Б.М. Пухлик. – Винница, 2017. – 60 с.

259. Пшеничников И.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения сополимера метилметакрила «Дакрил - 4 Б» для литьевого прессования базисов пластиночных протезов: дис. ...канд. мед. наук / И.А. Пшеничников. – Воронеж, 1994. – 124 с.

260. Реагент для подсчёта лейкоцитов «Гемстандарт-ЛК-1250»: инструкция по применению / ООО «Гемстандарт». – Санкт-Петербург, 2021. – 1 с.

261. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва, 2002. – 312 с.
262. Редуто К.В. Оптические методы исследований в стоматологии / К.В. Редуто, Л.А. Казеко // Современная стоматология. – 2013. – № 1. – С. 13-16.
263. Розенштиль С. Ортопедическое лечение несъемными протезами / С. Розенштиль, М. Лэнд, Ю. Фуджимото. – Москва, 2010. – 940 с.
264. Роль местного иммунитета в патогенезе непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №2. – С.47-50.
265. Ромашка аптечная – известное лекарственное растение / И.Д. Кароматов [и др.] // Биология и интегративная медицина. – 2018. – Т. 24, № 7. – С. 4-26.
266. Руденко Л.Л. Аллергия: учебно-методическое пособие / Л.Л. Руденко, М.А. Макарук. – Витебск, 2003. – 33 с.
267. Ружило-Калиновска И. Трехмерная томография в стоматологической практике / И. Ружило-Калиновска, Т.-К. Ружило. – Львов, 2012. – 584 с.
268. Руководство по ортопедической стоматологии / В.Н. Копейкин [и др.] – Москва, 1998. – 495с.
269. Рыбаков А.И. Эпидемиология стоматологических заболеваний и пути их профилактики / А.И. Рыбаков, Г.В. Базиян. – Москва, 1973. – 320 с.
270. Савченков Ю.И. Стоматологическая физиология: учебное пособие / Ю.И. Савченков, Ю.С. Пац. – Ростов-на-Дону, Красноярск, 2007. – 90 с.
271. Садыков М.И. Изготовление съемных зубных протезов из акриловой пластмассы, содержащей наночастицы серебра (лабораторное исследование) / М.И. Садыков, А.М. Нестеров, Е.В. Фесик // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 49. № 6.3. – С. 451-456.
272. Сагиров М.Р. Оптимизация ортопедического лечения пациентов при полном отсутствии зубов на нижней челюсти с истонченной слизистой оболочкой: дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2020. – 144 с.
273. Саливончик М.С. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности окончательной обработки съемных конструкций зубных протезов из термопластических полимеров: дис. ... канд. мед. наук / М.С. Саливончик. – Волгоград, 2015. – 135 с.
274. Сальников А.Н. Профилактика осложнений после протезирования концевых дефектов зубных рядов: дис... канд. мед. наук / А.Н. Сальников – Москва, 1991. – 164 с.
275. Сапожникова А.И. Мифы и правда о коллагене / А.И. Соложникова // Сырье и упаковка. – 2021. – Т. 209, № 10. – С. 22-24.
276. Сафина А.И. Пищевая аллергия у детей раннего возраста: учебное пособие для врачей / А.И. Сафина. – Казань, 2015. – 73 с.
277. Сглаживание наношероховатостей поверхности полиметилметакрилата вакуумным ультрафиолетом / Р.В. Лапшин [и др.] // Поверхность, рентгеновские синхротронные и нейтронные исследования. – 2010. – № 1. – С. 5-16.
278. Семикопенко А.А. Эффективность применения серебряной амальгамы и

эвикрола для восстановления первых постоянных моляров / А.А. Семикопенко, Р.В. Паршина, Г.И. Саблина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 1998. – № 1. – С. 101-102.

279. Сенсбилизация / Б.В. Петровский [и др.] // Большая медицинская энциклопедия. – Т. 23. – Москва, 1984. – С. 109-111.

280. Серебренникова С.Н. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский. – Иркутск, 2014. – 82 с.

281. Серебров Д.В. Сравнительная характеристика по санитарно-химическим показателям базисных материалов для изготовления съемных протезов / Д.В. Серебров, О.И. Коваленко. – Москва, 2010. – 103 с.

282. Сидорович О.И. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения / О.И. Сидорович, Л.В. Лусс // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 141-147.

283. Синтез и антимикробная активность комплексных соединений серебра с аргинином и глутаминовой кислотой / Е.В. Леглер [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 9. – С.35-36.

284. Синтез и антимикробная активность комплексов серебра (1) и меди (2) с 2-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидро-ксифенилсульфанил) уксусной кислотой / А.А. Чернявская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № . – С. 7-9.

285. Синтез и противомикробная активность комплексных соединений серебра с гистидином и триптофаном / А.С. Казаченко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – № 5. – С. 34-35.

286. Синтез и противомикробная активность серебряных солей замещенных амидов 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты / С.В. Ухов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 4. – С. 15-16.

287. Система поддержки принятия врачебных решений. Аллергология-иммунология: клинические протоколы лечения / Д.С. Фомина [и др.]. – Москва, 2021. – 110 с.

288. Сложное протезирование зубов в стоматологии / Dentalmagazine [электронный ресурс]. – <https://dentalmagazine-ru> (дата обращения: 30.09.2021).

289. Снимщикова И.А. Учебно-методическое пособие для студентов 6 курс по клинической иммунологии и аллергологии / И.А. Снимщикова. – Орел, 2015. – 33 с.

290. Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита / Н.В. Булкина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С.30-33.

291. Соколов С.Я. Фитотерапия и фармакология: руководство для врачей / С.Я. Соколов. – Москва, 2000. – 981 с.

292. Сорокина О.В. Повышение функциональных и эстетических показателей несъемных металлопластмассовых и металлокомпозитных ортопедических конструкций на цельнолитой основе: дис. ... канд. мед. наук / О.В. Степанова. – Воронеж. – 2010. – 127 с.

293. Способ выявления перегрузки тканей под базисом съемного протеза / Н.И. Лесных [и др.] // Изобретательство и рационализация в здравоохранении Воронежской области: справочный аннотированный указатель изобретений и рационализаторских предложений. – Воронеж, 1990. – С. 47-49.

294. Степанова Е.В. Тест аллергической альтерации лейкоцитов: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Степанова. – Москва, 2004. – 150 с.

295. Стоматологическая Ассоциация России: официальный сайт [электронный ресурс]. – <https://e-stomatology.ru/> (дата обращения: 04.08.2021).

296. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М. Кузьмина [и др.]. – Москва, 1999. – 228 с.

297. Стоматологическая заболеваемость населения России. Заболевания пародонта и слизистой оболочки рта / О.О. Янушевич [и др.]. – Москва, 2009. – 228 с. – E-library ID: 2137115.

298. Стоматологическое материаловедение: учебник / Э.С. Каливрадзиян [и др.]. – Москва, 2014. – 320 с.

299. Стоматологическое материаловедение / В.А. Попков [и др.]. – Москва, 2009. – 400 с.

300. Суетенков Д.Е. Применение повииаргола в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук / Д.Е. Суетенков. – Саратов, 2000. – 150 с.

301. Сулемова Р.Х. Сравнительная характеристика динамики микробной колонизации съемных зубных протезов с базисами из полиуретана и акриловых пластмасс: дис. ... канд. мед. наук / Р.Х. Сулемова. – Москва, 2008. – 125 с.

302. Сутягин В.М. Основные свойства полимеров: учебное пособие / В.М. Сутягин, О.С. Кукурина, В.Г. Бондалетов. – Томск, 2010. – 96 с.

303. Сысоев Н.П. Методы и средства профилактики патологических изменений тканей протезного ложа при пользовании съемными протезами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П. Сысоев. – Москва, 1992. – 46 с.

304. Тарасенко Л.М. Биохимия органов полости рта / Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада. – Полтава, 2008. – 70 с.

305. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский [и др.]. – Москва, 2006. – 840 с.

306. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / Л.А. Дмитриева [и др.]. – Москва, 2009. – 912 с.

307. Терехова Т.Н. Аллергические заболевания с проявлениями в полости рта у детей и подростков. Роль врача-стоматолога в комплексном лечении / Т.Н. Терехова, Т.Г. Белая, Л.В. Козловская. – Минск, 2007. – 59 с.

308. Тимофеев Д.Е. Совершенствование деятельности стоматологических отделений, использующих современные технологии: дис. ... канд. мед. наук / Д.Е. Тимофеев. – Москва, 2020. – 192 с.

309. Тишкина О.С. Сравнение стабильности эстетических параметров прямых и непрямых реставраций из микрогибридного композита: дис. ... канд. мед. наук. / О.С. Тишкина. – Москва, 2008. – 135 с.

310. Ткаченко Э.В. Разработка армированных композитов на основе полиамида 6 и фенилона С-1: дис. ... канд. техн. наук / Э.В. Ткаченко. – Севастополь, 2018. – 129 с.
311. Тополянский П.А. Исследование адгезионных свойств и механизма образования покрытия, наносимого методом финишного плазменного упрочнения / П.А. Тополянский // «Материалы 7-й Международной практической конференции-выставки «Технология ремонта, восстановления и упрочнения деталей машин, механизмов, оборудования, инструмента и технологической оснастки»»: сб. науч. тр. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 316-333. – E-library-ID: 27426561.
312. Трегубов И.Д. Обоснование к применению современных полимерных материалов в клинике ортопедической стоматологии и ортодонтии: дис. ... д-ра мед. наук / И.Д. Трегубов. – Волгоград, 2007. – 252 с.
313. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология: прикладное материаловедение / В.Н. Трезубов, М.З. Штейнгарт, Л.М. Мишнев. – Санкт-Петербург, 2003. – 384 с.
314. Трезубов В.Н. Применение антисептической биодеградирующей композиции «Аргакол» при лечении протетических поражений слизистой оболочки полости рта / В.Н. Трезубов [и др.] // «Стоматология XXI века: материалы научно-практической конференци: сб. науч. тр. – Нижний Новгород, 2008. – С. 129-130.
315. Троянова Н.И. Противовоспалительные эффекты БТШ 70 в индуцированном аллергическом воспалении дыхательных путей у мышей: дис. ... канд. биол. наук / Н.И. Троянова. – Москва, 2015. – 130 с.
316. Тугов И.И. Химия и физика полимеров / И.И. Тугов, Г.И. Костыркина. – Москва, 1989. – 432 с.
317. Тулатова Н.А. Повышение эффективности ортопедического лечения больных путем совершенствования базисных акриловых материалов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Тулатова. – Москва, 1997. – 22 с.
318. Усова Н.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта – часть 2: учебно-методическое пособие для внеаудиторной работы студента / Н.Ф. Усова, М.В. Дударь. – Иркутск, 2012. – 60 с.
319. Ушаков А.И. Применение композитного материала на основе цианакрилатов при операциях на альвеолярных отростках челюстей / А.И. Ушаков, Д.А. Божуков, Т.М. Ушакова // Стоматология. – 2000. – Т., 79, № 1. – С. 17-19.
320. Фармадонт 1. Коллагенные пластины для десен при воспалениях в полости рта / «Аптека<sup>84</sup>» [электронный ресурс]. – [http://apteka84.kz/?page=item&id\\_item=99935](http://apteka84.kz/?page=item&id_item=99935) (дата обращения: 25.07.2021).
321. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – Москва, 2013. – 14 с.
322. Физико-механические свойства материалов для изготовления временных конструкций. Сравнительная характеристика / Л.Л. Гапочкина [и др.] // Институт стоматологии. – 2014. – № 4. – С. 100-101.

323. Фирстова В.В. Экспериментально-иммунологическое обоснование выбора стратегии оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии: дис. ... д-ра биол. наук / В.В. Фирстова. – Оболенск, 2015. – 281 с.
324. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва, 1998. – 352 с.
325. Хаитов М.Р. Аллергология и иммунология: национальное руководство / М.Р. Хаитов, Н.И. Ильина – Москва, 2014. – 668 с.
326. Хаитов Р.М. Аллергология: Федеральные клинические рекомендации / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – Москва, 2014. – 126 с.
327. Хайрзаманова К.М. Оптимизация лечения травматических поражений слизистой оболочки рта при ортодонтическом лечении: дис. ... канд. мед. наук / К.М. Хайрзаманова. – Уфа, 2019. – 157 с.
328. Халафян А.А. Statistica 6: статистический анализ данных: учебник / А.А. Халафян. – Москва, 2008. – 512 с.
329. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии: руководство / В.А. Хватова [и др.]. – Нижний Новгород, 1996. – 276 с.
330. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – Москва, 2007. – 304 с.
331. Ходыревская Ю.И. Плазмохимическое модифицирование полимерных материалов, предназначенных для сердечно-сосудистой хирургии, с целью управления степенью смачиваемости / Ю.И. Ходыревская, С.И. Твердохлеб, Ю.А. Кудрявцева // Известия Томского политехнического университета. Математика и механика. Физика. – 2014. – Т. 235. - № 2. – С. 158-165.
332. Хроническая травма слизистой оболочки полости рта / К.Г. Караков, Т.Н. Власова, А.В. Оганян [и др.] // Новое в теории и практике стоматологии. Материалы XXII Форума в рамках научно-практической конференции стоматологов Юга России «СТОМАТОЛОГИЯ XXI ВЕКА», посвященной 85-летию Ставропольского государственного медицинского университета и 65-летию стоматологического факультета. – 2023. – С. 22-26.
333. Чеботарь И.В. Нейтрофилы и бактериальные биопленки: диалектика взаимоотношений / И.В. Чеботарь, А.Н. Маянский, Е.Д. Кончакова // ЖМЭИ. – 2013. – № 6. – С. 105-112.
334. Челюстно-лицевая ортопедия: учебное пособие / В.П. Голик [и др.]. – Харьков, 2010. – 96 с.
335. Чижов Ю.В. Генез раздражающего влияния зубных протезов и базисных материалов на ткани протезного ложа и организм в целом. Заболевания органов и тканей рта, обусловленные побочными возможными действиями зубных протезов. Клиника. Диагностика. Онкологическая настороженность. Методы лечения и профилактики (лекция) / Ю.В. Чижов. – Красноярск, 2021. – 112 с.
336. Чистяков Н.Д. Аргирия в практике дерматолога / Н.Д. Чистяков // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 12. – С.32-36.
337. Чуйкин С.В. Гигиена полости рта при ортодонтическом лечении / С.В. Чуйкин, Г.Г. Акатьева, С.В. Аверьянов. – Уфа, 2011. – 105.

338. Штампование и прессование пластмассы при изготовлении зубных протезов / Э.Я. Варес [и др.]. – Ленинград, 1986. – С. 159.

339. Шулятникова О.А. Разработка, оптимизация материалов и конструкций для ортопедического этапа лечения пациентов с переломами и приобретенными дефектами челюстных костей (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук / О.А. Шулятникова. – Пермь, 2017. – 286 с.

340. Экспериментальное исследование физико-механических характеристики полимерного базисного материала при введении в его состав наноразмерного диоксида титана / О.А. Шулятникова [и др. // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 46-50.

341. Эльбекьян К.С. Влияние антропогенных факторов на микроэлементный состав слюны / К.С. Эльбекьян, А.Б. Ходжаян // Проблемы региональной экологии. – 2008. – № 3. – С. 175-177.

342. Эпидемиологический надзор за туляреимией: методические указания МУ 3.1.2007-05 / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия Человека, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». – Москва, 2005. – 40 с.

343. Явление проникновения ионов меди в биологические ткани под воздействием медно-серебряных аппликаторов при их использовании в лечении синуситов / М.П. Николаев [и др.] // Российская оториноларингология. – 2004. – № 6. – С. 91-93.

344. Accelerated aging affects color stability of provisional restorative materials / P.G. Doray [et al.] // J. Prosthodont. – 1997. – Vol. 6, № 3. – P. 183-188.

345. Antimicrobial activity of four root canal sealers against endodontic pathogens / C.C. Lai [et al.] // Clin. Oral. Investig. – 2001. – Vol.5, № 4. – P. 236-239

346. Appleby R.C. Immediate maxillary denture impression / R.C. Appleby, Kirchoff W.F. // J. Prosth. Dent. – 1995. – № 5. – P. 443.

347. Applicability of titanium in preparing dental prostheses for allergic patients / C. Hegedus [et al.] // Fogorv. Sz. – 2004. – Vol. 97, № 6. – P. 239-245.

348. Argyria and convulsive seizures caused by ingestion of silver in a patient with schizophrenia Ohbo / Y. Ohbo [et al.] // Psychiatry Clin Neurosci. – 1996. – Vol. 50, № 2. – P. 89-90.

349. Austin A.T. Residual monomer levels in denture Bases / A.T. Austin, R.M. Basker // Brit. dent. f. 1982. – Vol. 153, № 12. – P. 424-426.

350. Bai S. Characterization and antibacterial effect of Ag-nHA-nTiO<sub>2</sub> / polyamide 66 nanocomposite membrane on oral bacteria / S. Bai // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 358-361.

351. Benesova O. Biological testing of monomers used for polymer synthesis / O. Benesova, L. Spinel // Pol. J. Pharmacol. – 1980. – Vol. 32, № 1. – P. 115-118.

352. Cai Y.H. A clinical study of gelatamp colloidal silver gelatin sponge on preventing the complication of teeth extraction / Y.H. Cai // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 26, № 5. – P. 519-521.

353. Capopreso S. Bacterial adhesion to dental alloys. The role of the surface and composition / S. Capopreso // *Minerva Stomatol.* – 1999. – Vol. 48, № 11. – P. 509-523.
354. Cilkova I. Question of Biological Control Methods for Plastic Materials / I. Cilkova, D. Waitzova // *Pjl. J. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 32, № 1. – P. 91-97.
355. Chen S.Y. Reinforcement of acrylic denture base resin by incorporation of various fibers / S.Y. Chen // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2001. – Vol. 58, № 2. – P. 203-208.
356. Chow T.W. Acrylic resins reinforced with woren highly drawn linear polyethylene fibres. 2. Water sorbtion and clinical trials / T.W. Chow // *Austr. Dent. J.* – 1992. – Vol. 37, № 6. – P. 433-438.
357. Comparison of the cytotoxicity in vitro among six types of nano-silver base inorganic antibacterial agents // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* –2005. –Vol. 40, № 6. – P. 504-507.
358. Correlation between self-ratings of denture function and oral health – related quality of Life in defferent age groups / A.J. Hassel [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 242.
359. Cytogenetic damage in exfoliated oral mucosal cells and circulating lymphocytes of patients suffering from precancerous oral lesions / S.S. Desai [et al.] // *Cancer Letters.* – 1996. – Vol. 109. – P. 9-14.
360. Dale M.M. Textbook of immunopharmacology: second edition / M.M. Dale, J.C. Foreman. – Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackweel Scientific Publication, 1009. – 332 p.
361. Ebenfelt A. Neutrophils in mucosal secretion are functionally active / A. Ebenfelt, H. Lundqvist, C. Dahlgren // *Clin. Experimen. Immunol.* – 1996. – Vol. 106. – P. 404-409.
362. Eick J.D. Biological Properties of Denture Base Resins / J.D. Eick // *Dent. Clin. N. Amer.* – 1977. – Vol. 21, № 2. – P. 459-464.
363. Epstein N.E. Do silver-impregnated dressings limit infections after lumbar laminectomy with instrumented fusion? / N.E.Epstein // *Surg. Neurol.* – 2007.– Vol. 68, № 5. – P. 483-485.
364. Gotjamanos T. Safety issues related to the use of silver fluoride in paediatric dentistry / T. Gotjamanos // *Aust. Dent. J.* – 1997. – Vol. 42, № 3. – P. 166-168.
365. Jeganathan R. Occupational allergic contact dermatitis from latrogenic sensitization by a new acrylate dentin adhesive / R. Jeganathan, R. Jolanki, L. Kanerva // *Eur. J. Dermatol.* –1993. – Vol. 1. – P. 25-28.
366. Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by exposure to acrylates during work with dental protheses / R. Jolanki, L. Kanerva // *Contort Dermatit.* – 1993. – Vol. 28. – P. 268-275.
367. Hench L.L. Bioactive ceramics in Bioceramics: material characteristics. In vivo Behavior. / L.L. Hench // Ducheyne P. and Lemons Y. E. Eds, *Proc. N.Y. Acad. Sci.* – 1988. – Vol. 523. – P. 54-71.
368. Kim Y. A case of generalized argyria after ingestion of colloidal silver solution / Y.Kim // *Am. J. Ind. Med.* – 2009. – Vol. 52, № 3. –P. 246-250.
369. Koike M. Initial mercury evaporation from experimental Ag-Sn-Cu amalgams containing Pd / M. Koike // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25, № 16. – P. 3147-3153.

370. Leaching and cytotoxicity of formaldehyde and methyl methacrylate from acrylic resin denture base materials / H. Suchiya [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 1994. – Vol.71, № 6. – P. 618-624

371. Li G. Study of adherence of normal oral bacteria on polymethylmethacrylate containing silver-supported silicate inorganic antibacterial / G. Li // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 280-284.

372. Liakoni H. Bacterial penetration of pocket soft tissues in chronic adult and juvenile periodontitis cases. An ultrastructural study / H. Liakoni, P. Barber, H.N. Newman // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 14. – № 1. – P. 22-28.

373. Liu Y. Metal elements from intraoral metal restorations / Y. Liu // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 189-192.

374. Matarasso S. The role of phagocytic cells in periodontal disease / S. Matarasso // *Minerva stomatol.* – 1991. – Vol. 40. – № 4. – P. 203-210.

375. Mine A. A case report of a metal allergy patient whose prosthesis was identified allergenic by non-destructive metal element analysis and a dermatological patch test / A. Mine // *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi.* – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 276-279.

376. Monroe D. Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms / Monroe D. // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 11, № 5. – P. 307.

377. Moreu J. Cell surface patterns in normal human gingival epithelium. A scanning electron microscopy approach / Moreu J. [et al.] // *Hystol. Hystopathol.* – 1993. – № 8. – P. 47-50.

378. Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth / V. Zijngje [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 2. № 5. – P. 9321.

379. Persin L.S. Orthodontics. Modern Methods of Diagnosing Dental Abnormalities, Dentition and Occlusion / L.S. Persin. – Moscow, 2021. – 160 p. – ISBN 978-5-9704-6337-6.

380. Petrie J. Centric relation or centric occlusion. Choosing the best restorative procedure / J. Petrie // *CDS-Rev.* – 1993. – Vol.36, № 7. – P. 24-25.

381. Roberts M.C. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria of oral and upper respiratory origin / M.C. Roberts // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 255-267.

382. Robinson J.A. Denture bases: the effect of various treatments of clarity, strength and structure / J.A. Robinson // *J. Dent.* – 1987. – Vol. 15, № 4. – P. 159-165.

383. Rosenstiel S.F. Contemporary fixed prosthodontics / S.F. Rosenstiel, M.F. Land, J. Fujimoto. – Mosby Elsevier, 2010. – 940 p.

384. Rózyło-Kalinowka I. Tomografia wolumetryczna w praktyce stomatologicznej / I. Rózyło-Kalinowka, T. Katarzyna Rózyło. – Czelej Sp. zo. o., 2011. – 584 p. – ISBN 978-966-7337-45-2.

385. Sawaf M.H. Cytokeratin profiles in oral epithelial a review and new classification / M.H. Sawaf, J.P. Ouhayoun, N. Forest // *J. Biol. Buccale.* – 1991. – Vol. 19, № 1. – P. 187-197.

386. Scanning electron microscopy evaluation of the link between a new dentinal desensitizer and dentine / F. Brenna [et al.] // *F. Minerva Stomatol.* – 2003. – Vol. 52, № 9. – P. 413-421.

387. Sharma A. Palatal mucosa under dentures: a qualitative histology and histochemical analysis / A. Sharma, L. Mirza // *J. Prosth. Dent.* 1986. – Vol. 56, № 3. – P. 574-582.
388. She W.J. Comparison of the antibacterial activity on oral pathogens among 6 types of nano-silver base inorganic antibacterial agents / W.J. She // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 356-358.
389. Schroeder H.E. Differentiation of Human Oral Stratified Epithelia / H.E. Schroeder. – Basel, Munchen, Paris, London, New York, Sydney, 1981. – P. 306-315.
390. Schroeder H.E. *Orale Struktur biologie* / H.E. Schroeder. – New York, 1987. – P. 201-207.
391. Stipetić J. Early antibacterial effect of Pd-Ag dental alloy on aerobic and microaerophilic flora in oral cavity / J. Stipetic // *Coll. Antropol.* – 1998. – Vol. 22, Suppl. – P. 31-38.
392. Stratchounski L.S. Antibiotic resistance in Russia / L.S. Stratchounski // *Antibiotics Chemother.* – 1997. – Vol. 1, № 4. – P. 8-9.
393. Terhune W.F. In vitro cytotoxicity of Orthodontic Bonding Materials / W.F. Terhune // *Amer. J. Orthodont.* – 1983. – Vol. 83, № 6. – P. 501-506.
394. *The Biologic and Mechanical Effects on Oral Mucosa* / W.L. Kydd, C. Daly // *J. Prosthet. Dent.* – 1982. – Vol. 43, № 3. – P. 311-329.
395. The potential of oral mucosal cells for cultured epithelium: a preliminary report / M. Ueda [et al.] // *Annals of Plastic Surg.* – 1995. – Vol. 35. – P. 498-504.
396. Tipoe G.L. The relationship between vascularity and cell proliferation in human normal and pathological lesions of the oral cheek epithelium / G.L. Tipoe, Y. Jin, F.H. White // *Europ. J. Cancer. Part B: Oral. Oncol.* – 1996. – Vol. 32. – P. 24-31.
397. Upton G.J.G. *The analysis of cross-tabulated data* / G.J.G. Upton. – Chichester, New-York, Brisbane, Toronto, 1982. – 143 с.
398. Welker D. Reaction of the skin and mucous membrane of the oral cavity to dental plastics / D. Welker // *Quintessence.* – 1997. – № 1. – P. 55-57.
399. Williams J.D. Antibiotic resistance / J.D. Williams // *Antibiotics Chemother.* – 1998. – Vol. 2, № 4. – P. 15-16.
400. Wolfaardt J.F. The occurrence of porosity in a heat-cure poly (methylmethacrylate) denture base resin / J.F. Wolfaardt, P. Cleaton-Jones // *J. Prosthet. Dent.* 1986. – Vol. 35, № 3. – P. 393-400.
401. Woraz K. Antimicrobial property of silver / K. Woraz // *Toxicol.* – 2001. – № 12. – P. 89-93.
402. World Association of Medical Editors (WAME) [electronic resource]. – <http://www.wame.org> (дата обращения: 27.04.2021).
403. Wright P.S. A tree-year longitudinal study of denture soft lining materials in clinical use / P.S. Wright // *Clin. Mater.* – 1986. – P. 281-289.
404. Yu R.Y. Biocompatibility test of polymethylmethacrylate denture base resin containing silver-supported antimicrobial agent STR-1 at nanometer level / R.Y. Yu // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 522-524.
405. Yu R.Y. Silver-ion release and particle distribution of denture base resin containing nanometer-sized silver-supported antimicrobial agent / R.Y. Yu // *Zhonghua*

Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 54-56.

406. Zhang F.Q. Comparison of the cytotoxicity in vitro among six types of nano-silver base inorganic antibacterial agents / F.Q. Zhang // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 40, № 6. –P. 504-507.

407. Zhang J.C. Effect of silver-hydroxyapatite / titania nanocomposites on proliferation, vitality and ultrastructure of osteoblasts / J.C. Zhang // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.– 2008. – Vol. 39, № 5. – 766-775.