

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И
НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТОЛМАЧЕВ Валерий Евгеньевич

**ПЛАНИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА
ОСНОВЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО
ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА**

14.01.14 – Стоматология

03.03.04- Клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:
академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор **Кулаков** Анатолий
Алексеевич;
доктор медицинских наук,
профессор **Рева** Галина
Витальевна

ВЛАДИВОСТОК, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Современное состояние проблемы дентальной имплантации.....	18
1.1.1 Современные тенденции в имплантологии с точки зрения реконструкции структур пародонта	18
1.1.2 Причины формирования пародонтальных дефектов.....	20
1.1.3 Современное состояние вопроса о роли факторов риска при дентальной имплантации.....	21
1.1.4 Материал и виды его обработки в имплантологии.....	24
1.2 Процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов и факторы, влияющие на него.....	28
1.2.1 Сроки проведения имплантации.....	28
1.2.2 Применение остеоиндукторов в имплантологии	29
1.2.3 Факторы роста и регенерация костной ткани при реконструктивных вмешательствах на лицевом черепе.....	36
1.2.4 Планирование и этапность дентальной имплантации.....	38
1.3 Современное состояние вопроса о роли клеточных взаимодействий в системе дифферонов дефинитивной слизистой оболочки рта для успешной дентальной имплантации.....	42
1.3.1 Иммунный гомеостаз слизистой оболочки рта.....	42
1.3.2 Пролиферативная активность эпителия в условиях микробной контаминации.....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Клинические методы исследования.....	48
2.2 Морфологические методы исследования.....	58
2.2.1 Классический метод окрашивания гематоксилином и эозином.....	59
2.2.2 Окраска толуидиновым синим.....	60

2.2.3	Окрашивание с помощью красителя Victoria Blue (виктория голубой - основной трифенилметановый краситель).....	60
2.3.	Иммунная гистохимия.....	61
2.3.1.	Выявление иммунокомпетентных клеток	61
2.3.2.	Иммуногистохимическая метка пролиферирующих клеток на ген Ki67.....	65
2.4.	Статистическая обработка материала.....	67
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		68
3.1.	Мониторинг имплантации.....	68
3.1.1	Морфология слизистой оболочки рта в первой группе исследования на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта в сравнении с группой контроля	68
3.1.2	Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования у пациентов с посттравматическими дефектами челюстей на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта.....	75
3.1.3	Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования у пациентов с сахарным диабетом второго типа.....	80
3.1.4	Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта.....	92
3.1.5	Морфология слизистой оболочки рта в первой группе исследования без предварительных костно-реконструктивных вмешательств после дентальной имплантации в динамике.....	102
3.1.6	Морфология слизистой оболочки рта в первой группе исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами после дентальной имплантации в динамике	104
3.1.7	Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования у пациентов с посттравматическими дефектами челюстей с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами после дентальной имплантации в динамике.....	109

3.1.8	Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования после дентальной имплантации в динамике.....	112
3.1.9	Морфология слизистой оболочки в группе пациентов с верхнечелюстными синуситами после костно-реконструктивных вмешательств и последующей дентальной имплантации	123
ГЛАВА 4	ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	135
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	153
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На современном этапе развития стоматологии дентальная имплантация широко применяется в лечении пациентов с частичной и полной адентией. Этот метод стал традиционным и наиболее адекватным в повышении качества жизни [25, 49, 74]. Современный подход к применению дентальной имплантации в сложных анатомических условиях включает проведение мероприятий, направленных на создание оптимальных условий, связанных с восстановлением костной ткани [13, 51, 81, 93].

Несмотря на то, что на сегодняшний день дентальная имплантация является самым эффективным и высокотехнологичным способом восполнения дефектов зубных рядов, вопросы, касающиеся периода интеграции имплантатов, проблем отторжения, определения не только клинических, но и морфологических критериев нарушения остеоинтеграции, а также возможностей повторной имплантации после отторжения имплантата, до сих пор остаются полностью не решёнными [8, 26, 41, 114, 161, 209].

Множество факторов и состояний – таких, как заболевания пародонта, травмы, врожденные аномалии и опухоли – могут привести к значительным потерям пародонта и окружающих его тканевых структур образуются значительные дефекты костной ткани альвеолярного гребня, требующие объемных костно-реконструктивных вмешательств [13, 28-31, 59, 131, 151, 152, 153, 173]. Атрофия альвеолярного гребня при потере зубов также требует восстановления объёма, пригодного для проведения успешной имплантации [3, 80].

Варианты костно-реконструктивных вмешательств выбираются субъективно, без опоры на объективные, патогенетически обоснованные критерии, в качестве которых можно использовать состояние структур локального иммунного гомеостаза [101]. Существующие сегодня рамки диагностических мероприятий не полностью соответствуют клиническим запросам современной стоматологии, так как дают

условную оценку происходящим при остеоинтеграции и остеосинтезе процессам [1, 17, 18, 21, 24, 48, 65, 89, 95, 146].

Для развития персональных подходов и представлений о происходящих при репаративной регенерации процессах требуется расширение диагностического ресурса. Это позволит не только прогнозировать исходы имплантации, но и разрабатывать новые стратегии на клеточном и молекулярном уровнях [26, 48, 51, 61, 71, 79].

Оптимальной в решении этих проблем является определение морфологических критериев остеоинтеграции, прогнозирования исходов дентальной имплантации, методов патогенетически обоснованного иммуномодулирования в процессах репаративной регенерации [62]. Работы такого плана являются единичными, когда на основе изучения микроциркуляции в десне в зоне имплантации доказали значение морфологической составляющей не только при выборе методов имплантации, но и при определении оптимальных сроков интеграции имплантатов [500].

Дентальная имплантация провоцирует вторичный иммунодефицит, определяемый прежде всего на организменном уровне. Несмотря на то, что нарушение функции клеточного и гуморального иммунитета при имплантации доказано в ранее проведенных исследованиях [71], в настоящее время локальные факторы иммунной защиты рассмотрены в незначительном количестве публикаций [101, 400].

От активности иммунокомпетентных клеток зависят процессы регенерации, ангиогенеза, остеоинтеграции имплантата, а не только профилактика гнойно-некротических осложнений [164]. Эффекторные иммунциты управляют регенерацией. Однако работ, посвященных локальному иммунному статусу в сравнительном плане при остеоинтеграции имплантатов крайне мало, а те, которые имеются выполнены на экспериментальных животных [220, 304, 410, 466, 528, 619].

Учитывая взаимодействия клеточных дифферонов эпителиальной пластинки и прилежащих соединительных тканей, в том числе и костной, необходимо разработать морфологические показатели иммунного гомеостаза эпителиальных

пластов, являющихся зеркальным отражением состояния костной ткани челюстей [53]. Изучение активности и состояния ансамблей иммунокомпетентных клеток в зоне дентальной имплантации является актуальным и стоит в ряду ключевых проблем стоматологии. Это значительно сократит сроки и улучшит результаты лечения, позволит избежать осложнений дентальной имплантации [46, 81].

Степень разработанности темы исследования

В результате анализа данных литературы выявлено, что большая часть публикаций направлена на изучение механизмов как остеоинтеграции после реконструктивной хирургии челюстей, так и интеграции имплантатов в зависимости от их формы, размеров, покрытий, содержащих остеоиндукторы и факторы роста, эти исследования проведены на лабораторных животных [242, 350, 466, 619].

Недостаточно изучена проблема морфологических критериев возможности проведения и прогнозе дентальной имплантации у пациентов старших возрастных групп, а также больных сахарным диабетом, онкологических больных, имеющих первичные опухоли, топографически не связанные с зоной проводимых челюстно-лицевых реконструктивных вмешательств, а также у пациентов после травм лицевого черепа [140, 263, 401, 557].

Остеонекрозы челюстей, возникающие на фоне приёма бифосфанатов онкобольными, включая пациентов с множественной миеломой, требуют глубокого изучения механизмов взаимодействий в системе эпителиально-мезенхимных дифферонов для получения возможности профилактики и консервативного лечения развивающейся патологии [12, 99].

Еще одним малоизученным вопросом является патология, ассоциированная с верхнечелюстными синуситами различной этиологии, в том числе и по причине некорректной субантральной аугментации и дентальной имплантации [9-11, 167].

Требуется решения вопрос о роли изменений иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта в репаративной регенерации в динамике остеоинтеграции дентальных имплантатов. В связи с выше изложенным, получение данных о состоянии

эффекторного звена иммуноцитов, роли локального иммунного гомеостаза в регенераторном потенциале тканей пародонта, хотя и является на современном этапе ключевым, но остаётся наименее изученным.

Имеющийся диагностический ресурс, основывающийся на рентгенологических методах исследования, хотя и объективный, но менее информативный, что диктует необходимость разработки объективных критериев оценки репаративных процессов в зоне дентальной имплантации более доступных и возможных для мониторингового исследования. Поэтому есть потребность в проведении изучения закономерностей регенерации при дентальной имплантации на основе иммуногистохимических методов в различные возрастные периоды у пациентов на фоне эндокринной и онкопатологии, травм челюстно-лицевой области и верхнечелюстных синуситов.

Необходимо провести мониторинг эффекторных иммуноцитов и определить их роль в репаративной регенерации, получить объективные критерии для патогенетически обоснованного планирования, оценки эффективности проведённого лечения и прогнозирования отдалённых результатов дентальной имплантации.

Цель исследования

Повышение эффективности профилактики и лечения осложнений дентальной имплантации у пациентов различных возрастных групп в условиях нормы и сопутствующей патологии на основе изучения закономерностей изменения иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта.

Задачи исследования

1. На этапах дентальной имплантации и подготовки к ней у пациентов с дефектами зубных рядов как соматически здоровых, так и с сопутствующей патологией определить с помощью иммуногистохимических методов наиболее информативные показатели иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта.

2. У пациентов в условиях интактных зубных рядов изучить и интерпретировать иммуногистохимические показатели слизистой оболочки рта, как модель нормы локального иммунного гомеостаза и пролиферативной активности слизистой оболочки рта.

3. На этапе хирургической санации полости рта, предшествующей дентальной имплантации дать оценку состояния пластичности слизистой оболочки рта на основе иммуногистохимического анализа.

4. Для оценки состояния остеоинтеграции дентальных имплантатов изучить информативность исследования микроциркуляторного русла методом иммунной гистохимии.

5. В процессе остеоинтеграции дентальных имплантатов у пациентов с дефектами зубных рядов как соматически здоровых, так и с сопутствующей патологией: сахарным диабетом второго типа, онкологическими заболеваниями, множественной миеломой, остеопорозом, синдромом Горлина-Гольца, эктодермальной дисплазией, посттравматическими дефектами челюстей и верхнечелюстными синуситами выявить отличия локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта и верхнечелюстного синуса и провести их анализ.

6. Определить роль показателей локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта в расширении спектра диагностических методов прогнозирования и профилактики осложнений дентальной имплантации.

7. Оценить эффективность использования мазков-отпечатков с помощью фазово-контрастной микроскопии как метода диагностики состояния локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта при дентальной имплантации.

Научная новизна

Впервые с помощью проведенных иммуногистохимических исследований в комплексе с рутинными гистологическими, цитологическими и клиническими методами создана модель локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки

рта в норме и у пациентов с частичным и полным отсутствием зубов как соматически здоровых, так и с сопутствующей патологией. Модель сформирована с учетом возраста, этапов лечения дефектов зубных рядов с применением дентальной имплантации.

Получена сравнительная характеристика слизистой оболочки рта, ее барьерных свойств и особенностей пролиферативной активности её структур с помощью иммуногистохимических методов на всех этапах лечения дефектов зубных рядов с применением дентальной имплантации.

Определена информативная значимость цитологического и иммуногистохимического исследования локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта при планировании дентальной имплантации как для соматически здоровых, так и для пациентов с сопутствующей патологией.

Впервые выявлена достоверная связь результатов исследования слизистой оболочки рта методами с минимальной инвазивностью и результатов иммуногистохимического исследования биопсийного материала на этапах лечения дефектов зубных рядов с применением дентальной имплантации на основе корреляционного анализа. Исследовано влияние дентальных имплантатов на поддерживающий иммунный гомеостаз слизистой оболочки рта морфологический субстрат.

Проведен сравнительный анализ иммуноцитов слизистой оболочки рта при множественной миеломе. В механизме остеонекроза челюстных костей в качестве основных изменений признаны локальные мезенхимально-эпителиальные взаимодействия, которые приводят к нарушению в системе камбиальных и специализированных клеток, а также к изменению барьерных свойств эпителиальной пластинки слизистой оболочки рта в системе регионарного контроля эффекторными иммуноцитами, и к местным нарушениям репаративной регенерации эпителиального пласта и подлежащих тканей, включая костную ткань. Выявлено, что при повреждении камбиальных клеток и изменении количества иммуноцитов слизистой оболочки рта до клинического проявления остеонекроза челюстей провоцируют старт генерализованных нарушений

регуляции специализации и дифференцировки стволовых клеток челюстных костей. Выявлено, что нарушение специализированных опорной и барьерной функции возникает после прекращения репаративной регенерации. У пациентов с множественной миеломой развивается вторичный иммунодефицит за счет миграции стволовых клеток крови в зону альтерации, так же, как и у онкологических больных с опухолями любой локализации. Приведена доказательная база демонстрирующая степень значимости количественного состава эффекторных иммунцитов в клинико-морфологической реакции при применении дентальной имплантации у пациентов в норме и при сопутствующей патологии.

Определено значение иммунцитов слизистой оболочки рта как одного из основных прогностических признаков благоприятного течения остеоинтеграции дентальных имплантатов. Разработаны и предложены иммуногистохимические критерии коррекции сроков дентальной имплантации, которые позволяют избежать возможности возникновения нарушений остеоинтеграции имплантатов.

Теоретическая и практическая значимость

Созданная модель локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта с помощью иммуногистохимических методов исследования позволяет улучшить врачебную тактику и возможность прогнозирования осложнений, а также повысить качество медицинской помощи пациентам с дефектами зубных рядов как соматически здоровым, так и с сопутствующей патологией различных возрастных групп. Полученные данные в результате иммуно-гистохимического исследования являются основой дифференцированного подхода при выборе сроков и методов дентальной имплантации. Данные выполненного исследования являются базовыми для создания патогенетически обоснованных методов лечения осложнений, связанных с нарушением остеоинтеграции дентальных имплантатов больных с сопутствующей патологией. Результаты, полученные в процессе исследования иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта, пролиферативной активности ее структур в области установленных дентальных имплантатов

теоретически обосновывают оптимальные сроки протокола проведения имплантации, что способствует дальнейшему совершенствованию оказания стоматологической помощи населению.

Выполненные исследования послужили основанием для внесения изменений и дополнений в алгоритм обследования пациентов с частичным и полным отсутствием зубов как соматически здоровых, так и с сопутствующей патологией: остеопорозом, онкологической, врожденной и эндокринной патологией, нуждающихся в рациональном протезировании с опорой на дентальные имплантаты, что в свою очередь способствовало повышению качества и эффективности работы врачей стоматологов, а также челюстно-лицевых хирургов.

Методология и методы исследования

Исследования проведены в период с 2001 по 2018 год. В исследовании применяли клинические (осмотр, анамнез) и рентгенологические методы (панорамные томограммы челюстей и томограммы лицевого черепа, выполненные на спиральных и конусно-лучевых томографах).

Объектом изучения были 332 человека (210 мужчин и 122 женщины) в возрасте от 20 до 85 лет, у которых имели место дефекты зубных рядов с атрофией костной ткани альвеолярного отростка челюстей и без таковой. Дентальную имплантацию во всех случаях проводили отсрочено, по истечению 3 месяцев после хирургической санации в области запланированной установки имплантатов как у пациентов, которым были проведены костно-реконструктивные вмешательства, так и без таковых.

Предмет исследования – биоптаты слизистой оболочки рта и слизистой оболочки верхнечелюстного синуса: иммуногистохимическое фенотипирование на основе кластеров дифференцировки (CD4, CD8, CD5, CD10, CD34, CD68, CD163, CD117 с kit, CD204, маркера Ki-67, Tunel метода, p53, p63) как основной метод, а также фазово-контрастная микроскопия мазков и методики окраски

гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Victoria blue, по Браше и толуидиновым синим. Для определения активности ядрышкового организатора рибосом была применена импрегнация серебром.

Для статистической обработки результатов были использованы разнообразные методы параметрической и непараметрической статистики – критерии Стьюдента, Вилкоксона и др. с применением специальных стандартных пакетов программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Пластичность структур слизистой оболочки рта имеет особенности, ассоциированные с сопутствующей патологией: эндокринной (сахарный диабет второго типа), остеопорозом, эктодермальной дисплазией, синдромом Горлина-Гольца, онкологическими заболеваниями, множественной миеломой, а также верхнечелюстными синуситами и предшествующей травмой лицевого черепа. Эти особенности также зависят от возрастного фактора.

2. Локальный иммунный гомеостаз слизистой оболочки рта у пациентов различных возрастных групп, имеющих сопутствующую патологию, отличается не только количеством иммунокомпетентных клеток (клеток Лангерганса, интраэпителиальных лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов), но и в их локализации в эпителиальных пластах.

3. Состояние локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов с сопутствующей патологией и без таковой меняется в зависимости от сроков проведения костно-реконструктивных вмешательств на челюстях и дентальной имплантации. При этом количественные показатели иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки рта коррелируют с показателями регенераторного потенциала.

4. Локальный иммунный гомеостаз слизистой оболочки рта является отражением состояния костной ткани альвеолярного гребня челюсти. Нормализация его показателей служит признаком оптимальной остеоинтеграции

дентального имплантата и может быть принята как морфологический критерий для выбора сроков проведения и прогнозирования исходов дентальной имплантации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в результате исследования подтверждена достаточным объемом материала - клинико-морфологическим обследованием и лечением 332 пациентов, изучением 747 мазков отпечатков и 1207 биоптатов слизистой оболочки рта, 219 биоптатов слизистой оболочки верхнечелюстного синуса с применением современных методов статистической обработки и анализа полученных данных. Исследование было проведено с учётом положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1996 - 2013), с информированного согласия больных или, в случае недееспособности, опекунов, по разрешению этического комитета ФГАОУ ВО ДВФУ.

Основные результаты и положения диссертационного исследования были представлены в виде докладов на: VI Российском научном форуме «Стоматология-2004» (Москва, 2004); конференции, посвященной 75-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» (Санкт-Петербург, 2004); Сибирского конгресса «Челюстно-лицевая хирургия», Всероссийского симпозиума «Новые технологии в стоматологии» (Новосибирск, 2006, 2007); VI Всероссийской конференции «Стоматология детского возраста», XII Дальневосточного международного симпозиума стоматологов «Новые технологии в стоматологии» (Владивосток, 2006); конференции «Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Новокузнецк, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Москва, 2008); Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии»

(Новосибирск, 2010); Международной научно-практической конференции «Челюстно-лицевая реконструктивная хирургия и имплантологическая реабилитация» (Москва – Красногорск, 2012); IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике» (19-20 апреля 2012, Москва, Россия); Международном Японо-Российском конгрессе JRIW -2013 (Токио-Киото, 25.10.2013 -4.11.2013); Всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» 25-26.11.2014 г. (Санкт-Петербург, Россия); Международной научно-практической Японо-Российской конференции JRIC SS-2014-2016 (Владивосток, Россия); The 2nd Healthy and Active Aging Conference (НААС 2015, Шанхай, Китай 18-21 сентября); Международной конференции по имплантологии (26.08.2016, Минск, Белоруссия); научных конгрессах Евромедика-Ганновер (Moderne Aspekte der Prophylaxe, behandlung und Rehabillitation, Ганновер, Германия, 2013, 2014, 2016. 2017). Апробация работы проведена 2 ноября 2018 г. на заседании департамента клинической медицины Школы биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, протокол №4 от 2 ноября 2018 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную практику отделения клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, медицинского центра ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», КГБУЗ «Владивостокская стоматологическая поликлиника №1», ГБУЗ «Краевая детская стоматологическая поликлиника» г. Владивостока, ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» г.

Владивостока, ряда частных стоматологических клиник г. Владивостока. Теоретические положения и результаты диссертационного исследования широко используются в работе учебного отдела ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России при обучении ординаторов и аспирантов, в учебном процессе департаментов фундаментальной медицины и клинической медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет».

Личный вклад автора

Планирование и выполнение исследований во всех разделах диссертационной работы проведено лично автором. Автором проведен анализ публикаций в отечественной и зарубежной литературе, определены цель и задачи исследования, предложена рабочая гипотеза, предложил этапы и методы исследования.

Лично автором проведено клиническое обследование и лечение 332 пациентов с применением дентальной имплантации и морфологическое исследование биоптатов и мазков отпечатков слизистой оболочки рта в динамике. Автор самостоятельно собрал и обработал первичный материал. Автором выполнены исследования с применением иммунной гистохимии и проанализированы полученные научные результаты, позволившие прогнозировать результаты дентальной имплантации, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлен и опубликован автореферат диссертации.

Публикации по теме работы

Основные положения диссертационного исследования представлены в 56 печатных работах, размещенных в российских и зарубежных научных изданиях. Из них 26 статей по теме диссертации опубликованы в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства образования и науки Российской Федерации; 5 статей представлены в зарубежных журналах по медицине и стоматологии, 7 научных работ изданы в журналах, включенных в электронных базах данных SCOPUS, Web of Science, PUBMED, ESCI.

Содержание и результаты научного исследования обобщены в коллективной монографии. Утверждены 2 патента РФ на изобретения по специальности № 2652966, 2653804.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 228 страницах компьютерного текста. Включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций и список литературы. Диссертация содержит 23 таблицы и 55 рисунков, содержащих 127 иллюстраций, 1 приложение. Библиографический список состоит из 669 работ, из которых 178 отечественных и 491 иностранная.

Связь темы диссертационного исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета

Исследования проведены при поддержке научного фонда Дальневосточного федерального университета, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и 17/5740/2017/6/7, а также международного гранта Дальневосточного федерального университета (соглашение № 13-09-0602-м_a от 06.11. 2013 г.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы дентальной имплантации

1.1.1 Современные тенденции в имплантологии с точки зрения реконструкции структур пародонта

Несмотря на успешность имплантации, случаи отторжения, наличие больных с относительными и абсолютными противопоказаниями и рисками при дентальной имплантации, сроки функционирования имплантатов диктуют не останавливаться на достигнутом, а совершенствовать методы хирургического вмешательства, разрабатывать клеточные технологии и стратегии для улучшения остеоинтеграции и репаративной регенерации, продолжать инженерные разработки покрытий имплантатов с применением нанотехнологий и остеоиндукторных покрытий, а также поиск всё более совершенных материалов для замены аутокости при трансплантации [25, 49, 51, 64, 69, 74, 79, 81, 84, 87, 92, 96, 105, 150, 161]. Существующие сегодня рамки диагностических мероприятий не полностью соответствуют клиническим запросам современной стоматологии, так как дают условную оценку происходящим при остеоинтеграции и остеосинтезе процессам [1, 17, 18, 21, 24, 48, 65, 89, 95, 146]. Для развития персональных медицинских подходов и представлений о происходящих при репаративной регенерации процессах требуется расширение диагностического ресурса. Это позволит не только прогнозировать исходы имплантации, но и разрабатывать новые стратегии на клеточном и молекулярном уровнях [26, 48, 51, 61, 71, 79]. В течение последнего десятилетия в пародонтологии и имплантологии высокими темпами развивается учение о роли молекулярных посредников, внутри- и внеклеточных мессенджеров, биологически активных веществ, запускающих процессы регенерации в структурах пародонта [8, 27, 31, 46, 50, 66, 80, 81, 88, 101, 104, 106, 113, 115, 121, 156, 429, 504]. Огромное внимание уделяется различным факторам роста, индуцирующим специфические реакции в

тканях пародонта на различных клеточных уровнях. Улучшение пролиферации, миграции и дифференциации клеток составляет основную целевую область деятельности молекулярных медиаторов [2, 5, 38, 45, 53, 97, 126, 139, 165, 202, 547].

Вследствие множества факторов и состояний, заболеваний пародонта, травм, врожденных аномалий и опухолей могут происходить значительные потери тканей пародонта. В отсутствие лечения риск утраты тканей пародонта увеличивается, формируются обширные костные дефекты, и в конечном итоге это может поставить под угрозу возможность сохранения зубного ряда или даже в целом костной структуры альвеолярного гребня челюсти [3, 13, 28-31, 59, 131, 151-153, 173]. Однако восстановление пародонта до первоначального вида, формы, свойств и функций по-прежнему остается большой клинической проблемой [37, 70, 75, 78, 81, 91, 94, 102, 109, 111, 118, 119, 129, 142, 168]. По определению, пародонтальная регенерация должна достигнуть регенерации альвеолярной кости, цемента и пародонтальной связки, а также привести к формированию адекватной регенерации с закрытием дефекта тканей пародонта. Чтобы создать все условия для нормальной репаративной регенерации, в оптимальной временной последовательности и с определенным пространственным распределением клеток и сигнальных молекул, вовлеченных в этот конкретный процесс заживления, необходимо иметь четкие представления о механизмах репаративной регенерации структур пародонта [1, 2, 13, 32, 44, 55, 67, 93, 107, 139, 140, 158, 169].

Установлено, что определенные клетки-индукторы в репаративных процессах, сначала должны адгезироваться на субстрате перед привлечением и переносом в зону репаративной регенерации растворимых факторов роста. Именно эти клетки обеспечивают запуск на клеточном и молекулярном уровнях механизмов репаративных процессов, необходимых для удаления некротизированных тканей и инициации роста новых [36, 61, 103, 108, 120, 123]. В итоге регенерации должна сформироваться ткань пародонта, соответствующая его функциональным запросам, с восстановлением дефекта, возникшего в

результате повреждения, с адекватным трофическим обеспечением и выполнением полноценных функций [6, 83, 132, 137, 160, 163, 168, 170, 178].

При значительных нарушениях регенерации тканей, развитии локальных извращений местных или системных процессов клеточной регенерации, ограничении кровоснабжения из-за системных сдвигов и возникающих крупных дефектов применение имплантируемых материалов, мембран или биологических агентов ограничено, а в идеале их применение должно сопровождаться тщательным отбором, чтобы способствовать предсказуемому и достаточному количеству и качеству регенерируемой ткани [1,42, 56, 65-67]. Решение этих вопросов даст возможность управления репаративными процессами в структурах пародонта в рамках необходимых для стоматологов векторов [4, 20, 91, 114, 280, 286, 513, 516, 597].

По мнению P.A. Shajahan et al. (2015), возможность быстрого лечения адентии становится реальной необходимостью [515]. Изучение тканевой реакции на имплантат в зоне реконструкции повреждённого пародонта и утраченной кости представляет собой основную сферу, в которой эти молекулярные медиаторы должны быть использованы и исследованы [39, 47, 57, 72, 75, 130, 160, 171, 213, 327, 600].

1.1.2 Причины формирования пародонтальных дефектов

Множество факторов и состояний – таких, как заболевания пародонта, травмы, врожденные аномалии и опухоли – могут привести к значительным потерям пародонта и окружающих его тканевых структур [12, 15, 32, 35, 47, 60, 138, 153, 159, 173]. Кроме того, образуются и обширные дефекты костной ткани, требующие значительных хирургических вмешательств. O. Lucasiu et al. (2015), B. Mummidi et al. (2013) указывают, что краниофациальные костные структуры также часто и широко затронуты в результате травм, опухолей, костных инфекций и заболеваний, связанных с возрастом, таких, как дегенерация и атрофия, а также вследствие врожденных пороков и аномалий развития [366, 457, 624]. Таким

образом, поиск альтернативных методов трансплантации с использованием гомологичного или гетерологичного костного материала является одной из самых значимых проблем в медицине, как и поиск консенсуса в костно-тканевой инженерии челюстно-лицевой области с акцентом на препарат-индуцированную дифференцировку стволовых клеток с направленной и управляемой регенерацией костной ткани [13, 19, 36, 43, 45, 51, 55, 59, 61, 68, 72, 91, 98, 102, 110, 147].

Участие эффекторных иммунцитов, известных как регуляторы морфогенеза в конкретных механизмах взаимодействия на клеточных и внутритканевых уровнях, источников секреции сигнальных молекул, необходимых для участия в пародонтальной регенерации, на современном этапе также изучено недостаточно [140, 263, 401, 557].

1.1.3 Современное состояние вопроса о роли факторов риска при дентальной имплантации

Несмотря на успехи, достигнутые в остеоинтеграции имплантатов, значительно возросло количество случаев воспалительной реакции вокруг имплантата [3, 4, 7, 8, 14, 27, 33, 34, 40, 50, 54, 62, 63, 72, 77, 82, 105, 127, 128, 133, 134, 141, 143, 166, 439, 524]. Причинами, по мнению различных авторов, являются несколько факторов, влияющих на развитие периимплантита. Одна из причин – потеря костной ткани, связанная с генетической предрасположенностью. Полученные L. Sun et al. (2016) данные о microRNA-137, играющей ключевую роль во многих биологических процессах, таких как морфогенез, инвазия, пролиферация, дифференцировка, метаболизм, апоптоз и клеточная миграция, подтверждают ключевое значение геномов клеток исходной ткани в системе с другими факторами, влияющими на исход имплантации [547]. Такого же мнения о нарушениях в геномах клеток пародонта, ассоциированных с отсутствием зубов, придерживаются J.R. Gonçalves et al. (2016), которые утверждают, что субъекты, подверженные хроническим периодонтитам, показывают высокий риск развития периимплантита. Они считают развитие патологии при обоих заболеваниях,

являющихся, по их мнению, многофакторными, сходным по патофизиологии и полигенному профилю в генах MMP13, TIMP2 и TGFB3 генах [416, 550]. Основу механизмов патогенеза в обоих случаях авторы видят в сбое синтеза матриксных металлопротеиназ и коллагеназы (ММП-13), являющихся коллагенолитическими ферментами, экспрессия которых индуцируется ФНО бета 3 (трансформирующий фактор роста 3-го типа), фибробластами десны человека и ингибируется тканевым ингибитором металлопротеиназы 2-го типа (ТИМП-2).

Проведённый R.V. Coelho et al. (2016), анализ взаимосвязи между генами BMP4, FGF3, FGF10 и ФРФР1 и периимплантатной потерей костной массы на 215 добровольцах с 754 установленными зубными имплантатами показал 13 полиморфизмов в структуре генов BMP4, FGF3, FGF10 и ФРФР1 [416]. Авторы отметили периимплантит, закономерно продемонстрированный в группе с высокой частотой полного отсутствия зубов ($p < 0,0001$), и идентифицировали группу с периимплантатным фенотипом ($p < 0,04$). Авторами был сделан вывод, что BMP4 и FGF10 гаплотипы ассоциированы с периимплантитом и дают группу с неблагоприятными исходами после установки имплантатов.

Следует учитывать, что интеграция дентальных имплантатов – процесс, который протекает индивидуально [1, 21, 49, 71, 75, 81, 82, 85, 93, 112, 124, 131]. Сроки остеоинтеграции зависят от локализации, от типа костной ткани [40, 66, 71, 73, 76, 125, 136, 145].

A. Jakovljevic et al. (2016) считают главными причинами отторжения имплантатов присутствие герпесвирусов и анаэробных периодонтальных бактерий, установив их связь с перикоронаритом [420]. L. Drago et al. (2016) также считают, что инфекционные антигены, продуцирующие биопленку микроорганизмы, являются одной из основных причин неудачных дентальных имплантаций [218].

T. Matsuura et al. (2016) считают главным в отторжении имплантатов деструкцию костной ткани из-за повышенной активации остеокластов, которые принимают активное участие в резорбции костной ткани, являющейся неотъемлемой частью процесса ремоделирования кости [476]. Дифференцировка

остеокластов возможна исключительно в условиях физиологической регенерации, однако неконтролируемое рассасывание кости чаще наблюдается при провоспалительных заболеваниях костной ткани, таких как ревматоидный артрит. Авторы ошибочно считают, что прекурсоры остеокластов должны мигрировать через слой остеобластов, чтобы контаминировать в костный матрикс до его созревания, и утверждают, что этот механизм еще не выяснен в деталях [400]. Хотя известно, что остеокласты могут резорбировать поверхность кости без миграции в костную ткань, адгезируясь на её поверхности [476, 636]. Учитывая факт формирования в условиях репаративной регенерации грубоволокнистой костной ткани при развитии отторжения имплантатов, остеокласты осуществляют роль с более выраженной функцией ингибирования морфогенеза кости вокруг имплантата за счёт секреции белков соответствующими генами [352]. С помощью конфокальной и электронной микроскопии авторы установили, что предшественники остеокластов используют два пути для миграции через слой остеобластов. Известно, что остеокласты индуцируются $\text{IL-1}\beta$, а не EPC_2 при высокой плотности остеобластов. Остеобласты и прекурсоры остеокластов секретируют CX3CL1 и CX3CR1 соответственно, при этом экспрессия CX3CL1 увеличивается в ответ на интерлейкин- 1β [476]. Анти-CX3CL1-вируснейтрализующие антитела ингибировали миграцию предшественников остеокластов и дифференцировку остеокластов. Эти результаты убедительно свидетельствуют о причастности сигнальных молекул CX3CL1 к индукции миграции прекурсоров остеокластов и остеокластогенезу, что в перспективе будет способствовать развитию новых методов лечения костных заболеваний [343, 576].

G.J. Thirukonda et al. (2016) утверждают, что для костной резорбции необходима особая организация актинового цитоскелета остеокластов [636]. Однако роль динамина в организации актинового цитоскелета, а также резорбционная активность остеокластов в костной ткани остаются неясными. Изучив влияние ингибиторов активности динамина на остеорезорбирующее действие и актиновое кольцо в остеокластах мыши *in vivo* и *in vitro*, авторы установили, что ингибитор препятствует резорбции кости в культуре

остеокластов, подавляя актиновые кольца фагоцитах. Эти результаты свидетельствуют о том, что гтф-азная активность имеет решающее значение для резорбции костной ткани – рассасывающей активности остеокластов, что может способствовать разработке новых анти-рассасывающих агентов.

Многие авторы указывают на то, что к факторам риска следует относить и вредные привычки. Несмотря на это А. Sakkas et al. (2016), проведя костную пластику у 104 пациентов, получили отторжение костного трансплантата всего в 7 случаях из 104 и пришли к выводу, что никакой связи между осложнениями и вредными привычками (курение), а также возрастом больного, величиной угла челюсти и стоматологической ситуацией не существует [292].

К подобным выводам пришли S.N. Papageorgiou et al. (2016), обнаружив не только зависимость интеграции имплантатов от выше представленных признаков, но и от метода хирургического вмешательства, считая 15% отторжения имплантатов в рамках нормы [299].

1.1.4 Материал и виды его обработки в имплантологии

Требования к материалу, используемому в стоматологии для изготовления имплантатов, также имеют большое значение. Качественные и количественные показатели остеоинтеграции напрямую зависят от рельефа поверхности имплантата и химического состава его покрытия.

На современном этапе для производства дентальных имплантатов используются сплавы, основным компонентом которых является титан [185, 370, 451, 578]. Он признан самым оптимальным материалом, поскольку не обладает неблагоприятным действием на окружающие имплантат тканей и сам не подвержен воздействию окружающей среды [216, 346, 410, 592, 607]. Чтобы остеоинтеграция протекала оптимально, было разработано более совершенное покрытие [23, 176, 288, 348, 510]. Рельеф поверхности был изучен с помощью сканирующей электронной микроскопии с последующей адгезией человеческих остеобластов MG63 на поверхности сплава (Ti_6Al_4V) [188, 235, 589].

Наибольшим преимуществом обладают имплантаты с развитым микрорельефом поверхности при их использовании в условиях компрометированного состояния костного ложа, что наблюдается при остеопорозе и метаболических нарушениях костной ткани [35, 189, 234, 496, 615]. Данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что короткие имплантаты с выраженным микрорельефом при атрофии альвеолярных отростков челюстей приводит к более благоприятным результатам по сравнению с имплантатами с полированной поверхностью той же длины за счёт большего контакта костного ложа с внутрикостной частью.

Получение и определение характеристик покрытия на титановых подложках W. Lou et al. (2015) выявило, что титан (Ti) хотя и широко используется в клинической практике благодаря его превосходной биосовместимости, биоинертности поверхности и механическим свойствам, тем не менее имеет потребность в улучшении физико-химических и биологических свойств имплантатов через различные модификации поверхности и совершенствования покрытия [605].

Гистохимические и морфологические исследования изменений относительной активности щелочной фосфатазы в ткани и клеточной морфологии с анализом пролиферации клеток в пробирке показали, что покрытие титана имеет потенциальные перспективы в разработке нового вида биоактивного покрытия металлических имплантатов [362, 596].

Анализ, проведённый A.T. Sverzut et al. (2012) с учётом скорости разрастания, пролиферативной активности, морфологии остеобластов, уровня экспрессии генов, отвечающих за синтез коллагена I типа, показал, что пористые и имеющие неровную поверхность материалы из сплавов титана (Ti_6Al_4V), с нанесённым на поверхность коллагеном более эффективно влияют на биологические функции клеток MG63 и могут быть перспективными в качестве применяемых материалов для изготовления стоматологических имплантатов [357]. Обработка поверхности на наноуровне биологическими субстанциями, такими как фибронектин, играет важную роль в регуляции процессов

остеоинтеграции, что впоследствии реализуется через увеличение интенсивности миграции, дифференциации и пролиферации остеогенных клеток [411, 522].

Вопрос выбора оптимальной формы имплантатов также являлся предметом острых дискуссий. С 1964 г., когда I.A. Small только начал разрабатывать имплантат, представлявший собой пластину с ретенционными стержнями для атрофированной челюсти, а профессором L. Linkow (1971) был предложен имплантат в виде довольно широкой пластинки. Конструкция требовала сложного вмешательства и имела проблемы с интеграцией. В 1965 г. P. Branemark et al. предложили разборную конструкцию винтового имплантата [211, 656]. В 1972 г. L. Linkow изобрел имплантат с внутрикостной частью в форме пластины, что дало возможность использовать его при узком альвеолярном гребне [519]. С 1970 по 2016 г. H. Roberts проводит усовершенствование конструкции имплантата для нижней челюсти атрофией, в виде дугообразной пластины, для внедрения в трех местах нижней челюсти [634]. Конструкция двухэтапных имплантатов P. Branemark широко применяется в клинической практике. Y. Shibata et al. (2015) указывают, что остеоинтегративные свойства имплантатов изучаются в течение последних 50 лет, однако причины оптимального биомеханического соединения на границе кость–имплантат до сих пор выяснены не полностью [195]. Небольшое количество публикаций, отражающих универсальные механические технологии тестирования для оценки уровня остеоинтеграции, на современном этапе недостаточно для полной диагностики реального соединения кость–имплантат [179, 217, 405, 488, 505, 603].

Замещение имплантатом корней отсутствующих зубов – независимо от их количества – позволяет полностью их восстановить: возможна имплантация переднего зуба или любого жевательного, а также полная имплантация зубов [226, 500, 595]. При этом дентальная имплантация зубов не только дает шанс воспроизвести высоко эстетичный вид зубного ряда (который выглядит абсолютно натурально), но и обеспечить полноценное функционирование зубов [287, 491].

Y. Guo et al. (2014) в своих исследованиях по направленному остеосинтезу изучили два вида мембран из магниевых сплавов (WE43 и Mg3Gd) для получения сравнительной характеристики с биodeградируемыми мембранами, используемыми в направленной регенерации костной ткани в лабораторных условиях, чтобы определить, могут ли быть использованы данные сплавы в качестве материалов для изготовления биodeградируемых мембран [609]. Анализ цитотоксичности, адгезивных свойств и индукции минерализации с применением тестов с использованием человеческих остеобластов MG63 показал, что отсутствуют существенные различия в скорости разложения между сплавами WE43 и Mg3Gd, но есть опасность коррозии, что диктует проведение дополнительных исследований.

Повысить osteoиндуктивность костных трансплантатов и усилить регенерацию костной ткани возможно путем создания биокomпозитных материалов, содержащих компоненты костной ткани (трикальцийфосфат, гидроксиапатит, костные белки) [227, 364, 601].

H. Lu et al. (2016) предлагают в качестве антибактериального покрытия аутокостных трансплантатов и аллотрансплантатов плёнку из наносеребра в совокупности с белками – морфогенами [241].

L. Rojo et al. (2016), занимаясь экспериментами по выявлению идеальных поверхностей титановых имплантатов, применив фосфонаты как альтернативу для функционализации поверхности титана путем формирования однородных самоорганизованных монослоев (Самс) с помощью Ti-O-P связей представили в результате исследования модификацию из сплава Ti_6Al_4V , обработанную методом хемосорбции, представляющую собой osteoиндуктивный алендронат, используя простые, эффективные и чистые методики [623]. Авторы достигли равномерного распределения препарата по поверхности. В экспериментальных исследованиях было показано, что алендронат Самс вызывает дифференцировку hMSC до костного фенотипа клеток и способствует формированию костной ткани на модифицированных поверхностях. Этот метод показал, что подготовка функциональных покрытий на основе титана обеспечивает osteoиндукцию за счёт

биоактивных молекул, что способствует активизации интеграции в месте имплантации [212, 340, 459, 610].

Тем не менее, поиск оптимального материала для имплантатов, способов его обработки и применения поверхностных покрытий требует продолжения исследований, так как описаны случаи обнаружения титановых частиц в отдаленных тканях и органах – в печени, селезенке, в скоплениях макрофагов и даже в парааортальных лимфоузлах [357]. Высвобождение ионов металла с поверхности имплантата может быть следствием диссолюции металла, его истирания и коррозии, но главным образом это происходит за счёт фагоцитоза макрофагами [268]. Этот фактор должен, безусловно, приниматься во внимание, так как предполагается, что описанный процесс оказывает неблагоприятное, в том числе канцерогенное воздействие на местные ткани и системный статус организма в целом.

1.2 Процесс остеоинтеграции дентальных имплантатов и факторы, влияющие на него

1.2.1 Сроки проведения имплантации

Наиболее важным в дентальной имплантации Н. Yousef, М. Khaimov, S. Weiner (2012) считают определение сроков инсталляции имплантатов после удаления зуба [668]. Авторы пришли к выводу, что главным в прогнозировании исходов имплантации явилось наблюдение за состоянием окружающих имплантат тканей. Субъективная оценка клинической картины не соответствует более ранним морфологическим сдвигам в системе дифферонов пародонта и требует разработки более точных объективных критериев оценки локального иммунного гомеостаза в зоне проводимой имплантации [267, 404, 521].

Е. Rosen et al. (2016) полагают, что сроки установки имплантатов должны быть определены с учётом индивидуальных особенностей и могут составлять от 5 до 28 месяцев (в среднем около 11 месяцев). По данным авторов, систематический

обзор доступных научных работ показал, что имплантат-ассоциированные осложнения не изучены и на современном этапе в достаточной степени и не описаны в литературе, особенно слабо представлен возможный эффект присутствия смежного имплантата на развитие вертикального перелома корня (ВПК) в эндодонтически пролеченных зубах [453].

Важное значение имеет выявление противопоказаний к имплантации у пациента [4, 8, 14, 26, 75, 201, 323, 414]. Принято все противопоказания делить на две группы: абсолютные и относительные. К абсолютным относятся аутоиммунные заболевания, такие как красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и другие болезни, при которых нарушается регенерация тканей (СПИД, некоторые гормональные заболевания, состояние после химиотерапии и трансплантации органов) [269, 497]. Другие авторы предпочитают учитывать ещё больший спектр противопоказаний – возраст, психическое состояние и даже ряд соматических заболеваний [1, 7, 13, 35, 46, 48, 86, 97, 103, 105, 120, 135, 164, 174 177].

1.2.2 Применение остеоиндукторов в имплантологии

В настоящее время в дентальной имплантологии рассматриваются не только оптимальные формы, размеры и структура поверхности имплантатов, но и их покрытия, способные влиять на скорость остеоинтеграции в окружающую ткань, а также стимулировать остеосинтез вокруг имплантата [193, 256, 329, 420, 569]. Кроме этого идёт поиск материалов, способных заменить утраченную костную ткань, подвергшуюся резорбции [255, 393, 549, 616].

Механизмы регуляции активности остеобластов в ответ на механические напряжения имеют важное значение для ремоделирования костной ткани [260, 402, 558].

Q. Zhang et al. (2016) считают, что точный механизм механоиндукции, или физиологический запрос ткани, который сопровождается анаболической реакцией остеобластов, в значительной степени неизвестен [221]. Попытки выявления

сигнальных молекул для запуска остеогенеза показали, что остеобласты защищены от механического стрейч-индуцированного апоптоза [398].

Н. Sun et al. (2016) значительное внимание уделяют исследованию механизмов доставки и клинического применения костного морфогенетического белка - 2 (КМБ-2) в условиях репаративной регенерации кости [296].

В 1965 г. М. Urist доказал, что деминерализованный костный матрикс вызывает образование костной ткани индуктивно влияя на биохимическую активизацию костных белков [660]. Описанные им «особые остеоиндуктивные белки» [660], позже определенные «bone morphogenetic protein» BMP (англ.) или КМБ (рус.), полвека активно изучались фундаментальной наукой.

Костные морфогенетические белки, согласно результатам последних исследователей, являются самыми важными в регенерации кости и хряща, что продемонстрировали клинические испытания и данные эксперимента. Эффективность BMP (КМБ) как стимулятор остеогенеза по своему регенераторному потенциалу равно или превосходит ауто трансплантат [484].

Однако существующая система мишенивой локальной доставки для нормализации и восстановления функции костной ткани требует высокого уровня КМБ-2. Существует несколько проблем в использовании высокого уровня КМБ-2, в том числе его токсичность и высокая стоимость лечения. КМБ-2 и КМБ-7 являются членами семейства белков, связанных с трансформирующим фактором роста-бета (ТФР-β), надсемейства которых продемонстрировали высокий остеоиндуктивный потенциал [610].

КМБ-2 и КМБ-7 стимулируют клеточную дифференцировку мезенхимцитов в остеобласты, увеличивают степень минерализации костной ткани [517, 572] и демонстрируют процесс специализации цементобластов в секретирующие межклеточное вещество клетки. Кроме того, их функция в зоне имплантации связана с другими факторами роста кости, обладающими свойствами регулировать структуризацию костной ткани, а также влиять на её плотность путем формирования эндохондрального окостенения [416]. Индукция и поддержание направленного формирования кости происходят в рамках

синергетического и одновременного взаимодействия большого спектра различных белков семейства ТФР- β , принимающих участие в процессе [335, 562]. При этом многочисленные исследования продемонстрировали безопасность БМП-2 вследствие отсутствия тканевого иммунного ответа [484].

Применение для регенерации в зоне пародонтальных дефектов КМБ-2 и КМБ-7 ограничено вследствие имеющихся данных о том, что отсутствие представлений о механизмах регуляции репаративных процессов с участием этих белков может привести к таким осложнениям, как анкилоз и резорбция корней зубов [572, 610].

Таким образом, развитие необходимой стратегии в условиях снижения уровня КМБ-2 требует гормональной корректировки с применением кальцитонина, не только благотворно влияющего на поврежденную кость, но и способствующего быстрому заживлению хирургической раны, поскольку гормон не только активизирует процесс размножения клеток в поврежденной зоне, но и стимулирует выработку коллагена.

Это подтверждено в работах L. Xiang et al. (2015), которые, как и многие исследователи до них, показали, насколько α -кальцитонин играет важную патофизиологическую роль в остеогенезе, метаболизме и ремоделировании вокруг имплантата на мышах. Однако период полураспада гормона в плазме составляет всего 10 минут, что сказывается на результатах при его длительном применении и альтернативном подходе в плане разработки мишенированной доставки в течение продолжительных периодов времени. Гистоморфометрический анализ показал увеличение костно-имплантатных контактов в экспериментальных группах, что нашло дополнительное подтверждение с помощью PCR-метода и анализа результатов уровней экспрессии костных маркеров Runx2, Osterix, и БСП по сравнению с необработанными гормонами мышами [352]. Эти результаты позволяют предположить, что возможно потенциальное применение α -calcitonin gene-related peptide в укреплении титанового имплантата и его остеоинтеграции.

Известно, что мезенхимальные стволовые клетки обладают свойством миграции в зону репарации, но только в присутствии факторов роста

фибробластов и КМБ-2, что способствует более высокому уровню эктопического костеобразования по сравнению с методом использования только физической нагрузки на фоне применения КМБ-2 [319, 330, 621].

Q. Wang, G. Ding, X. Xu (2016) в дополнение к хорошо изученным возможностям самообновления и мультипотентным свойствам в дифференциации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) показали, что МСК обладают глубокими иммуномодулирующими функциями как в пробирке, так и в естественных условиях [667]. В большом количестве исследований было показано, что МСК способны тесно взаимодействовать практически со всеми подмножествами иммунных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки, естественные киллеры, макрофаги, нейтрофилы и т. д. Иммуномодулирующие свойства МСК могут быть использованы в лечении воспалительных процессов после имплантации. Исследования иммуномодулирующих и противовоспалительных функций МСК и механизмов, ответственных за взаимодействие иммунокомпетентных клеток и прекурсорных МСК, будут способствовать созданию улучшенных разработок и перспективных подходов для клеточно-опосредованного иммуномоделирования процессов остеоинтеграции и приживления импланта без осложнений, ведущих к их отторжению [623].

Оригинальные эксперименты во главе с R.J. Miron et al. (2016) показали, что белки эмалевой матрицы (БЭМ) могут служить ключом к репаративной регенерации периодонта, в том числе индуцировать синтез нового цемента с функционально ориентированным коллагеном, с дополнительными пучками новых шарпеевых волокон в периодонтальной связке, альвеолярной кости, и образованию новой кости [659]. Этой новаторской работой R.J. Miron проложил путь от огромного количества публикаций, связанных с биологической основой механизмов синтеза структур пародонта, к их клиническому применению [399].

Подобные исследования проведены Т. Maumon-Gil et al. (2016), показавшими значение в регенерации структур пародонта эмалевых матричных протеинов, которые играют роль в образовании эмали и развитии периодонта в

физиологических условиях. Единичные клинические наблюдения пародонтальной регенерации с применением производных эмалевой матрицы (ПЭМ) убедительно доказали, что они также способствуют послеоперационному заживлению мягких тканей. Экспериментальные исследования позволили выявить, что ПЭМ стимулируют различные клеточные эффекты, которые потенциально могли бы повысить скорость закрытия раневого дефекта эпителием. К сожалению, подобные эксперименты проведены в естественных условиях для изучения течения раневого процесса в слизистой оболочке хирургической раны лишь у крыс [359]. Недостаток заключается в отсутствии работ подобного характера, выполненных на человеке. Механизм действия ПЭМ реализуется через увеличение количества кровеносных сосудов и содержания коллагена, повышение до 40% экспрессии трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и $\beta 2$, сосудистого эндотелиального фактора роста, интерлейкина-1 β , матриксных металлопротеиназ-1, версикана и фибронектина [458, 659].

R.J. Miron et al. (2016) на основе рационального использования белков, производных эмалевой матрицы (ПЭМ) для репаративной пародонтальной регенерации, представили гистологические доказательства на материале экспериментальных животных и человека, включая ключевые результаты, ведущие к развитию и управлению остеогенезом и созданию вновь созданного объема костной ткани для имплантатов с использованием специально разработанного протеина на основе ПЭМ [399, 659].

Производные матрицы эмали состоят из различных белков, главной составляющей которых (90%) является связанный с эмалью амелогенин, а также энамелин, амелобластин и др. [359, 399, 659]. Эмбриологически в развитии эмалевого матрикса входящие в его состав белки являются продуктом секреции энамелобластов гертвиговского корневого влагалища, которые после дифференцировки участвуют в цементогенезе, что является их основной функцией [573]. Хотя эти белки показали благоприятные результаты в пародонтальной регенерации, в новообразовании кости и цемента [270, 458, 609],

точный механизм действия остается пока неясным и требует дальнейших глубоких исследований [200, 391, 550].

Особое значение в пародонтологии приобретает коммерчески доступный продукт секреции энамелобластов Emain (эмдогейн) (Институт А.Г. Штраумана, Базель, Швейцария), который в виде геля предусмотрен для местного применения в сочетании с периодонтальной хирургией для обеспечения регенерации опорных структур зуба, утраченных в результате травмы или заболевания периодонта. Это вещество извлекается из развивающихся свиных зубных почек. Препарат эффективен на участках с периодонтальными карманами глубиной более 6 мм – в связи с вертикальной утратой кости, подтвержденной на рентгеновском снимке. Emdogain gel, как было установлено, эффективен также при поражении с развитием участков резорбции кости, но не при сквозных дефектах [197, 318, 543]. Получены убедительные данные, продемонстрировавшие индукцию эмдогейном пролиферации структур десны с применением мезенхимальных стволовых клеток через повышение их трансформации в направлении остеогенной дифференцировки в пробирке [552].

Современные биотехнологии делают возможным использование остеиндукторов в виде рекомбинантных белков (rhBMP), фиксированных на синтетические, биологические, минеральные или биокompозитные полимеры [517, 572, 610].

Y. Yamaguchi et al. (2016) придают важное значение для остеоинтеграции первичной стабильности имплантата, отмечая необходимость наблюдения за системой кость/имплантат для анализа влияния конструкции имплантата на первичную стабильность. К сожалению, исследования были проведены в экспериментальных условиях с применением искусственных костных блоков [340].

Y. Sun et al. (2016) разрабатывают основы генной терапии, пока только имеющей огромный потенциал применения Osteoblast-Targeting-Peptide с помощью наночастиц, интерферирующих siRNA/microRNA (антиРНК/микроРнк) в лечении утраты костной массы за счёт репарации дефективных остеобластов. В

результате исследований учёными было показано увеличение образования костной ткани, улучшение её микроархитектуры и увеличение костной массы при остеопорозе на модели овариоэктомированной мыши [571].

Одним из наиболее широко изученных факторов роста в области пародонтологии является rhPDGF, который представляет собой тромбоцитарный фактор роста, участвует в заживлении ран и стимулирует потенциалы для регенерации тканей пародонта [384]. Его эффективность была продемонстрирована в условиях регенерации твердых и мягких тканей в течение последних десятилетий. В частности, поскольку он был впервые исследован в пародонтологии, несколько исследований были направлены на лучшее понимание механизма его действия, а также на изучение его терапевтического потенциала. Сегодня известны три разных формы тромбоцитарного фактора роста: pdgf-AA, pdgf-AB и pdgf-BB. После повреждения тканей активизируются специфические рецепторы клеточной поверхности, и как следствие происходит улучшение течения раневого процесса путем хемотаксиса, миграции необходимых клеточных дифферонов для перестройки и ремоделирования тканей с последующим ускорением морфогенеза. Особое значение в реконструктивной хирургии имеет β -трикальцийфосфат (β -ТКФ), используемый в качестве носителя высокоочищенного rhPDGF-BB и изученный в доклинических и клинических исследованиях, включая животных и людей.

Исследования на животных показали, что rhPDGF-BB способен укреплять кости, цемент и периодонтальную связку в регенерации пародонтальных дефектов у собак [220, 619]. Дополнительные подтверждения получены в исследованиях на животных, проведенных P.W. Kämmerer, et al., изучавших потенциал rhPDGF-BB для вертикальной и горизонтальной регенерации кости [470]. Недавно одобрена FDA (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) – агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США - rhBMP-2 в качестве альтернативы аутологичному костному материалу для наращивания кости благодаря высокому остеоиндуктивному потенциалу. С другой стороны, некоторыми авторами получены данные, что при смешивании rhBMP-2 с

ксеногенными трансплантатами животного происхождения (Био-Осс, Швейцария) негативное влияние на регенерацию происходит путем извращения клеточных реакций в морфогенезе костной ткани [242]. Этот факт может быть объяснен только с позиций усиления дифференцировки остеокластов.

В любом случае индукция формирования костной ткани с участием белков ТФР- β является экономически эффективной лечебной стратегией согласно недавно опубликованным данным [417]. TGF-beta, как полагают, играет важную роль в регуляции работы иммунной системы. Через белок Foxp3 он влияет на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы. Оказалось, что TGF-beta блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов.

1.2.3 Факторы роста и регенерация костной ткани при реконструктивных вмешательствах на лицевом черепе

Исследования на человеке подтвердили перспективный потенциал факторов роста, полученный в экспериментах на клеточных культурах и в исследованиях на экспериментальных животных для вертикального и горизонтального наращивания костной ткани альвеолярных гребней [410, 466, 528]. Потенциал этих веществ в качестве биологического агента в пародонтологии опирается на факторы роста тромбоцитов, хранящихся в α -гранулах, содержащих тромбоцитарный фактор роста (pdgf), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vegf), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), тромбоцитарный ангиогенный фактор, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β).

Е. Öncü, Е. Alaaddinoğlu (2015) для более быстрой интеграции имплантата и обеспечения последующей немедленной или ранней нагрузки применяли активированные тромбоциты и факторы роста тромбоцитов, в результате чего стимулировали клеточную пролиферацию, синтез коллагена и производство остеоида [564]. ПРП PRFG и L-prf были испытаны в качестве замены соединительной ткани [650], rfr применён как дополнительный материал при синус-лифтинге, а также в качестве барьерных мембран для регенерации

периодонта. Однако эффективность различных концентратов трудно проанализировать из-за большой вариабельности в дизайне исследований и применения различных схем используемых материалов (трансплантатов, мембран или их комбинации), а также разнообразия хирургических методов.

Y. Liu et al. (2013) показали, что мезенхимальные стволовые клетки (hMSCs) дифференцируются в остеобласты, которые, в свою очередь, способны образовывать ткани, аналогичные кости. Исследовалось ингибирование остеогенеза после обработки hMSCs трансформирующим фактором роста бета-3 (TGFbeta3) в различных дозах в течение их дифференцировки в остеогенные клетки в остеогенной культуре hMSCs и hMSC-остеобластах. Контролируемое высвобождение TGFbeta3 ингибирует остеогенную дифференцировку hMSCs, о чем свидетельствуют значительно сниженная активность щелочной фосфатазы, а также снижение отложения минералов [625]. После того как hMSCs были дифференцированы в остеобласты, контролируемое высвобождение TGFbeta3 тормозится не только щелочной фосфатазой и отложением минералов, но и за счёт ингибирования остеокальцином. Эти результаты демонстрируют устойчивую модель поведения специфических стволовых клеток с помощью контролируемого высвобождения фактора роста. Ослабление остеогенной дифференцировки MSCs объясняет не только механизм регуляции физиологического остеогенеза, но и патологические модели развития остеопороза, краниосиностозов и кальцификации соединительной ткани сосудов [315, 458].

По мнению F. Suárez-López Del Amo et al. (2015), развитие учения о молекулярных мессенджерах и биологических агентах уже значительно продвинулось в последние десятилетия и в пародонтологии, и в дентальной имплантологии. Зона хирургической реконструкции пародонта при установке имплантата представляет собой основную область, в которой взаимодействуют молекулярные медиаторы. Разные факторы роста вызывают многочисленные реакции в тканях пародонта на соответствующих клеточных уровнях. Пролиферация, миграция и дифференциация составляют основные целевые мишени в деятельности этих молекулярных медиаторов.

X. Zhang et al. (2015) изучены белки гена, кодирующего секретируемый лиганд TGF-бета (ТФР-β) надсемейства белков. Лиганды этого семейства связывают различные TGF-бета-рецепторы, приводящие к активации факторов транскрипции, регулирующие экспрессию генов, которые играют важную роль в регенерации костной ткани, индуцируя образование эктопической костной ткани, способствуя репаративным процессам [356].

T. Kawai et al. (2016) в доклинических исследованиях показали, что фосфат октакальция коллагена способствует эффективной регенерации кости в костных дефектах [293].

A.P. Rodríguez et al. (2016) считают, что на современном этапе щадящие техники восстановления тканей в основном направлены на восстановление объема вместо того, чтобы достичь нормальной регенерации с восстановлением функции с минимальными последствиями [459].

1.2.4 Планирование и этапность дентальной имплантации

L. Zhang et al. (2016) в систематическом обзоре с 1990 по 2014 г. сделали попытку определить факторы приживаемости имплантатов в кости, степень успешности реабилитации челюстей и функциональные достижения с учётом наиболее распространенных осложнений, связанных с этими имплантациями [632]. Из 20 рассмотренных авторами исследований только в 15% выживаемость превышала 90%. Кумулятивная выживаемость составила 93,2%, а самое длительное время наблюдений достигало 12,9 лет. Наиболее распространенными осложнениями, связанными с имплантацией, были периимплантиты и резорбция кости. Несмотря на надёжную технику имплантации, необходимы контролируемые клинические испытания и длительные исследования в этой области с использованием более тонких методов оценки и прогнозирования успешности имплантации. Это заключение подтверждается наблюдениями S. Miyawaki et al. (2015), получившими 15% случаев нарушения интеграции имлантата [342].

B. Du et al. (2015), как и другие авторы, утверждают, что обширные дефекты альвеолярной кости являются серьёзным препятствием для успешной имплантации и требуют трансплантации костной ткани [528]. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования, а также флуоресцентный анализ, показали, что локальная доставка генов *veg1* может значительно улучшить неоваскуляризацию и минерализацию новообразованной кости на ранних стадиях регенерации после установки имплантатов. Подобной точки зрения придерживаются D. Cohn Yakubovich et al. (2015), считая основным параметром, определяющим успех костной пластики, процесс васкуляризации зоны вокруг трансплантата, с прямой корреляцией регенерации костной ткани и формированием микроциркуляторного русла [308].

A.A. Kulakov et al. (2015) на основе изучения микроциркуляции в десне в зоне имплантации доказали значение морфологической составляющей не только при выборе методов имплантации, но и при определении оптимальных сроков интеграции имплантатов [70, 502]. W. Engelke et al. (2015) дали новый метод количественной оценки микроструктуры костной ткани и кровообращения в зоне регенерации живого организма. Анализ морфометрических показателей позволил выявить, что меньшая площадь сосудистого русла идентифицируется в местах имплантации по сравнению с состоянием лунки зуба после удаления [628].

V. Carrao, I. de Matteis (2015) считают особо острой проблемой, стоящей перед стоматологами, расширение верхнечелюстной пазухи, связанной с атрофией альвеолярного отростка, что требует особо тщательной подготовки и разработки плана лечения и хирургической тактики [263].

V.L. Zizzari et al. (2015) сделали попытку изучить отличия костной ткани, формирующейся на месте имплантации, на основе метода пьезоэлектрической костной хирургии, позволяющего снизить воспаление периимплантатной костной ткани и окружающих её структур, и установили, что через 30 дней общая организация периимплантатной кости напоминает исходную костную ткань, что подтверждают иммуногистохимические исследования [551].

Вопрос относительно важности закрытия имплантата слизистой оболочкой и кератинизации тканей вокруг имплантата остается дискуссионным. U. Zeumer, R. Zahn (2014) полагают, что вопрос о ценности мягких тканей неуместен, так как неудачи являются результатом окклюзионной перегрузки дентального имплантата [669]. И, наоборот, L. Cordaro et al. (2012) установили, что наиболее важными факторами успешной имплантации являются тип окружающей имплантат ткани и длина имплантата, а не другие факторы, такие как диаметр имплантата, тип соединения, длительность функционирования или тип кости [316].

Процесс, посредством которого остеоинтеграция достигается, зависит от нескольких факторов, в том числе от хирургического метода установки. На основании активности остеобластов, уровня синтеза коллагена и некроза периимплантных тканей, анализа костных контактов имплантата с окружающими тканями и их неоваскуляризации получены статистически значимые более высокие результаты в отношении имплантатов, установленных в два этапа. A. Jokstad, H. Alkumru (2014) провели одноэтапную имплантацию с последующим 4-месячным мониторингом результатов [485]. В группы исследования вошли пациенты с полной адентией, чтобы принять участие в параллельном рандомизированном контролируемом исследовании. Имплантация в переднем отделе нижней челюсти с немедленной нагрузкой путем конвертации существующего протеза привела к аналогичным клиническим исходам по сравнению с отсроченной имплантацией через 3–4 месяца в течение первых 5 лет после имплантации.

M.C. De Mello et al. (2014) целью исследования поставили сравнить успешность остеоинтеграции среди пациентов, прошедших лечение по двухэтапной или одномоментной операции в период между 2003 и 2011 г. При этом авторы сделали вывод, что одноэтапный метод оказался более надежным и был связан с некоторыми рисками и осложнениями; частота успешной остеоинтеграции была идентична той, о которой сообщалось в литературе. Однако, как отмечает большинство специалистов в данной области стоматологии, при этом методе имплантации зубов существует риск того, что имплантат

недостаточно прочно интегрируется в костную ткань челюсти и последующее протезирование может быть неудачным [372].

При имплантации следует учитывать множество факторов, в том числе гормональный фон пациентов, влияющий на уровень кальция в крови и костной ткани. Было показано, что ежедневные инъекции паратиреоидного гормона (ПТГ) и добавки витамина D в значительной степени определяют положительный исход в случае хирургического лечения внутрикостного повреждения и дефекта пародонта [253]. Кроме того, этот положительный результат был коррелирован с исходным уровнем 1,25-дигидроксивитамина D3.

По данным V.L. Zizzari et al. (2015), основные трудности в установке имплантатов и подготовке к хирургическим мероприятиям могут быть связаны с недостаточными данными предварительной диагностики, уменьшением хирургической видимости и недостатками аппаратуры контроля в критической анатомической области. Все хирургические протоколы, описанные в литературе, используемые методы лечения имеют главный недостаток – отсутствие объективных критериев для управления репаративной регенерацией в тканях пародонта [551]. M. Mozzati et al. (2015) также предупреждают, что даже при огромном опыте челюстно-лицевого хирурга в условиях высокой недостаточности альвеолярного гребня для подготовки к установке имплантатов и существующего диагностического ресурса возможны осложнения по объективным причинам [437, 438].

Нами отмечено, что в доступной литературе диагностический ресурс ограничен, хотя и информативными, но недостаточными для клинических запросов современной фундаментальной стоматологии методами. Единичные работы касаются клеточных и иммунных механизмов, участвующих в репаративной регенерации при установке имплантатов [2, 5, 45, 52, 88, 97, 101, 104, 108, 135, 140, 158]. Учитывая роль иммуноцитов в морфогенезе, способность секреции сигнальных молекул для миграции стволовых клеток и запуска апоптоза, очевидна актуальность изучения локального иммунного гомеостаза

слизистой оболочки рта в динамике имплантации и постимплантационного периода.

Существование еще одного малоизученного вопроса требует немедленного исследования. Тот факт, что имплантаты изготавливаются из биосовместимого сплава титана, а при протезировании на имплантатах применяются различные материалы, приводит к тому, что при длительном нахождении в контакте со слизистой оболочкой рта не только молекулы веществ, из которых изготовлены протезы, но и наночастицы, подверженные воздействию макрофагов, могут поступать в кровоток, влиять на микроциркуляторное русло и системы выведения наночастиц из организма. Эффект от поступающих микродоз различных веществ еще недостаточно изучен, что требует проведения дополнительных исследований [467].

1.3 Современное состояние вопроса о роли клеточных взаимодействий в системе дифферонов дефинитивной слизистой оболочки рта для успешной дентальной имплантации

1.3.1 Иммунный гомеостаз слизистой оболочки рта

Анализ доступной литературы показал, что практически отсутствуют данные о патоморфологии тканей рта при старении и сопутствующей онкологической, эндокринной, травматической и соматической патологии стоматологических пациентов. Неверные представления о роли иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта в регенераторном потенциале и оптимальной остеоинтеграции имплантатов не способствуют повышению эффективности дентальной имплантации [103]. Результаты лечения напрямую зависят от современного представления о механизмах патогенеза развития патологии в пародонте и особенностях репаративной регенерации при дентальной имплантации.

Возрастные особенности регенераторных возможностей СОР многими стоматологами не учитываются вообще, некоторые считают возможной установку имплантата на месте удалённого зуба с помощью экспресс метода имплантирования, при этом без учёта предварительной объективной оценки состояния тканей в зоне имплантации, субъективно предполагая отдалённые последствия. В результате такого лечения может произойти не только отторжение имплантата, но и разрежение костной ткани в зоне установки имплантата, что потребует в дальнейшем мероприятий синус-лифтинга и повторной имплантации, в отдалённых сроках – замещения дефекта зубных рядов для возможности выполнения полноценной функции. G. Alessandri Bonetti et al. (2014), T. Kaneko et al. (2011), R.E. Jung et al. (2013), K. Patel, N. Mardas, N. Donos (2013), как и многие другие авторы, подчеркивая важность применения конусно-лучевой томографии в стоматологии, тем не менее считают ограниченными её возможности в прогнозировании исходов имплантации. Морфологические оценки динамики изменений микроциркуляторного русла мягких тканей в условиях имплантации были даны в исследованиях А.А. Кулакова с соавторами (2015), а также T. Kamata et al. (2016), показавших возможности использования макроскопической морфологической картины в прогнозировании интеграции имплантатов.

А. Khojasteh et al. (2016) считают недостатком и проблемой в стоматологии, что клиницисты обычно субъективно рассматривают топографию атрофических процессов как важный фактор для выбора метода наращивания альвеолярной кости перед имплантацией, а также в качестве условий прогнозирования вероятности успешной имплантации. По мнению авторов, необходима именно морфологическая оценка в изучении влияния начальных атрофических процессов в динамике имплантации. Представленные А. Khraisat, A. Zembic, R.E. Jung, С.Н. Hammerle (2013) данные подтвердили влияние исходной морфологии структур пародонта на конечный результат имплантации в дополненной кости.

Несмотря на большое количество проведенных исследований окончательно не решён вопрос о тактике и сроках дентальной имплантации – сразу после удаления зуба либо через 1,5-2 месяца, так как отсутствует объективная система

оценки и раннего прогнозирования нормального течения остеоинтеграции [169]. Литературные данные о состоянии системы эпителиально-мезенхимных взаимодействий в норме, в условиях имплантации и при патологии в структурах рта также практически отсутствуют [103]. Отмечена недостаточность данных о пластичности структур слизистой оболочки рта в норме и при патологии, о характере диффузных и очаговых изменений иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта, в том числе и на фоне имплантации [172].

Имеющиеся на современном этапе субъективные данные о клинических проявлениях реакции слизистой оболочки рта на установку имплантатов требуют проведения более глубоких исследований для получения объективных критериев морфологии слизистой, изменения которой предшествуют клиническим проявлениям [113]. Иногда успешность имплантации у пациентов зависит от достаточного объёма диагностических мероприятий, например, скрытая форма диабета 2-го типа может быть выявлена с помощью специальных методов диагностики. Отсутствие полной исчерпывающей информации о состоянии здоровья пациентов, имеющих скрытые формы диабета, онкологические или системные заболевания, диктует поиск объективных морфологических критериев, позволяющих прогнозировать успешность имплантации и предупредить осложнения, ведущие к периимплантиту и отторжению имлантатов [103].

Успешность имплантологического лечения и протезирования в 99 % случаев можно определить именно при сроках наблюдений в течение 1-2 лет после протезирования, так как все наиболее активные изменения в области установленных имплантатов происходят как раз в это время, но диагностический ресурс для выявления групп риска по отторжению имплантатов в более поздние сроки после установки имплантатов на современном этапе отсутствует [83]. Существующий слишком широкий круг противопоказаний к дентальной имплантации также диктует необходимость разработки новых, более эффективных методов имплантации, с возможностью улучшения качества жизни больных диабетом, онкобольных, имеющих обширные травмы лицевого черепа и орбиты, на основе расширения диагностического ресурса, использования в

мониторинге состояния структур пародонта оптимальных показателей в системе клеточных дифферонов структур пародонта, отражающих состояние и взаимную индукцию эпителио-мезенхимных взаимодействий [20, 52, 53, 116, 122, 126, 148, 149, 154, 155, 169, 175].

1.3.2 Проллиферативная активность эпителия в условиях микробной контаминации

В различных системах органов человека покровные эпителиальные пласты подвержены антигенной нагрузке. Таким влияниям подвергаются кератиноциты, от их функциональной лабильности зависит уровень резистентности организма к повреждающим агентам. В последних работах недостаточно сведений об изменениях клеточного состава эпителиального пласта не только в условиях репаративной, но и физиологической регенерации. Данных о возрастных особенностях локального иммунного гомеостаза и барьерных свойствах покровного эпителия пока так же недостаточно для того, чтобы создать механизмы управления процессами регенерации с восстановлением функции [203, 278, 410, 411, 562]. Одной из наиболее актуальных проблем стоматологии, хирургии, онкологии и других медицинских дисциплин является изучение механизмов регенерации и контроля над ними клетками иммунофагоцитарного звена, которые вместе с кератиноцитами обеспечивают барьерные свойства покровных эпителиев [422].

Изучение закономерностей распределения эффекторных клеток CD68 при репаративной регенерации продемонстрировало, что идентификация АПК CD68 происходит только в эпителии, как и в здоровых тканях [152]. Сохраняется общая закономерность распределения иммуноцитов CD68 и в слизистых оболочках, однако количество клеток CD68 при травмах больше, чем при физиологической регенерации ($p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что при репаративной регенерации миграция CD68 протекает по тем же принципам, что и при

физиологической. Но запрос ткани на миграцию макрофагов для фагоцитоза погибших клеток и защиты от микроорганизмов при повреждении выше.

Активность миграции клеток CD68 при физиологическом старении снижается, уменьшается число молекул адгезии на их поверхности, а IL-10 подавляет антигенпрезентирующие функции дендритных клеток. Это сочетается со снижением у пожилых лиц контактной гиперчувствительности и спадом защитных реакции на контаминацию HPV. Нарушение физиологической регенерации и возникновение участков гипертрофии и связано с тропностью HPV к камбиальным эпителиоцитам, изменением антигенпрезентации CD68, миграцию их в подлежащую эпителию соединительную ткань на фоне снижения их количества, а затем их полного отсутствия в эпителии. Все это сговорит о нарушении антигенпредставления в покровных тканях и последующем снижении контроля за физиологической и репаративной регенерацией, а также начале в эпителии адаптивной гипертрофии с целью сохранения барьерных качеств. Большая скорость пролиферативных процессов появляется на фоне снижения дифференцировки и специализации кератиноцитов, хронической инфильтрации соединительной ткани лейкоцитами и нарушения в системе взаимодействий эффекторных иммунцитов вследствие гибели кератиноцитов, а также апоптоза в эпителиальных пластах дифферона кератиноцитов.

Анализ данных последствий повреждения слизистых оболочек и морфологических проявлений микробной контаминации в течении длительного времени в покровном эпителии позволил установить, что продолжительная альтерация эпителия приводит к истощению собственного камбиального слоя, а его пролиферативная активность увеличивается для сохранения барьерных свойств под контролем эффекторных иммунцитов. Хроническое воспаление вызывает истощение регенераторного потенциала эпителия, что вначале компенсируется ростом количества макрофагов [154]. Возрастает количество антигенпрезентирующих эффекторов необходимых для уничтожения апоптозирующих и повреждённых клеток, которые перемещаются из эпителиальных пластов в соединительную ткань.

Таким образом, несмотря на огромное количество публикаций по вопросам оптимизации дентальной имплантации недостаточно изучены вопросы о роли иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта в динамике подготовки и проведения дентальной имплантации у пациентов различных возрастных групп на фоне сопутствующей патологии. Иммуногистохимические стратегии в изучении слизистой оболочки рта при эктодермальной дисплазии, синдроме Горлина-Гольца, остеопорозе, множественной миеломе, эндокринной патологии, посттравматических дефектах и деформациях челюстей остались за пределами внимания исследователей. Это влечет за собой дефицит информации для прогнозирования исходов и профилактики осложнений дентальной имплантации и диктует разработку научных исследований именно в этом направлении.

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Клинические исследования

Исследования проведены в период с 1991 по 2018 год. Обследованы 332 человека (210 мужчин и 122 женщины) в возрасте от 20 до 85 лет, имеющие дефекты зубных рядов с атрофией или без, утративших зубы в результате травм, осложненного кариеса, заболеваний тканей пародонта, с наличием зубов, подлежащих удалению по причине осложненного кариеса, заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий. У 281 пациента (176 мужчин и 105 женщин) исследовали слизистую оболочку рта, у 51 пациента (34 мужчины и 17 женщин) исследовали слизистую оболочку верхнечелюстного синуса.

Все пациенты, участвующие в исследовании слизистой оболочки рта, были разделены на возрастные группы согласно периодизации Г. Крайга: ранняя взрослость – 20–39 лет, средняя взрослость – 40–59 лет, поздняя взрослость – 60 лет и более (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов, участвующих в исследовании слизистой оболочки рта, по возрасту

Возрастная группа (лет)	Количество наблюдений, абс.		
	Контрольная группа	Первая группа исследования	Вторая группа исследования
1 группа (20–39)	21	32	25
2 группа (40–59)	8	46	48
3 группа (60 и более)	7	27	67
Всего	36	105	140

Распределение по группам исследования осуществлено в зависимости от сопутствующей патологии или ее отсутствия. В первую группу исследования включены пациенты без сопутствующей патологии, с различными видами дефектов

зубных рядов, которым была проведена дентальная имплантация с целью дальнейшего протезирования. Вторую группу исследования составили пациенты с различными видами дефектов зубных рядов на фоне сопутствующей патологии, обратившиеся с целью дентальной имплантации. В этой группе выделены подгруппы: СД2 – пациенты с сахарным диабетом второго типа; О1 – онкологические больные с локализацией злокачественной опухоли вне челюстно-лицевой области; ОП – больные с остеопорозом; ММ – больные с множественной миеломой; СГГ – больные с синдромом Горлина—Гольца, для которых характерны множественные кератокисты челюстей; ЭДД – пациенты, страдающие ангидротической эктодермальной дисплазией, с характерным симптомом – первичным частичным отсутствием зубов. Отдельно выделена подгруппа пациентов с посттравматическими дефектами челюстей (ПТД). Контрольная группа – пациенты с переломами и вывихами зубов в условиях интактных зубных рядов, соматически здоровые, со сроком обращения не более одного часа после получения травмы.

В первой и второй группе исследования были выделены подгруппы пациентов, которым были проведены костно-реконструктивные вмешательства на этапе хирургической санации полости рта и те, кому таковых не проводили (Таблица 2). Костно-реконструктивные вмешательства на этапе хирургической санации полости рта проводили в объеме аугментации в пределах лунок удаленных зубов и их корней в области запланированной имплантации, а так же в объеме открытого и закрытого синус-лифтинга в условиях сохранности высоты альвеолярного гребня 4-5 мм в соответствии с рекомендациями (Кулаков А.А., 2008; 2017; Kulakov A.A., Braïlovskaja T.V., Stepanova I.I., Kasparov A.S., Shcherchkov S.V., Osman B.M., 2013; 2014; 2015; 2017). Во всех случаях была использована смесь измельченного ауто- и ксенотрансплантата. Для получения аутоотрансплантата использовали донорские участки кости в подбородочном отделе и области ветви нижней челюсти. Эти кости имеют внутримембранное происхождение и поэтому трансплантаты подвергаются резорбции меньше, чем имеющие энхондральные источники развития. Эта особенность репаративной

регенерации объясняется быстрой реваскуляризацией и медленной резорбцией костей внутримембранного происхождения.

Таблица 2 - Распределение пациентов, участвующих в исследовании слизистой оболочки рта, по группам и характеру сопутствующей патологии

Группа/ подгруппа		Воз- растная группа	Пациенты без предварительного костно- реконструктивного вмешательства		Пациенты с предварительным костно- реконструктивным вмешательством		Всего									
Первая группа исследования		1	51		17		15		32							
		2								54		22		46		
		3													10	
Вторая группа исследования	ПТД	1	9		3		-		6							
		2								23		3		3		6
		3														
	СД2	1	23		4		3		7							
		2								8		14		22		33
		3														
	О1	1	11		3		3		6							
		2								5		3		3		8
		3														
	ОП	1	6		0		7		10							
		2								3		17		3		3
		3														
	ММ	1	3		-		-		3							
		2								-		-		-		-
		3														
	СГГ	1	-		-		3		3							
		2								-		-		-		-
		3														
ЭДД	1	-		-		3		3								
	2								-		-		-		-	
	3															36
Контрольная группа	1	103		27		30		78								
	2								44		50		102			
	3														32	
ИТОГО	1	103		27		30		78								
	2								44		50		102			
	3														32	

Возрастные группы по Г. Крайгу: 1 - ранняя зрелость – 20–39 лет, 2 - средняя зрелость – 40–59 лет, 3 - поздняя зрелость – 60 лет и более.

Дентальную имплантацию во всех случаях проводили отсрочено, по истечению 3 месяцев после хирургической санации в области запланированной установки имплантатов как у пациентов, которым были проведены костно-реконструктивные вмешательства, так и без таковых.

Во всех случаях немедленной нагрузки на имплантат протезной конструкцией не проводили, формирование десны устанавливали через 3 месяца после проведения имплантации и 6 месяцев после хирургической санации полости рта. Этим срокам придерживались с целью стандартизации сроков морфологического, цитологического и ИГХ исследования, без нарушения сроков остеоинтеграции.

Использовались различные виды имплантатов, имеющих регистрацию в Российской Федерации (Astra Tech, Nobel Bio Care, Conmet, Vego Semados, OnewayBiomed, Alfa Bio), с соблюдением хирургического протокола, рекомендованного производителем.

Отдельно были выделены пациенты с хроническими верхнечелюстными синуситами (ВЧС), так как объектом исследования являлась слизистая оболочка верхнечелюстного синуса. Обследован 51 человек (34 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 20 до 85 лет, с полным или частичным отсутствием зубов, с атрофией или без. Потеря зубов произошла в результате травм, осложненного кариеса, заболеваний тканей пародонта, с наличием зубов подлежащих удалению по причине осложненного кариеса, заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий.

Пациентов верхнечелюстными синуситами распределили с учётом возрастных групп согласно периодизации Г. Крайга и давности заболевания (таблица 3).

Контрольную группу составили 9 пациентов с перфорацией верхнечелюстного синуса в условиях отсутствия периапикальных очагов воспаления, соматически здоровые, со сроком обращения не более одного часа после перфорации, по 3 человека на каждую возрастную группу.

Таблица 3 - Распределение пациентов с учётом возрастной периодизации и сроков давности одонтогенного верхнечелюстного синусита

Возрастная группа	Всего пациентов	Контроль	Продолжительность заболевания		
			1-1,5 мес.	3-6 мес.	1 год и более
От 20 до 39 лет	20	3	7	7	3
От 40 до 59 лет	18	3	8	4	3
60 лет и старше	13	3	3	4	3
Итого	51	9	18	15	9

Пациентов отбирали с учетом противопоказаний к проведению имплантации (Кулаков А.А., Лосев Ф.Ф., Гветадзе Р.Ш. 2006).

Критерии исключения пациентов к дентальной имплантации:

- расстройства психики;
- эндокринные заболевания в стадии декомпенсации (некомпенсированный сахарный диабет);
- онкологические заболевания IV стадии;
- системные заболевания в стадии декомпенсации;
- некомпенсированная артериальная гипертоническая болезнь;
- хронические заболевания слизистой оболочки рта;
- беременность и лактация;
- острые воспалительные заболевания и острые вирусные инфекции.

Пациентам всех групп проведена комплексная диагностика. При наличии сопутствующих соматических заболеваний привлекали специалистов соответствующего заболевания профиля с получением заключения о толерантности к хирургическому лечению. Клинические оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, органов детоксикации. Лабораторное обследование включало: общий и биохимический анализы крови с определением глюкозы, билирубина, фибриногена, АлАТ, АсАТ, общего белка, альбумина, мочевины, САСС, маркеров гепатита А, В и С, сифилиса, ВИЧ, общий анализ мочи.

Обследование органов и тканей челюстно-лицевой области включало:

- опрос;
- внешний осмотр лица, определение размеров отделов лица;

- пальпацию различных отделов лицевого черепа;
- оценку состояния имеющихся зубов и зубных рядов (состояние пародонта, подвижность имеющихся зубов, вид прикуса, тип жевания);
- визуальный и при необходимости инструментальный контроль гигиены;
- определение конфигурации альвеолярных отростков челюстей путем пальпации;
- оценку межальвеолярного расстояния в области отсутствующих зубов;
- определение расстояния между зубами и альвеолярным отростком челюсти антагониста, достаточности его для установки протезной конструкции;
- изготовление диагностических моделей, определение центральной окклюзии, фиксацию диагностических моделей в окклюдатор в положении центральной окклюзии, исследование межальвеолярных взаимоотношений, размеров альвеолярных отделов челюстей, межальвеолярного расстояния, вида прикуса;

Методы лучевой диагностики:

- внутривисочная контактная рентгенография проведена 211 пациентам;
- панорамная томография, проведена 87 пациентам. На аппарате OP200 D фирмы Instrumentarium Dental, Финляндия – для панорамной рентгенографии зубного ряда, височно-нижнечелюстных суставов, верхнечелюстных синусов. Со специальными программами: ортогональной, ОртоЗон и широкоарочной проекциями. Возможность подключения цефалостата.
- Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), проведена 156 пациентам, на аппарате NewTom VGi evo (Италия), позволяющий проводить конусно-лучевые исследования, имеющий технологию SHARP 2D, для создания набор изображений в 2D, оснащен режимом Eco сканирования, что позволяет радикально снизить дозу лучевой нагрузки, используя оптимальное сочетание данного режима с технологией SafeBeam™. И компьютерном томографе «GALILEOS» фирмы «Sirona» с возможностью 3D – реконструкции со специальным программным обеспечением Galaxis.tomograf galileos. Обработку полученных на КЛКТ сканов с помощью программ, которые позволяют

получать мультипланарные реконструкции, измерять линейные параметры частей лицевого черепа и плотности тканей в единицах Хаунсфилда (1975).

Для рентгенологического обследования было применено лицензионное компьютерное оборудоване различных производителей и программного обеспечения для обработки данных лучевго обследования («iCATVision», «Ez-vision», «NNT», «Xelis»). Программное обеспечение так же позволяло определить тип костной ткани челюстей; выявлять очаги деструкции в челюстях; выделять кости черепа и ткани, отличающиеся по плотности; создавать трехмерные модели черепа и его фрагментов; проводить виртуальную инсталляцию дентальных имплантатов; а также обеспечивать переноску данных в цифровом формате с широким диапазоном возможностей выполнения постпроцессорной обработки изображений для создания мультипланарных реконструкций.

Инцизионную биопсию СОР проводили при хирургических вмешательствах, связанных с этапами дентальной имплантации и подготовкой к ней, а также в случаях, когда произошло отторжение имплантата (4 случая за период с 2011 по 2017 гг.). При этом иссекали фрагменты слизистой оболочки десны объемом не менее 0,5-1 мм³. Всего изучено 1426 биопсий.

Этапы исследования (сроки проведения биопсии) были совмещены с хирургическими вмешательствами:

- на первом этапе биопсию проводили при хирургической санации полости рта – удалении зубов и их корней в области запланированной имплантации, на этом же этапе проводили костно-реконструктивные вмешательства;
- на втором этапе биопсию проводили при установке дентального имплантата, что соответствовало истечению трехмесячного срока после первого этапа;
- на третьем этапе биопсию проводили при установке формирователя десны, что соответствовало трехмесячному сроку после имплантации и шестимесячному сроку с момента хирургической санации полости рта и первой биопсии.

Биопсию слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (СОВЧС) проводили при эндоскопическом обследовании. Всем пациентам с верхнечелюстным синуситом в план комплексного лечения была включена

эндоскопическая инфундибулотомия (Лопатин А.С., Капитанов Д.Н., Полев Г.А. 2016) по имеющимся показаниям. Биопсию слизистой оболочки верхнечелюстного синуса проводили под контролем эндоскопической оптики HOPKINS II 70° биопсийными и захватывающими щипцами по Heuwieser (Karl Storz) через вновь сформированное соустье после инфундибулотомии. Открытый синус-лифтинг этим пациентам проводили по купированию воспалительных явлений в синусе, подтвержденным клиническими и лучевыми методами обследования, через 1 месяц с момента проведения инфундибулотомии. Высота альвеолярного отростка от его вершины до дна верхнечелюстного синуса при этом составляла 4-6 мм, что позволяло стандартизировать сроки биопсии на этапах лечения. Этапы исследования (сроки проведения биопсии) были совмещены с хирургическими вмешательствами:

- на первом этапе биопсию проводили в начале лечения, при проведении инфундибулотомии и хирургической санации полости рта – удалении зубов и их корней в области запланированной имплантации;
- на втором этапе биопсию проводили по купированию воспалительных явлений в синусе, подтвержденными клиническими и лучевыми методами обследования, во время открытого синус-лифтинга, через 1 месяц с момента проведения инфундибулотомии;
- на третьем этапе биопсию проводили после открытого синус-лифтинга, через 3 месяца с момента проведения инфундибулотомии;
- на четвертом этапе биопсию проводили при установке дентального имплантата, через 6 месяцев после проведения инфундибулотомии;
- на пятом этапе биопсию проводили на момент установки формирователя десны, что соответствовало трехмесячному сроку с момента имплантации и шестимесячному сроку с момента открытого синус-лифтинга.

Биопсию слизистой оболочки рта и верхнечелюстного синуса проводили после получения информированного добровольного согласия на оперативное (инвазивное) вмешательство (Приложение 1).

Приложение 1 - пример информированного добровольного согласия на оперативное (инвазивное) вмешательство - биопсию слизистой оболочки рта/слизистой оболочки верхнечелюстного синуса

Приложение № 3/2
к приказу МЦ ДВФУ от 04.10.2013 № 50-05-24

**ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ
НА ОПЕРАТИВНОЕ (инвазивное) ВМЕШАТЕЛЬСТВО,
В Т.Ч. ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ**

Я _____
(фамилия, имя, отчество пациента (законного представителя) - полностью)
_____ года рождения, проживающий(ая) по адресу:

Этот раздел бланка заполняется только на лиц, не достигших возраста 15 лет, или недееспособных граждан:

Я являюсь законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун, попечитель) ребенка или лица, признанного недееспособным

Ф.И.О. ребенка или недееспособного гражданина - полностью, год рождения, адрес

находясь на лечении (обследовании) в Медицинском центре ДВФУ, Приморский край, г. Владивосток, нп. Русский остров, п. Аякс, 10, в центре _____

(указать название центра и профиль койки)

добровольно даю свое согласие на проведение мне (представляемому) оперативного (инвазивного) вмешательства: **биопсия слизистой оболочки рта/слизистой оболочки верхнечелюстного синуса.**

(название медицинского вмешательства, подчеркнуть)

и прошу персонал медицинской организации о ее проведении.

Подтверждаю, что я ознакомлен (ознакомлена) с характером предстоящей мне (представляемому) оперативного (инвазивного) вмешательства. Мне разъяснены, и я понимаю особенности и ход предстоящего оперативного (инвазивного) лечения (обследования).

— Мне разъяснено и я осознаю, что во время операции (манипуляции) могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае я согласен (согласна) на то, что ход операции (манипуляции) может быть изменен врачами по их усмотрению.

— Я предупрежден (предупреждена) о факторах риска и понимаю, что проведение операции (манипуляции) сопряжено с риском потери крови, возможностью инфекционных осложнений, нарушений со стороны сердечно-сосудистой и других систем жизнедеятельности организма, непреднамеренного причинения вреда здоровью и иного неблагоприятного исхода.

— Я предупрежден (предупреждена), что в ряде случаев могут потребоваться повторные операции (манипуляции), в т.ч. в связи с возможными послеоперационными осложнениями или с особенностями течения заболевания, и даю свое согласие на это.

— Я уведомлен (уведомлена) о необходимости поставить в известность врача обо всех проблемах связанных со здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною (представляемым) и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, в т.ч. носительстве ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах, туберкулезе, инфекциях, передаваемых половым путем, об экологических и производственных факторах физической, химической или биологической природы, воздействующих на меня (представляемого) во время жизнедеятельности, принимаемых лекарственных средствах, проводившихся ранее переливаниях крови и ее компонентов. Я уведомлен (уведомлена) о необходимости сообщить сведения о наследственности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств.

— Я знаю, что во время операции возможна потеря крови и _____ даю согласие на переливание донорской или ауто (собственной) крови и ее компонентов.

— Я _____ согласен (согласна) на запись хода операции (манипуляции) на информационные носители и демонстрацию лицам с медицинским образованием исключительно в медицинских, научных или обучающих целях с учетом сохранения врачебной тайны.

— Мне была предоставлена возможность задать вопросы о степени риска и пользе оперативного (инвазивного) вмешательства, в т.ч. переливаний донорской или ауто (собственной) крови и/или ее компонентов и врач дал понятные мне исчерпывающие ответы.

— Я ознакомлен (ознакомлена) и согласен (согласна) со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты и добровольно даю свое согласие на

«__» _____ 20__ года. ФИО _____ Подпись пациента/ _____
законного представителя _____ X _____

Расписался в моем присутствии:

Врач _____ (подпись) X _____
(Должность, И.О.Ф.) _____

ПРИМЕЧАНИЕ:

Согласие на медицинское вмешательство в отношении лиц, не достигших возраста 15 лет, и граждан, признанных в установленном законом порядке недееспособными, дают их законные представители (родители, усыновители, опекуны или попечители) с указанием Ф.И.О., паспортных данных, родственных отношений после сообщения им сведений о результатах обследования, наличии заболевания, его диагнозе и прогнозе, методах лечения, связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, их последствиях и результатах проведенного лечения.

При отсутствии законных представителей решение о медицинском вмешательстве принимает консилиум, а при невозможности собрать консилиум — непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением руководителя МЦ, а в выходные, праздничные дни, вечернее и ночное время — ответственного дежурного врача и законных представителей.

В случаях, когда состояние гражданина не позволяет ему выразить свою волю, а медицинское вмешательство неотложно, вопрос о его проведении в интересах гражданина решает консилиум, а при невозможности собрать консилиум — непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением руководителя МЦ, а в выходные, праздничные дни, вечернее и ночное время — ответственного дежурного врача.

Дополнительная информация: _____

«__» _____ 20__ года. ФИО _____ Подпись пациента/ _____
законного представителя _____ _____

Расписался в моем присутствии:

Врач _____ (подпись) _____
(Должность, И.О. Фамилия) _____

Консилиум врачей в составе:

Должность, Ф.И.О. и подпись _____

Должность, Ф.И.О. и подпись _____

Должность, Ф.И.О. и подпись _____

«__» _____ 20__ года

2.2 Морфологические методы исследования

Распределение материала по методам исследования отражено в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика исследованного материала слизистой оболочки рта

Наименование метода и красителей	Количество материала	Исследуемые структуры
Фазово-контрастная микроскопия мазков	747	Прикрепленная десна, зубо-десневая борозда или зубо-десневой карман, отпечатки с внутренней и наружной стороны (материал забирали при хирургической санации полости рта, при установке имплантатов, формирователей десны)
Гематоксилин-эозин	136	Биоптаты СОР в зоне имплантации (материал забирали при хирургической санации полости рта, при установке имплантатов, формирователей десны)
Толуидиновый синий	142	
Метаноловый раствор Victoria blue (B-CL).	151	
Иммунная гистохимия на определение локализации клеток с маркерами CD4/CD8, CD5, CD10, CD34, CD68, CD117 с kit, CD163, CD204, Ki67, Tunel, p53, p63.	1098	

Иммуногистохимическое фенотипирование с помощью кластеров дифференцировки (Cluster of Differentiation - CD) - CD4/CD8, CD5, CD10, CD34, CD68, CD117 с kit, CD163, CD204 являлось ведущим методом морфологического исследования. По митотическому индексу посредством маркера Ki-67 (количество митозов на 100 клеток) определяли интенсивность пролиферации в эпителиальной пластинке. Tunel методом для световой микроскопии изучен апоптоз, а для изучения апоптических процессов в процессе остеоинтеграции имплантатов получена характеристика локализации p53. Также исследован

маркер ранней клеточной дифференцировки рб3, связанный с проапоптотическими факторами. Маркеры ДАКО использовали по оригинальным протоколам иммуногистохимических исследований с целью определения фенотипов иммунокомпетентных клеток. Посредством программного обеспечения микроскопа Olympus BX51 и цифровой камеры CD25 Olympus получены все статистические данные и иллюстративный материал. Так же применяли традиционные методики окраски: гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Victoria blue, по Браше и толуидиновым синим. Для определения активности ядрышкового организатора рибосом была применена импрегнация серебром. Параллельно проводили цитологический анализ мазков-отпечатков с поверхности СОР с помощью фазовоконтрастной микроскопии.

2.2.1 Классический метод окрашивания гематоксилином и эозином

Биопсионный материал для фиксации помещали в 10 % нейтральный формалин на 2-3 недели. Размер биоптата определял экспозицию при фиксации. Материал погружали на 2 часа в сменяющиеся порции дистиллированной воды после промывки в проточной воде в течение 2-х суток.

Для приготовления срезов материал замораживали в криостате или заливали в парафин. Заливка в парафин проводилась по классической методике. Время каждого этапа заливки зависело от размеров биоптата. Срезы готовили с помощью микротомы толщиной не более 5-10 мкм из замороженного или залитого в парафин материала, после чего помещали на обработанные яичным белком или L-лизином предметные стекла. Парафиновые срезы депарафинировали в сменяющихся порциях ксилола, а замороженные срезы сразу окрашивали. Наносили гематоксилин на 10-15 минут, быстро промывали дистиллированной водой, затем наносили раствор эозина на 1 минуту. Очень быстро ополаскивали дистиллированной водой, проводили через 96 градусный этиловый спирт, после чего просветляли в ксилоле в течение 3-5 минут, заключали в бальзам под покрывное стекло.

2.2.2 Окрашивание толуидиновым синим

Выявление тучных клеток растворами основных анилиновых красителей, основывается на их взаимодействии с гепарином, который находится в гранулах тучных клеток. При этом происходит метахроматическое окрашивание гранул.

1. Парафин удаляли из срезов в ксилоле и далее осуществляли проводку через спирты нисходящей крепости до 80% этанола (вариант обработки: орто-ксилол – 2 порции по 3-5 минут, 96% этанол – 3 мин, 90% этанол – 3 мин, 80% этанол - 3 мин).
2. Окрашивание срезов на ровной горизонтальной поверхности в растворе модифицированного толуидинового синего 10-25 мин.
3. Краситель смывали со срезов дистиллированной водой.
4. Промывание в 96% этиловом спирте, перемещение на 1-4 мин в новую порцию 96% этанола.
5. Промывание и просветление препаратов в абсолютном этаноле или 99% изопропанолем.
6. Препараты просветляли в двух порциях орто-ксилола. Время экспозиции срезов в каждой порции 1-3 мин.
7. Закрывали препарат в полистирол или другую синтетическую среду.

Ядра клеток в результате окраски приобретали синий цвет, базофильные структуры цитоплазмы клеток приобретали синий и голубой цвета (ортохроматическая окраска), гранулы тучных клеток – фиолетовый (метахроматическая окраска), коллагенные волокна, эритроциты оставались неокрашенными.

2.2.3 Окрашивание с помощью красителя Victoria Blue (виктория голубой - основной трифенилметановый краситель)

Метод использовали как не уступающий по достоверности иммуногистохимическому методу выявления эластических волокон.

1. Из заключенного после фиксации в 10% парафине материала изготавливали срезы 3-5 мкм толщиной.
2. После депарафинирования в ортоксилоле, проводили по спиртам возрастающей концентрации до абсолютного и промывали водой.
3. Затем обезвоживали 96% спиртом, просветляли в ксилоле и заключали в бальзам под покровные стёкла.

Эластические волокна идентифицировались по окраске в ярко-розовый цвет.

2.3 Иммунная гистохимия

2.3.1 Идентификация иммунокомпетентных клеток

Иммунологические реакции антигенов и антител послужили основой для проведения иммуногистохимических реакций. Были применены современные высокочувствительные иммуногистохимические методы EPOS и En Vision. Были выявлены различные фенотипы клеток моноцитарного пула по дифферону СКК, а также тучные клетки в СОР человека с помощью иммунной гистохимии.

Для иллюстрации и последующего сравнительного анализа динамики количества в разные периоды онтогенеза человека, для доказательства участия иммуноцитов в механизмах перестройки и физиологической и репаративной регенерации структур СОР выявляли CD4/CD8, CD5, CD10, CD34, CD68, CD117 с kit, CD163, CD204. Пролиферативную активность в эпителиальной пластинке определяли по митотическому индексу посредством маркера Ki-67: количество митозов на 100 клеток. Апоптоз изучен TUNEL методом для световой микроскопии. Для изучения апоптических процессов при остеоинтеграции дентальных имплантатов получена характеристика локализации p53. Кроме того исследован маркер ранней клеточной дифференцировки p63, ассоциированный с проапоптическими факторами. Несмотря на различную локализацию антигенов в клеточных структурах: лизосомы, мембраны, ядра, комплекс Гольджи идентификацию иммунокомпетентных клеток проводили по одинаковой схеме.

Для определения фенотипа иммунокомпетентных клеток методом иммунной гистохимии биоптаты в течение 24 часов фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере рН 6,8-7,2. После чего промывали в проточной воде в течение 2-х часов и обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации по 1 часу в каждой порции спирта. В этиловом спирте 96° препараты экспонировали в течение 1, 2-х, 1 часа и 4-х часов, после чего перемещали в абсолютный спирт 5 раз по 30 минут и оставляли в последней порции на ночь. Затем материал погружали в смесь ксилола и абсолютного спирта в соотношении 1:1 на 30 минут, а затем проводили в 3 порциях ксилола в термостате при 37° по 30 минут в каждой. Далее использовали смесь ксилол/парафин (1:1) при 56° по 20 минут в 2-х порциях. Затем в 2-х порциях парафина при 56° в течение 1 часа в обеих порциях. Производили заливку. В течение суток в термостате при температуре 37° выдерживали парафиновые блоки, после чего приготавливали срезы. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафинирование и обезвоживание) проводили в лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигаты (Япония) на автоматизированной аппаратуре, дающей высокую чувствительность к маркировке, En Vision -системе.

Макрофаги по маркеру CD68 (высокогликозилированный трансмембранный гликопротеин, который локализуется в лизосомах) выявляли с помощью моноклональных антител (МКА) клон KP1, код № M 0814, лот 119.

Молекулярный клон CD68 показал, что LGP (семейство лизосомальных гликопротеинов) с плазматическими мембранными белками принимают участие в лизосомальных трафиках и эндоцитозе, включая лизосомальные ассоциации мембранных протеинов-1 и 2 (LAMP-1 и LAMP-2).

Для маркировки CD163 использовали клон 10 D6, класс иммуноглобулинов IgG1, при этом антитела были мечены пероксидазой хрена, а для визуализации связывания использовали диаминобензидин, поскольку связывание было коричневым. В стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором и создающим условия водяной бани в течение 1 часа проводили демаскировку антигенных детерминант. Часть препаратов была обработана в

течение получаса посредством микроволнового излучения, которое даёт лучший демаскировочный эффект. Для демаскировки антигенов использовали 10 ммоль/л цитратный буфер, pH 6,0 или DAKO TRS (Target retrieval solution, code № S 1700). Препараты промывали в дистиллированной воде. Антитела использовали в разведении 1:50 и 1:100. Окрашивание коричневого цвета соответствовало положительной реакции.

Фиксация и проводка материала

- фиксация в 10% забуференном формалине в течение 24 часов;
- промывка в проточной воде – 3 ч;
- этанол 96°-1 ч;
- этанол 96°-2 ч;
- этанол 96° – 1 ч;
- три смены этанола по 0,5 ч;
- абсолютный этанол - на ночь;
- смесь абсолютный этанол/ксилол-(1:1) – 30 мин;
- три смены ксилола при 37° – по 30 мин;
- смесь ксилол/парафин (1:1) при 56° - 30 мин;
- парафин-1 при 56° – 1 ч;
- парафин- 2 при 56° – 1 ч;
- заливка.

Депарафинирование и обезвоживание препаратов

- ксилол – 2 смены по 5 мин;
- этанол абсолютный – 2 смены по 5 мин;
- этанол 96° – две смены по 3 мин;
- этанол 70° – 3 мин;
- ополаскивание в дистиллированной воде;
- перемещение в фосфатно-солевой буфер (ТБС).

Маркировка иммуноцитов

Демаскировку антигенов и усиление иммуногистохимической маркировки антигенов проводили по протоколу HIAR с использованием микроволновой печи, то демаскировка антигенов проводили 2 раза по 5 минут; если проводили по протоколу HIAR с использованием водяной бани и TRS (Target retrieval solution фирмы Dako, код S 1700) в течение двух часов. Открывание антигенов, индуцированное HIAR, приводит к положительным результатам даже в том случае, если антиген после фиксации и заливки в парафин не выявляется, что может быть связано с энергозависимым разрушением межбелковых мостиков, образовавшимися в процессе фиксации в формалине.

- промывали в дистиллированной воде;
- помещали срезы в ТБС;
- помещали стёкла в перекись водорода на 15 минут;
- промывали в ТБС;
- добавляли блокирующий реагент на 5 минут во влажной камере;
- добавляли МКА (моноклональные антитела) на 45 минут;
- промывали в 3-х порциях ТБС;
- добавляли связывающие антитела – 30 минут;
- промывали в 3-х сменах ТБС;
- добавляли конъюгированный с пероксидазой стрептавидин- 30 минут;
- промывали в 3-х сменах ТБС;
- наносили ДАБ на срезы от 10 до 20 минут под визуальным контролем;
- промывали в дистиллированной воде;
- докрашивали гематоксилином ядра;
- заключали в бальзам.

Подсчёт клеток проводили в ста полях зрения в 60 срезах. Подсчитывали количество иммуноцитов в поле зрения и анализировали степень их окрашивания. Исключали фон и неспецифическое окрашивание, соблюдая условия окрашивания: температуру, время, рН. Срезы в течение 20 минут инкубировали с

неиммунной сывороткой с целью блокирования неспецифического окрашивания, а затем инкубировали с первичными антителами. Для контроля и исключения артефактов, часть препаратов дважды подвергали обработке только неиммунной сывороткой. Характеристика моноклональных антител приведена в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика моноклональных антител фирмы Dako (Denmark), использованных для выявления популяций и субпопуляций клеток

Антитела	Специфичность	локализация	Клон	Изотип	Значение
CD68	Anti-Human Monoclonal Mouse CD68 antigen EBM11, Y1/82A, Y2/131, Ki-M6 Гликозилирующий трансмембранный гликопротеин Выявляет интерстициальные дендритные клетки Лангерганса	Лизосомы, цитоплазматический маркер (белок)	KP1	IgG1, kappa	Антигенпрезентирующие клетки
CD163 (не эффективен для криостатных срезов)	M130 antigen, Vermac3, Ki-M8, SM4. Human CD antigen	Мембранный протеин (маркер)	10D6	IgG1,	Циркулирующие моноциты и макрофаги,
CD204	Mouse Monoclonal antibody	Modified LDL-acetylated LDL, oxidized LDL, полирибонуклеотиды poly G poly I, цитоплазматический маркер (белок)	SRA-E5	IgG1,	Тучные клетки

2.3.2 Иммуногистохимическая метка пролиферирующих клеток на ген Ki67

Монтировали на стекла парафиновые срезы толщиной 5 мкм, предварительно обработанные в течение 5 минут 0,01% раствором поли-л-лизина (Poly-l-Lizine solution 0/01%, Sigma USA) и высушенные при 56°C в течение часа в термостате. Срезы для восстановления антигенной структуры подвергали термической обработке в специальном растворе (Target Retrieval Solution, DAKO,

Denmark) на водяной бане при температуре 95-97°C в течение 30 минут после стандартной процедуры депарафинирования в толуолах и спиртах. После чего стекла охлаждали до комнатной температуры, промывали 5 минут 3% раствором перекиси водорода для подавления эндогенной пероксидазы, после чего промывали в 3-х сменах 0,02 М фосфатного буфера pH 7,5 по 5 минут в каждой. Затем наносили первичные антитела к белку Ki-67 (DAKO, Denmark), инкубировали в течение 30 минут во влажной камере в термостате при 37°C, промывали в 3-х сменах 0,02 М фосфатного буфера pH 7,5 по 5 минут в каждой. Наносили стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (Streptavidin Peroxidase Conjugated, DAKO, Denmark). Интенсивность окрашивания контролировали под микроскопом (инкубировали с ДАБом в течение 3-5 минут). После появления коричневого окрашивания ядер срезы промывали в дистиллированной воде 5 минут, докрашивали гематоксилином, заключали в бальзам. В результате обработки препаратов выявляются ядра пролиферирующих клеток, находящихся в S-периоде, когда наблюдается максимум синтеза белка гена Ki-67, коррелирующего с концентрацией ДНК.

Иммуноморфологическое исследование проводили в лабораториях патоморфологии и иммунной гистохимии университета г. Ниигата (Япония) и Международном медицинском научно-образовательном центре (IMERC, Ниигата, Япония). Изучение гистологических срезов и мазков-отпечатков осуществляли с помощью микроскопа Olympus BX52 с оригинальным программным обеспечением для морфометрии. Иллюстративный материал получен с помощью цифровой фотокамеры с фирменным программным обеспечением DPx25.

2.4 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных, проверка статистической значимости различий между группами по параметрам распределения и сравнение групп выборок проведены с применением методов вариационной статистики, параметрических и непараметрических методов корреляционного анализа.

Вычислены средние значения и среднеквадратические отклонения, проведен статистический анализ соответствия распределения показателей иммунного гомеостаза и результатов цитологического исследования в исследуемых группах нормальному закону распределения путем статистического тестирования гипотезы о распределении с заданным уровнем значимости 0,05 по значению критерия Шапиро-Уилка по каждой из возрастных подгрупп. Проверка статистической значимости различий между группами для нормально распределенных данных по показателям локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта проводились как с использованием доверительных интервалов для разности средних, так и с помощью параметрического метода t-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости 0,05. Для анализа взаимосвязи нормально распределенных данных по показателям локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта двух групп выборок применялся метод корреляционного анализа Пирсона, для признаков, не являющихся нормально распределенными, при исследовании корреляции использовались непараметрические методы корреляции. Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики – критерии Стьюдента, Вилкоксона и др. с применением специальных пакетов программ, в том числе, пакет LYSYS II («Becton Dickinson Immunocytometry system») (Дудич Е.И. и др., 2000).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Мониторинг имплантации

3.1.1 Морфология слизистой оболочки рта в первой группе исследования на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта в сравнении с группой контроля

Как система организма слизистая оболочка рта, прежде всего, выполняет барьерную функцию, при этом она значительно отличается от слизистых оболочек иной локализации, как по морфологии, так и гистохимически. Физиологические процессы и наличие системных заболеваний организма, по мнению ряда авторов [26, 28, 35, 53,113], существенно влияют на состояние слизистой оболочки рта. Старение, не являясь болезнью, создает предпосылки для развития возрастной патологии.

Развитие диагностических методов, которые максимально смогли бы охарактеризовать состояние слизистой оболочки обусловлено современной точкой зрения на изменения, которые происходят в СОР с возрастом, при патологических процессах во внутренних органах.

Есть достаточные основания полагать [28, 29], что слизистая оболочка рта, являясь сложной многофункциональной системой, даже до периода появления патологических элементов может служить показателем общего состояния организма. Однако работы, посвященные этой проблеме, немногочисленны и касаются в основном ее изменений при различных заболеваниях [150].

В наших исследованиях установлены возрастные особенности состояния слизистой оболочки рта - как клинические, так и морфологические, на фоне дентальной имплантации.

Наличие дефектов зубного ряда в первой группе исследования, у пациентов без сопутствующей патологии сопровождается микроскопическими изменениями слизистой оболочки рта. Наблюдала повышенную кератинизацию, более

выраженный зернистый слой, присутствующий в норме только на жевательных поверхностях десны. Повышена пролиферативная активность кератиноцитов.

При цитологическом исследовании слизистой оболочки рта пациентов этой группы выявили эпителиоциты, без контаминации микроорганизмами. В эпителиальном пласте соотношение ядерных, безъядерных и клеток с разрушенной цитоплазмой соответствовало 1:4:0. Ядерно-цитоплазматическое отношение находилось в диапазоне от 0,11 до 0,43 и менялось в возрастном аспекте.

Фазовоконтрастная микроскопия мазков из слизистой рта дополнительно подтвердила наличие эпителиоцитов с преимущественным содержанием безъядерных клеток, частично в состоянии паракератоза, с пикнотизированными ядрами.

С помощью иммунной гистохимии выявили активность гена Ki67 и экспрессию p53, p63, CD4/CD8, CD34, CD68, CD163, CD204, а также апоптозирующие клетки, что позволило определить соотношение клеточных элементов в дифферонах эпителиальной пластинки в первой группе исследования в возрастном аспекте (Рисунок 1).

У больных старших возрастных групп появлялся гиперкератоз защитного характера, и в то же время были выявлены признаки атрофии рогового слоя в области жевательной поверхности десны и с вестибулярной поверхности преддверия рта.

Изменение гистоархитектоники слизистой оболочки при гиперкератозе у пациентов этих группах свидетельствовало о извращении процессов дифференцировки, а при появлении атрофии – процесса десквамации эпителия.

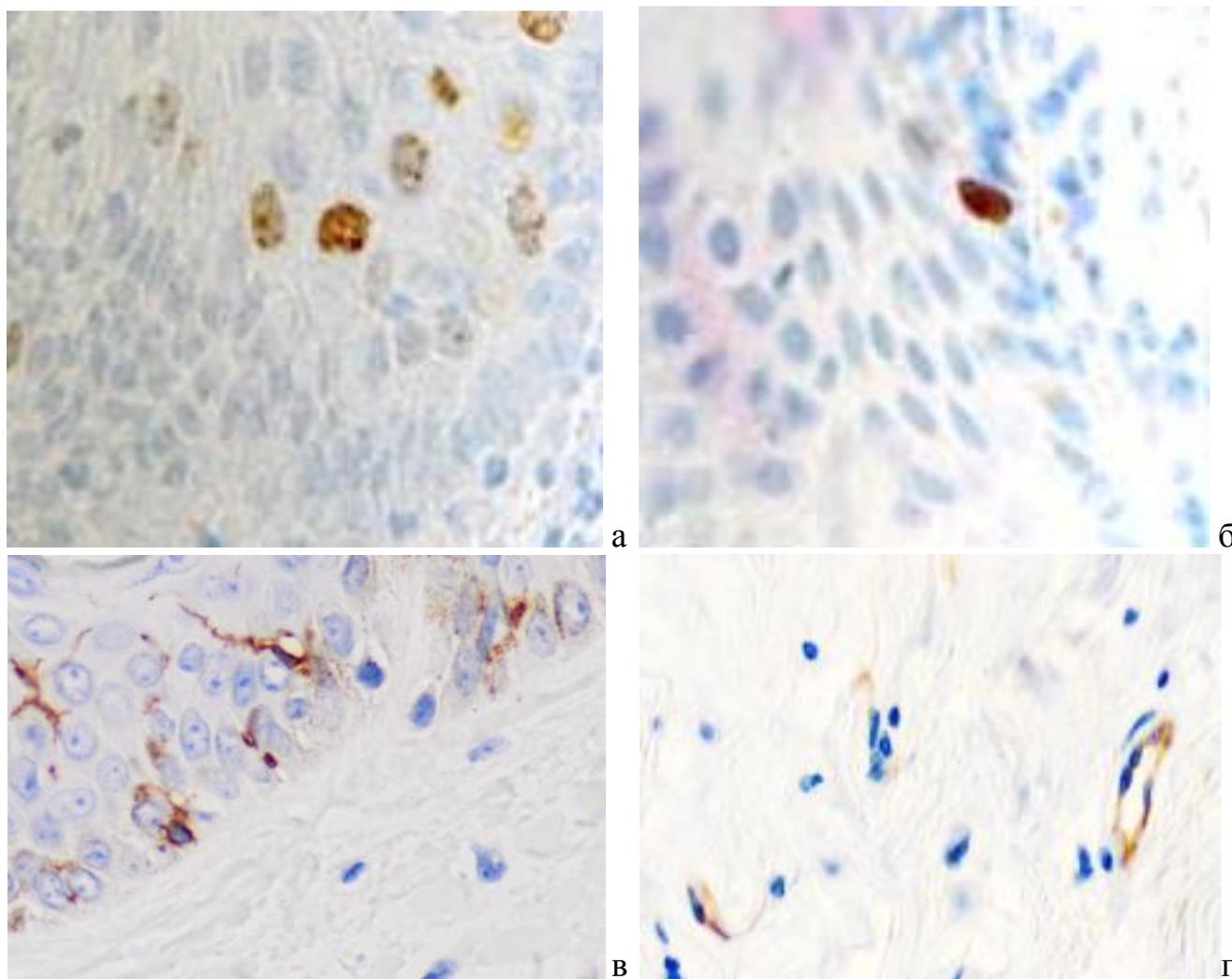


Рисунок 1 - Слизистая оболочка рта пациентов первой группы исследования: а, б - локализация Ki67; в - CD68, г - CD34. Иммуногистохимия. Микрофото, ув. X200

Безъядерные эпителиальные клетки, которые идентифицировали в первой возрастной группе, свидетельствуют о нормальном течении процесса дифференцировки, кератинизации и слущивания.

Во второй возрастной группе возрастает количество эпителиоцитов, которые находятся в состоянии паракератоза, тогда как регенераторный потенциал более выражен в первой возрастной группе. Происходит его снижение с возрастом, что подтверждается наличием единичных пролиферирующих клеток в базальном слое эпителия у пациентов второй возрастной группы (Рисунок 2).

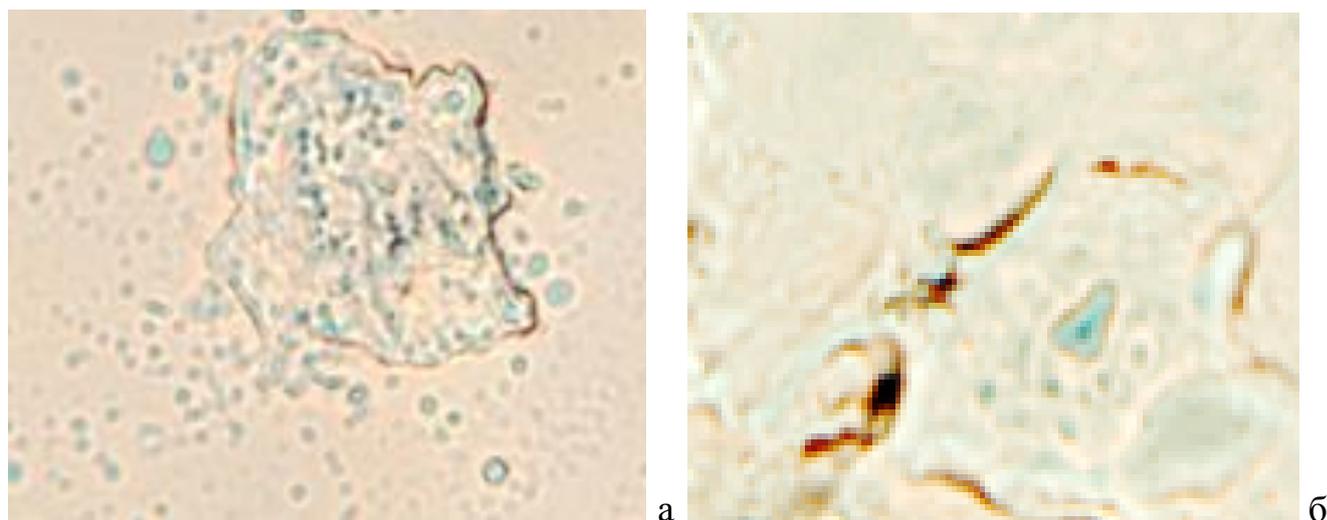


Рисунок 2 - Слизистая оболочка рта пациентов первой группы исследования: а - безъядерные эпителиоциты в первой возрастной группе; б - эпителиоциты у пациентов второй возрастной группы. Микрофото, ув. X400

Антигенпрезентирующие клетки идентифицированы в камбиальных слоях эпителия – базальном и шиповатом, это свидетельствует о выраженных барьерных свойствах эпителия. Локализация CD34 выявила присутствие кровеносных капилляров, их количество доходило до трёх в поле зрения. Вокруг сосудов инфильтрации лейкоцитов не определено.

Апoptозирующие клетки идентифицированы только в поверхностных слоях, тогда как проапоптотические факторы локализованы в шиповатом слое, это говорит о репрессии в геноме локусов, которые отвечают за пролиферацию (Рисунок 3). В базальном слое эпителия и прилежащих слоях собственной пластинки были идентифицированы макрофаги CD68. Соотношение иммуноцитов CD4 и CD8 (3:1) выявило, что локальный иммунный гомеостаз соответствует значениям здоровых лиц, принятым, по результатам большинства авторов как возрастная норма. Определение в шиповатом слое эпителия специфических Т-супрессоров, которые подавляют иммунный ответ, говорит о том, что регуляция клеточной пролиферации это одна из основных функций этих клеток.

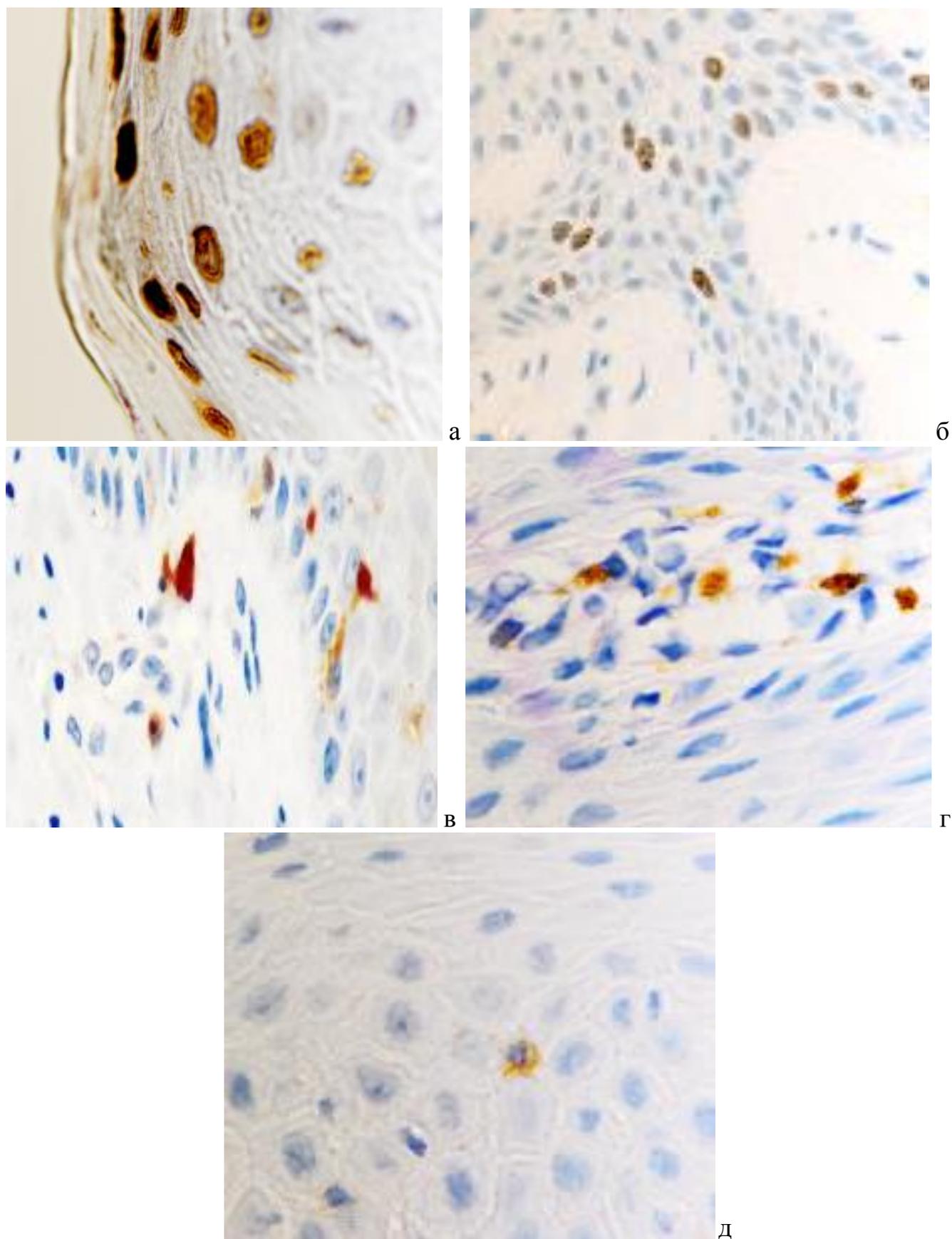


Рисунок 3 - Слизистая оболочка рта пациентов первой группы исследования: а - TUNEL-позитивные клетки, б - p53; в - CD163, г - CD4, д - CD8. Иммунная гистохимия. Микрофото, ув. X200

Данные полученные в результате морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки рта пациентов группы контроля привели к созданию модели, отражающей нормальный иммунный гомеостаз (Таблица 6, Рисунок 4).

Таблица 6 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов группы контроля в возрастном аспекте

Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)					ИМЯ (индекс митотических ядер)
	CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34	
20–39	1,60±0,05	1,52±0,06	1,10±0,043	1,43±0,02	1,02±0,04	5,51±0,07
40–59	1,40±0,07	1,45±0,06	1,50±0,04	1,30±0,09	1,30±0,04	4,79±0,02
60 и более	1,30±0,03	1,25±0,01	0,70±0,05	1,41±0,03	0,80±0,02	3,18±0,08

Различия данных в возрастных группах статистически значимы ($p < 0,01$)

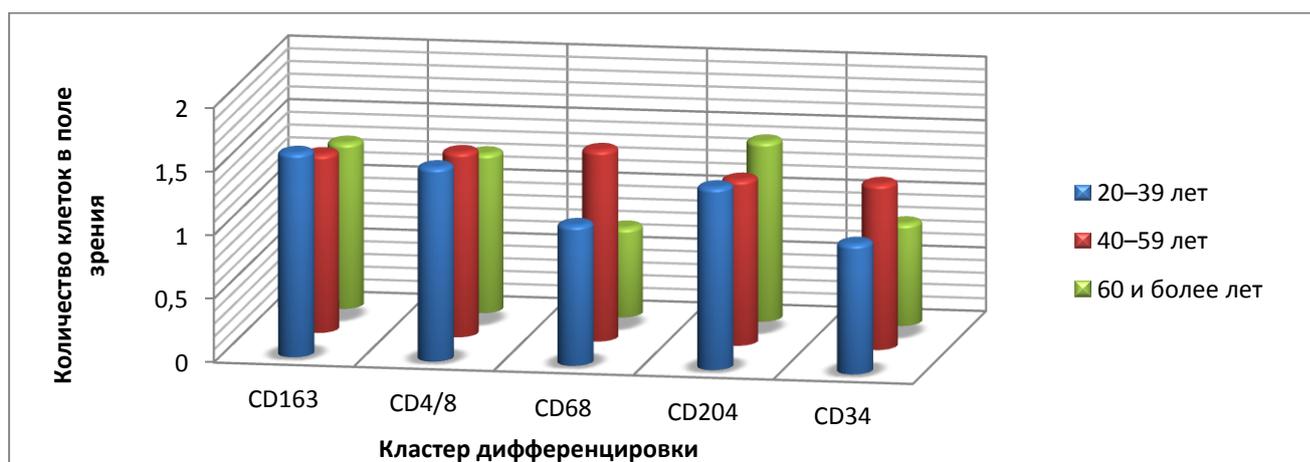


Рисунок 4 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов группы контроля в возрастном аспекте. Различия данных в возрастных группах являются статистически значимыми ($p < 0,01$)

Результаты морфологического исследования биопсийного материала слизистой оболочки рта пациентов первой группы исследования на первом этапе - при хирургической санации полости рта имеют отличия от таковых в группе контроля (Таблица 7, Рисунок 5).

Таблица 7 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов первой группы исследования на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта в возрастном аспекте

Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)					ИМЯ
	CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34	
20–39	2,60±0,05	1,63±0,06	1,20±0,04	1,69±0,02	1,75±0,05	6,29±0,07
40–59	1,60±0,09	1,33±0,05	1,80±0,05	1,65±0,04	1,66±0,08	5,31±0,04
60 и более	1,50±0,03	1,00±0,08	1,20±0,08	1,67±0,09	1,71±0,07	4,51±0,09

Различия данных в возрастных группах и по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$)

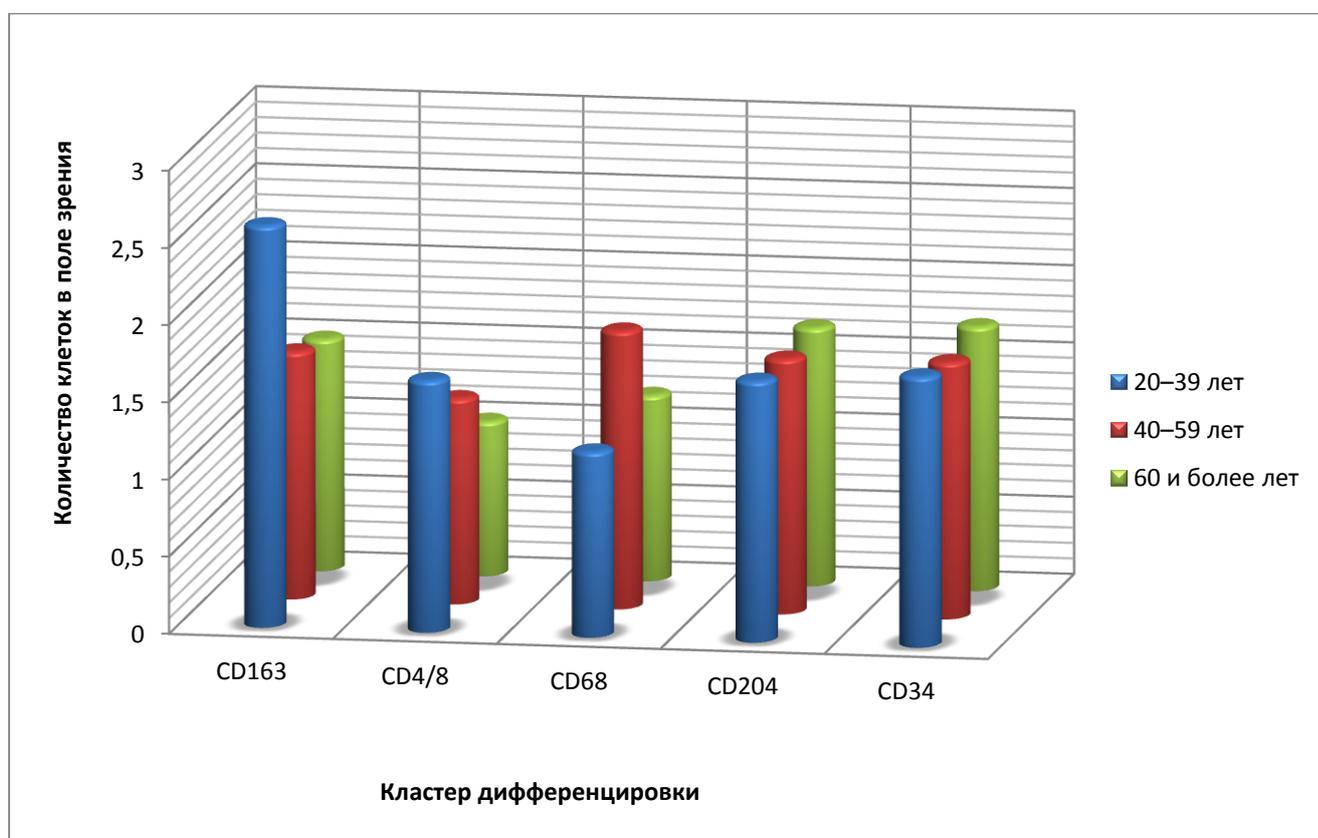


Рисунок 5 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов первой группы исследования на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта в возрастном аспекте. Различия данных в возрастных группах являются статистически значимыми ($p < 0,01$)

Имеются отличия регенераторного потенциала структур слизистой оболочки - Ki67 в зависимости от возраста (Рисунок 6).

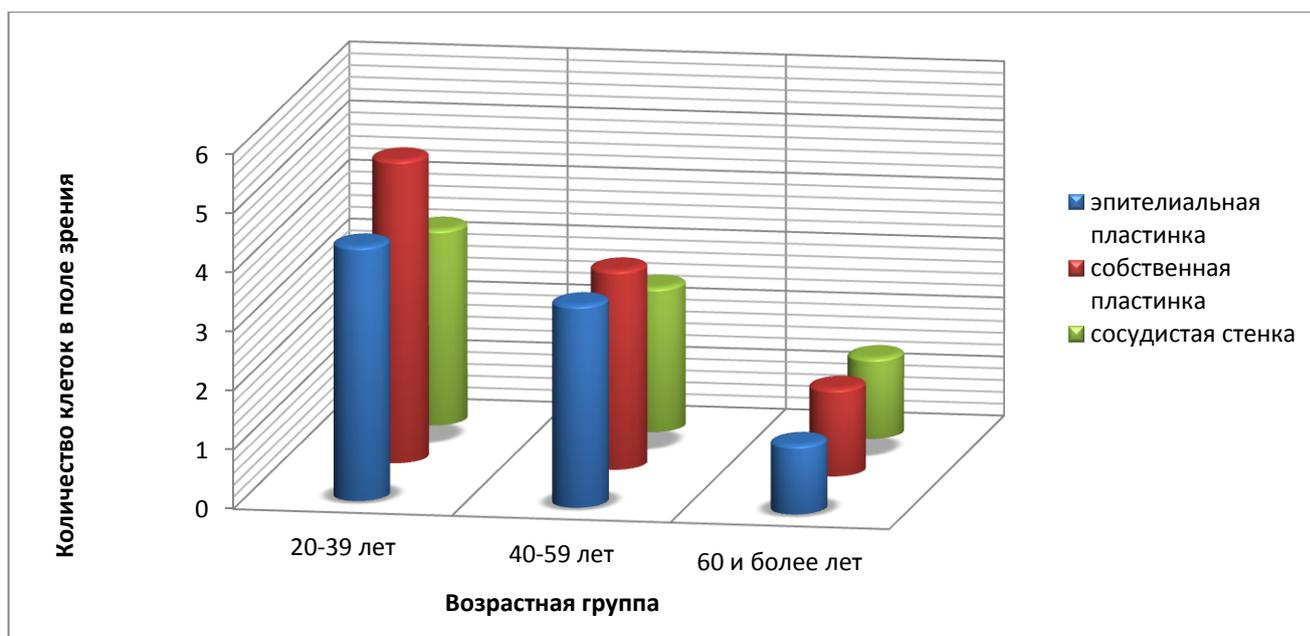


Рисунок 6 - Динамика регенераторного потенциала структур слизистой оболочки рта в возрастных группах. Различия данных в возрастных группах являются статистически значимыми ($p < 0,01$)

У пациентов без сопутствующей патологии эпителиальный пласт достаточно выражен (24–27 слоев клеток), базальная поверхность эпителия волнистая, что отражено в большом количестве публикаций (9, 158, 167, 172). Собственная пластинка СОР представляет собой плотно скомпонованные коллагеновые волокна, в ней имеются небольшое количество капилляров, а так же макрофагами и Т-лимфоцитами расположенные диффузно. В базальных и поверхностных пластах эпителия межклеточные щели не идентифицируются, имеются плотные контакты между клетками. Микроциркуляторное русло состоит из небольшого количества капилляров, выстланных плоским эндотелием, с отсутствующей перикапиллярной лейкоцитарной инфильтрацией.

3.1.2 Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования у пациентов с посттравматическими дефектами челюстей на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта

В этой группе пациентов показатели иммунного гомеостаза СОР статистически достоверно отличались от данных пациентов первой группы

исследования. Поскольку эффекторные иммунциты клеточного иммунитета реагируют мгновенно на возникающие изменения в организме человека, показатели CD68, CD163 значительно превышали значения группы контроля. Соотношение CD4/CD8 свидетельствовало о реактивном состоянии иммунофагоцитарного звена, при этом соотношение между иммунцитами находилось в пределах нормы и было равно 2:1.

Были изучены мазки-отпечатки и срезы биоптатов слизистой оболочки рта пациентов этой группы. В мазках из слизистой оболочки рта идентифицировались эпителиальные клетки с пикнотизированными ядрами, количество слущенных эпителиоцитов превышало контрольные показатели. Наличие эпителиоцитов с контаминированными микроорганизмами свидетельствовало о уменьшении барьерного качества эпителиальных пластинок (Рисунок 7).

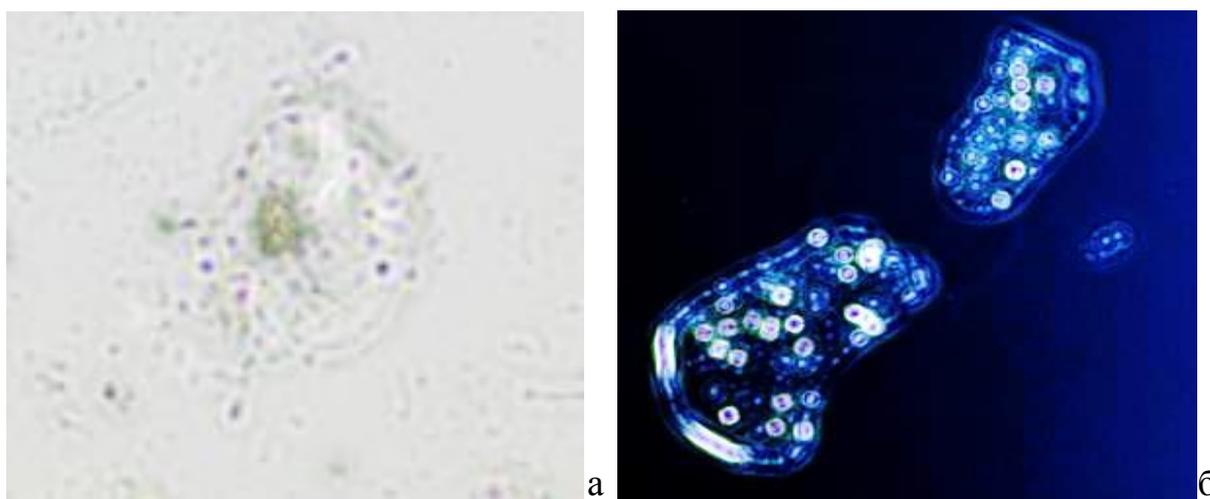


Рисунок 7 - Слизистая оболочка рта пациента второй группы исследования с посттравматическими дефектами челюстей на первом этапе исследования: а, б – фазовый контраст, ядерные эпителиоциты с контаминацией микроорганизмами. Микрофото. Ув. X400

Высокая скорость слущивания эпителиоцитов является компенсаторно-приспособительной реакцией в зоне контакта защитных покровных тканей с внешней средой и ответом на генерализованные перераспределения иммунцитов в организме пациента, получившего ранее травму лицевого черепа. Нами отмечено, что возрастает количество макрофагов CD163 в собственной

соединительнотканной пластинке слизистой оболочки. Также идентифицируется возрастающее количество пролиферирующих камбиальных клеток в базальном и шиповатом слоях, что связано с купированием и гармонией в системе взаимодействия кейлонов-некротормонов для поддержания оптимальных пластичных процессов (Рисунок 8).

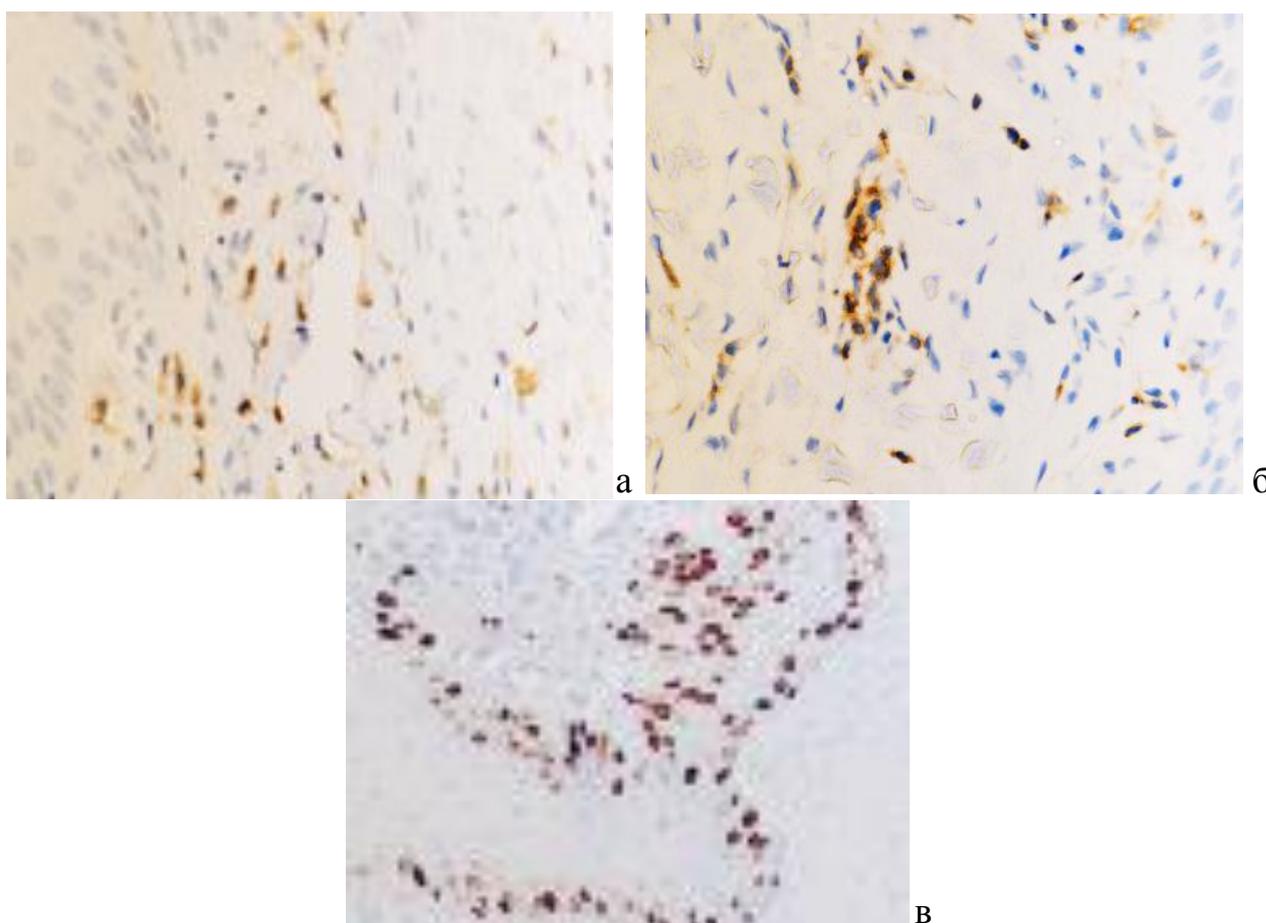


Рисунок 8 - Слизистая оболочка рта пациента второй группы исследования с посттравматическими дефектами челюстей на первом этапе исследования: а, б - локализация CD163, в - метка Ki67 клеток, необратимо вступивших в митоз. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X200

При нарастании количества иммуноцитов CD4 и CD8 в слизистой оболочке их соотношения не меняются и остаются в пределах нормы, что свидетельствует об адекватном иммунном ответе в условиях повреждения.

Выявление микроциркуляторного русла с помощью маркера CD34 показало увеличение плотности сосудистой сети в пределах собственной пластинки в условиях повреждения (Рисунок 9).

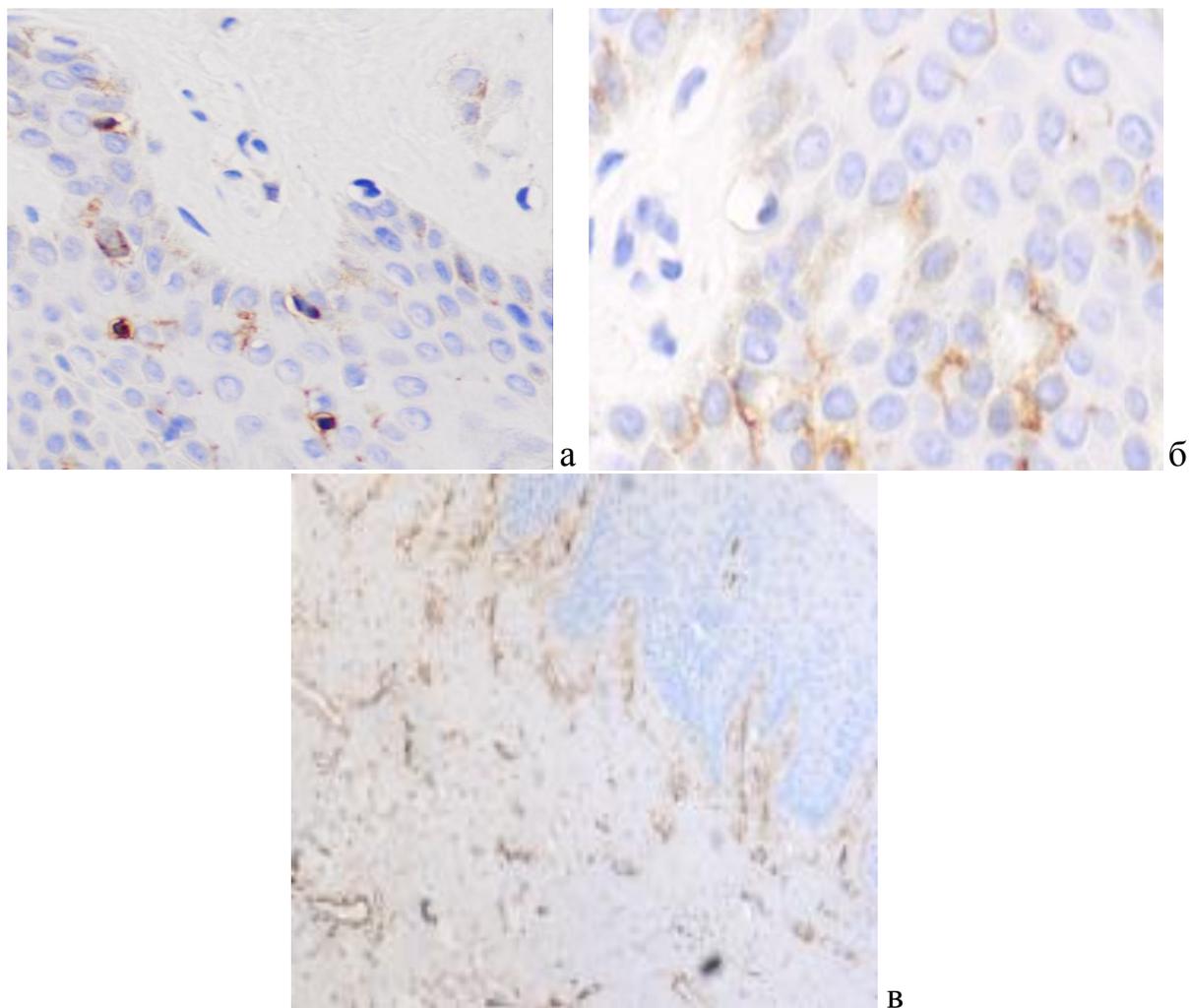


Рисунок 9 - Слизистая оболочка рта пациента второй группы исследования с посттравматическим дефектами челюстей на первом этапе исследования: а – локализация CD4, б - CD8, в - CD34. Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. а, б – X400, в – X100

Отмечено, что сосудистая сеть идентифицируется не только в зоне, прилегающей к эпителию, но и в более глубоких слоях собственной пластинки, в которых в нормальных условиях количество работающих капилляров ниже, чем в поверхностных.

Показатели иммунного гомеостаза и клеточных соотношений в составе эпителиальных дифферонов, а также соответствие трофического обеспечения и пластичности в системе покровной ткани рта отображены в таблице 8 и на рисунке 10.

Таблица 8 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов второй группы исследования, с посттравматическими дефектами челюстей на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта в возрастном аспекте

Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)							
	Иммуноциты					P53	P63	ИМЯ
	CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34			
20–39	1,92 ±0,07	2,6 ±0,07	1,42 ±0,01	3,68 ±0,02	4,09 ±0,09	2,98 ±0,07	1,60 ±0,04	9,51 ±0,03
40–59	1,75 ±0,05	1,54 ±0,07	1,8 ±0,04	1,23 ±0,02	2,02 ±0,05	5,51 ±0,07	1,12 ±0,01	3,68 ±0,02
60 и более	1,6 ±0,05	1,38 ±0,04	0,94 ±0,04	1,67 ±0,04	1,85 ±0,05	6,29 ±0,07	1,10 ±0,04	1,43 ±0,02

Различия данных в возрастных группах и по сравнению с группой контроля и группами сравнения статистически значимы ($p < 0,01$)

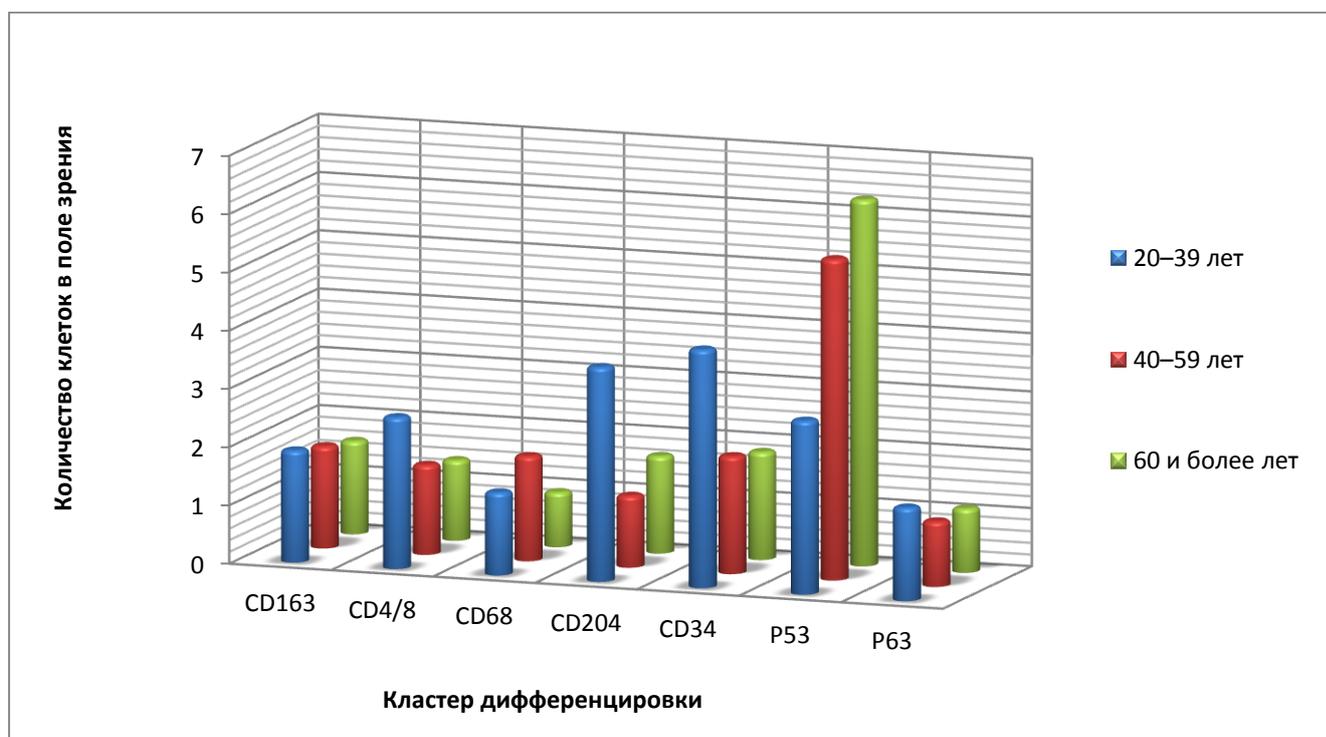


Рисунок 10 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов второй группы, с посттравматическими дефектами челюстей на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта в возрастном аспекте. Различия данных в возрастных группах являются статистически значимыми ($p < 0,01$)

3.1.3 Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования у пациентов с сахарным диабетом второго типа

У пациентов этой подгруппы морфологически в слоях эпидермиса идентифицировалось нарушение межклеточных контактов, особенно ярко выраженное в шиповатом слое, с появлением оптически прозрачных участков между клетками с фрагментами цитоплазматических отростков соседних клеток. Межклеточные соединения в ряде случаев сохранены, однако были определены межклеточные щели с чёткими контурами цитоплазмы шиповатых клеток по направлению к апикальной поверхности (Рисунок 11). У некоторых клеток отмечены признаки деструкции и апоптоза.

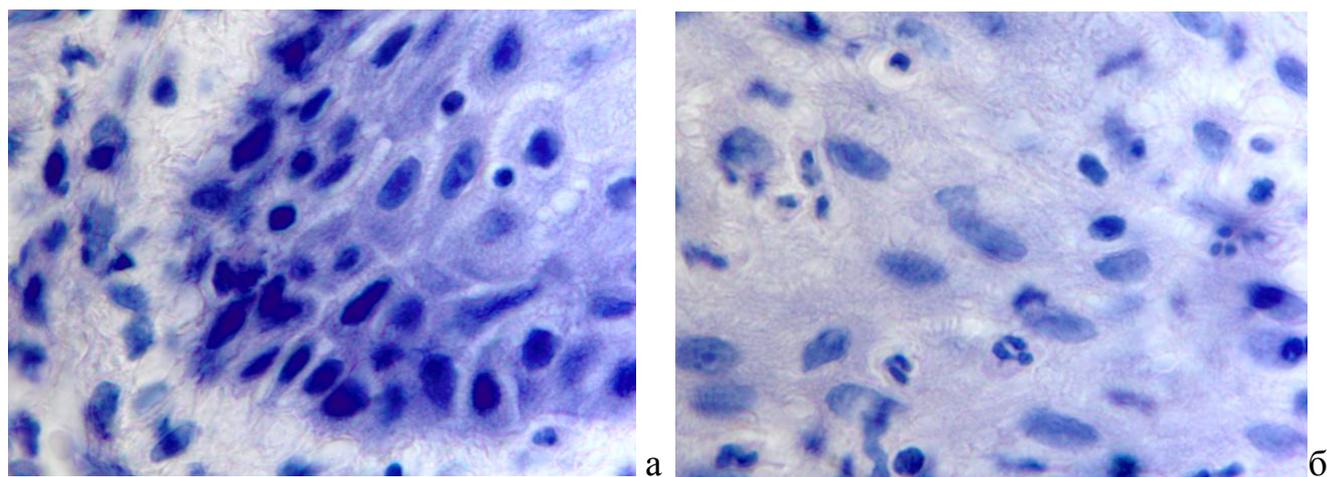


Рисунок 11- Слизистая оболочка рта пациента второй группы исследования с сахарным диабетом второго типа на первом этапе: а - мужчины 39 лет (инфильтрация, преимущественно лимфоцитарная в собственной пластинке, базальном и шиповатом слое); б - мужчины 66 лет (структура эпителиального пласта – выраженная инфильтрация в собственной пластинке клетками крови). Межклеточные контакты расширены. Преимущественно нейтрофильная и моноцитарная инфильтрация всех слоёв СОР. Окраска толуидиновым синим. Микрофото. Ув. X400

Исходный фон иммуноцитов слизистой оболочки рта в подгруппе пациентов с СД2 статистически значимо отличался по всем показателям от данных контрольной и первой группы исследования.

У пациентов с сахарным диабетом второго типа часто на фоне адентии выявлялись атрофия альвеолярного гребня челюстей, патология пародонта (Рисунок 12 - 14).

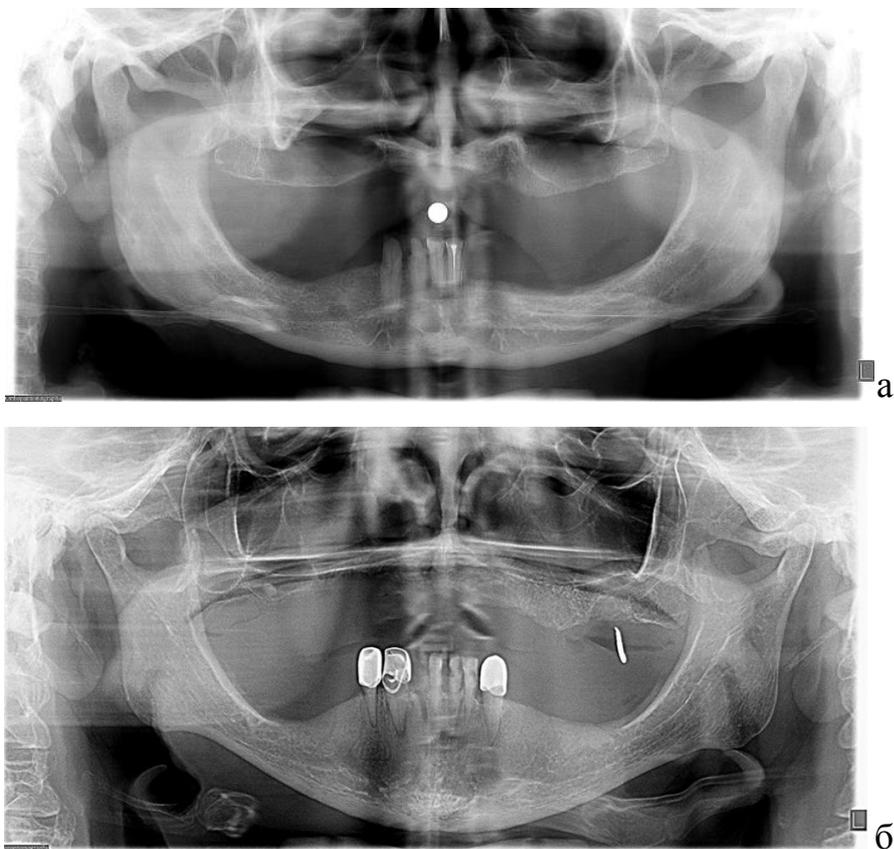


Рисунок 12 - Панорамная томограмма челюстей пациентов с сахарным диабетом второго типа. Выраженная атрофия альвеолярных отростков челюстей



Рисунок 13 - Панорамная томограмма челюстей пациентов с сахарным диабетом второго типа. Генерализованный пародонтит.

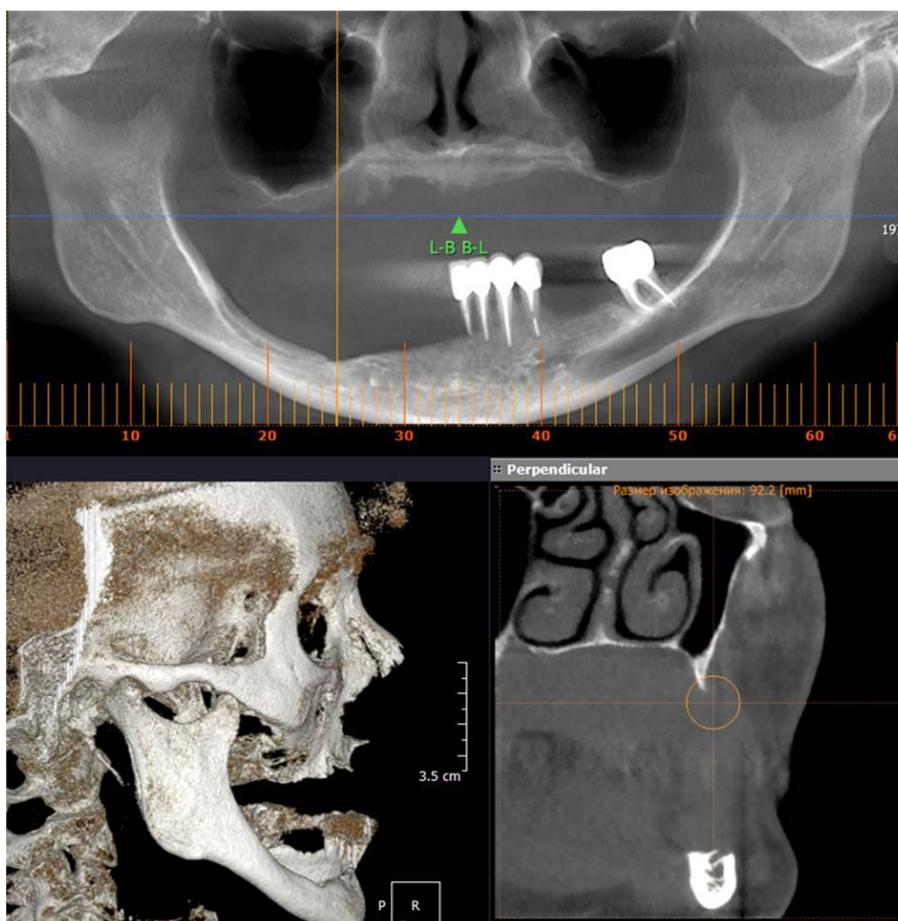


Рисунок 14 - Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого черепа пациентки с сахарным диабетом второго типа. Панорамная зонограмма челюстей, объемный рендеринг и коронарный реформат области альвеолярного отростка в области правого второго премоляра, отсутствие верхнего свода нижнечелюстного канала. Атрофия альвеолярного гребня верхней и нижней челюстей высокой степени выраженности.

У пациентов с СД2 с длительным отсутствием зубов, вне зависимости от возраста на поверхности слизистой оболочки выявлены помимо слущенных эпителиоцитов, контаминированных микрофлорой, так же дендритные клетки, лимфоциты, в случае длительного использования металлических протезных конструкций – металлические наночастицы, иногда свободно расположенные в ротовой жидкости, иногда фагоцитированные эпителиоцитами (Рисунок 15 - 18). Необходимо отметить, что микроорганизмы не только располагались вдоль базальной мембраны, но и определялись в цитоплазме эпителиоцитов.

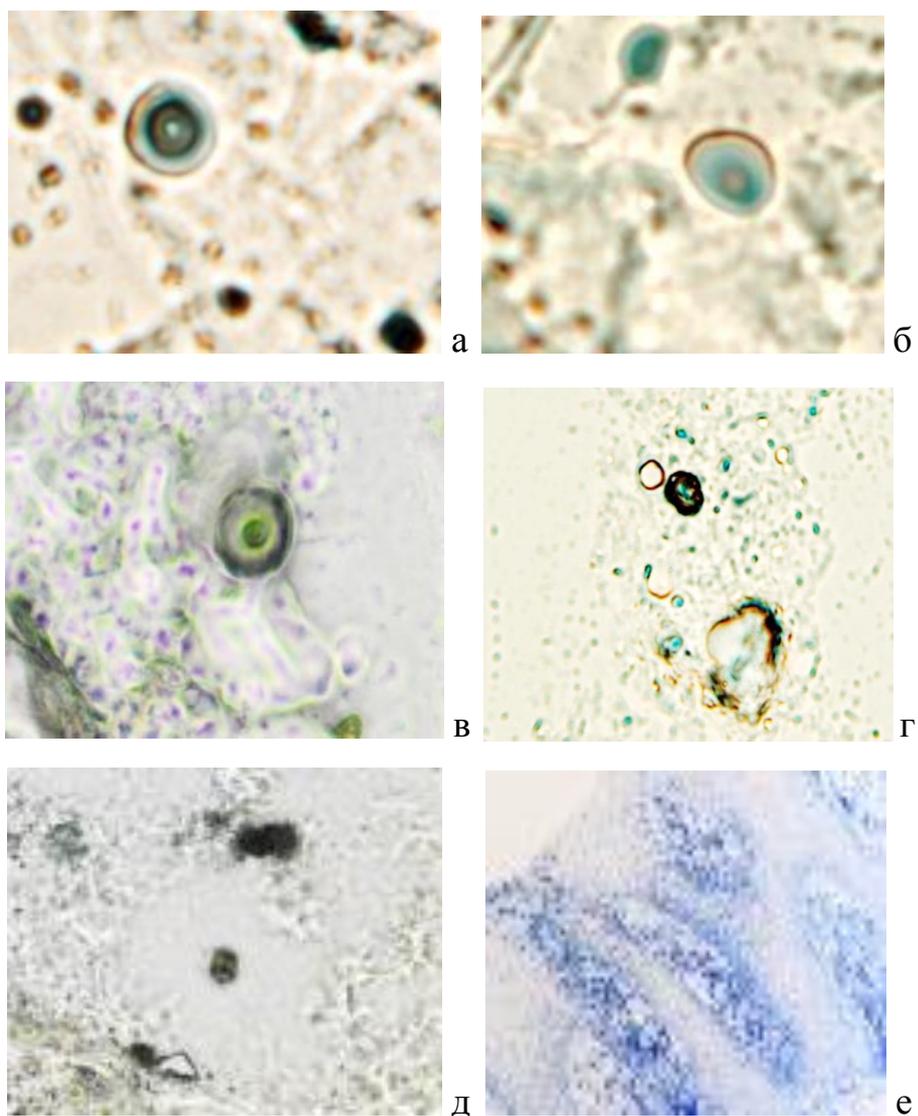


Рисунок 15 - Слизистая оболочка рта пациентов с сахарным диабетом второго типа: а–д - фазовый контраст (клетки в окружении наночастиц металла), е – структура эпителиального пласта. Микрофото. Ув. а - д X400, е X100

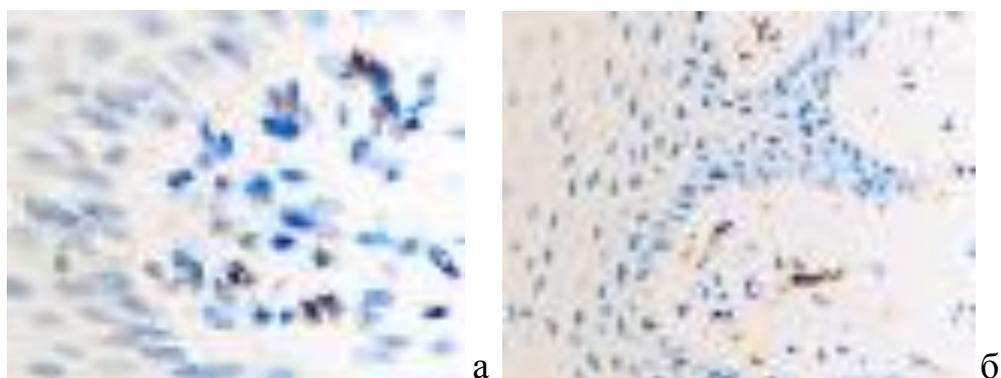


Рисунок 16. Слизистая оболочка рта пациентов с сахарным диабетом второго типа, локализация CD68. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X200

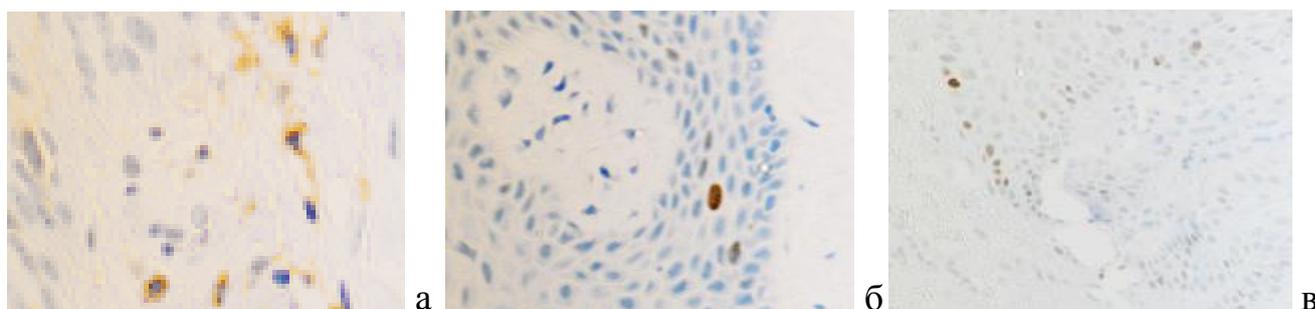


Рисунок 17. Слизистая оболочка рта пациентов с сахарным диабетом второго типа: а - CD163; б - Ki67; в - p53. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X200

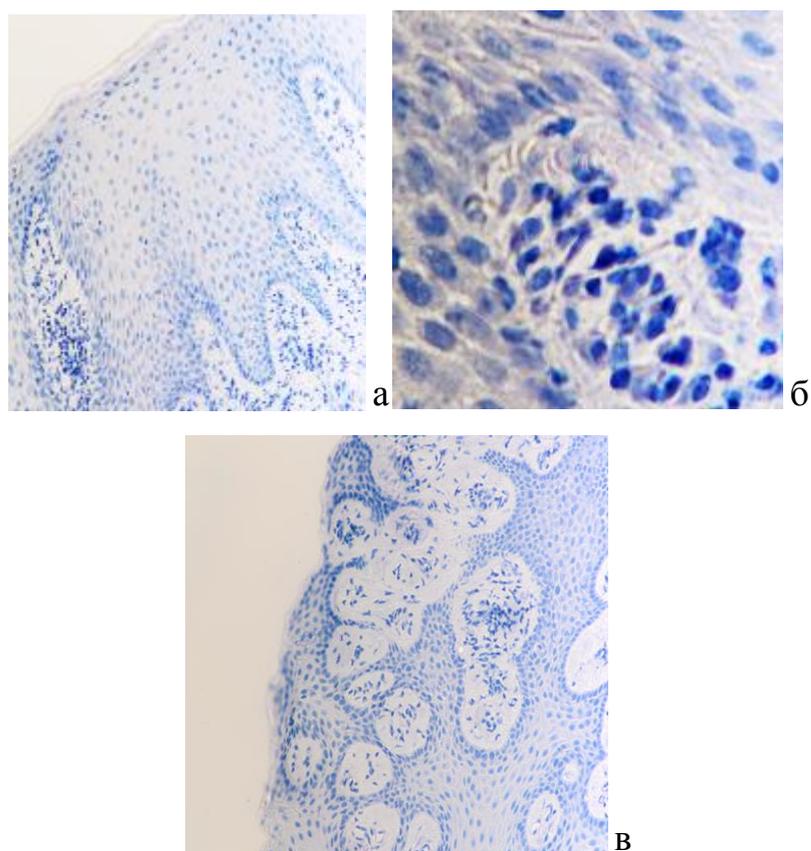


Рисунок 18. Слизистая оболочка рта пациентов с сахарным диабетом второго типа. Нарушена поверхность эпителиальной пластинки, эрозии, ангиопатии, контаминация микроорганизмами. Длительность заболевания: а - 2 года; б - 3 года; в - 10 лет. В эпителиальной пластинке иммуноциты отсутствуют. Микрофото. Ув. а, в X100, б X200

Регенерация эпителиального пласта в контрольной группе проходит в соответствии с процессами дифференцировки кератиноцитов, несмотря на процессы апоптоза, а у пациентов с CD2 имеются нарушения дифференцировки,

что сопровождается уменьшением защитных свойств эпителия (Таблица 9, Рисунок 19).

Таблица 9 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов второй группы исследования, с сахарным диабетом второго типа на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта

Группа/ подгруппа	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)						ИМЯ
	CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34	p53/p63	
Контрольная группа	1,5± 0,08	1,43± 0,04	1,1± 0,03	1,2± 0,04	1,08± 0,07	1,45± 0,07	4,5± 0,09
Первая группа исследования	2,1± 0,05	1,5± 0,03	1,4± 0,09	1,67± 0,09	1,69± 0,03	1,28± 0,04	5,5± 0,08
СД2	1,73± 0,06	1,51± 0,08	2,34± 0,03	2,58± 0,07	0,43± 0,04	1,1± 0,08	3,3± 0,07

Различия данных по сравнению с группой контроля и группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$)

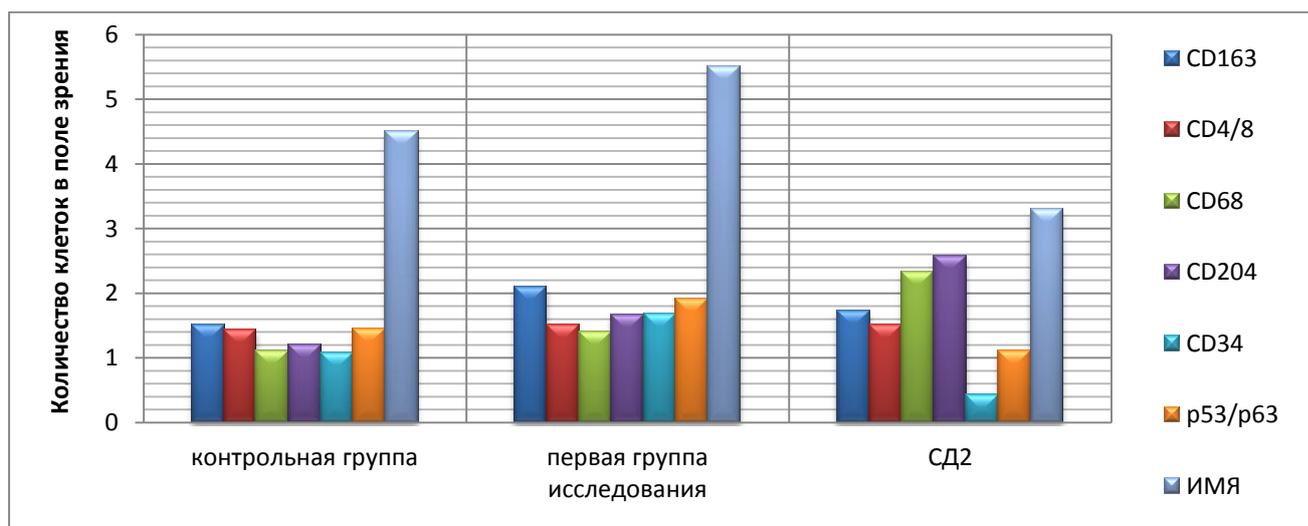


Рисунок 19 - Показатели иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов с сахарным диабетом второго типа на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта

Цитоплазма ряда клеток в проведенных исследованиях была вакуолизирована, при этом встречались достаточно крупные вакуоли, последние смещали ядро клетки к цитоплазматической мембране. Идентифицировали собственную пластинку слизистой оболочки с инфильтрацией лейкоцитами, внутри эпителиального пласта наблюдали множество моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Единичные клетки Лангерганса на границе шиповатого и базального

слоев расположены в основном в собственной пластинке слизистой оболочки, что позволяет предполагать, что имеет место нарушение антигенпрезентации посредством эффекторных иммунцитов, а компенсацию барьерных свойств эпителиального пласта обеспечивают антигенпрезентирующие свойства кератиноцитов. В базальном слое равномерно расположены вдоль базальной мембраны цилиндрические клетки, межклеточные промежутки определить не возможно. Преимущественно на дне эпителиальных гребешков группируются митотически делящиеся клетки. Количество митозов - 1 на 100 клеток, это ориентировочно ниже в 2 раза по сравнению с нормой (1–2 на 50–100 клеток). Сравнительный анализ показал, что пролиферативная активность кератиноцитов в биоптатах первой группы исследования и биоптатах слизистой оболочки на фоне СД2 не только усилена в базальных слоях в первые 3 года с момента установления диагноза, но и имеется высокая активность гена белка Ki67 в шиповатом слое. Однако высокая скорость пролиферации не дает возможности дифференцировки и восстановления барьерной функции. Поэтому возможность полноценной дифференцировки и специализации кератиноцитов для обеспечения адекватной регенерации с восполнением дефекта и обеспечением защитных свойств после дентальной имплантации остаётся под вопросом. В этом случае повышенная пролиферативная активность приводит к снижению барьерных свойств эпителиоцитов. На ряду с этим быстро истощается регенераторный потенциал, что приводит к исчезновению базальных кератиноцитов. Затем происходит разрушение базальной мембраны, которая является продуктом базальных клеток и прилежащих структур соединительной ткани. В свою очередь дефицит камбия не дает закрыться дефекту эпителия способом реституции. Собственная пластинка образует множественные сосочки, которые внедряются в эпителий, в ней содержатся тонкостенные сосуды. При атрофии собственная пластинка слизистой оболочки отечна, имеется интенсивная лейкоцитарная инфильтрация, увеличение толщины стенок сосудов происходило за счёт гипертрофии эндотелия. Обильную лейкоцитарную инфильтрацию также определяли вокруг сосудов. Однако в слизистой оболочке сохранялась

региональная гистоархитектоника, соотношение слоев было не нарушено. Все слои дифференцировались. На срезах определяли умеренно выраженный роговой слой, микрофлора, преимущественно кокковая скапливалась на поверхности эпителия. На поверхности слущенных кератиноцитов была отмечена незначительная адгезия однотипной кокковой микрофлоры. Анализ результатов исследования ЛИГ на первом этапе исследования позволил сделать вывод о декомпенсации регенераторного потенциала в подгруппе пациентов на фоне сахарного диабета второго типа, а так же снижении пластических процессов, нарушении иммунного гомеостаза, приведших к снижению реактивности эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена.

В результате подсчёта иммуноцитов выявлены статистически значимые отличия не только в их количестве в слизистой оболочке рта, но и в локализации их расположения в толще эпителиальной пластинки. Кроме того установлено отличие и в количестве пролиферирующих клеток, которые необратимо вступили в митоз. Фактор дифференцировки эпителиоцитов, соответствующий физиологическому запросу ткани и демонстрирующий барьерные свойства эпителиального пласта с функциональной точки зрения, ниже чем в норме. Снижение количества CD163 клеток в эпителиальной пластинке можно связать с их выходом в собственную пластинку слизистой оболочки либо на её поверхность после их исчезновения из эпителиальных пластов. Кроме того, в составе дифферонов эпителиального пласта, а не в собственной пластинке идентифицировали CD4/CD8. Отмечена сниженная реакция местных иммуноцитов слизистой оболочки рта в процессе остеоинтеграции дентальных имплантатов у пациентов первой группы исследования и в подгруппе пациентов с сахарным диабетом II типа.

При остеоинтеграции дентальных имплантатов показатели эффекторных иммуноцитов у пациентов с сахарным диабетом изменяются и отличия этих показателей статистически значимы (Таблица 10, Рисунок 20).

Таблица 10 - Динамика показателей локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике процесса остеointеграции имплантатов у пациентов второй группы исследования с сахарным диабетом второго типа: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этапы исследования	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)						
	Иммуноциты				Ki67	p53	p63
	CD163	CD4/8	CD68	CD204			
I	1,7 ±0,084	1,49 ±0,03	2,8 ±0,06	2,7 ±0,02	3,8 ±0,053	7,1 ±0,034	4,9 ±0,072
II	4,3 ±0,06	4,24 ±0,06	4,9 ±0,05	2,9 ±0,04	5,4 ±0,07	5,63 ±0,052	4,4 ±0,028
III	5,1 ±0,09	4,7 ±0,065	5,3 ±0,058	4,5 ±0,047	4,6 ±0,052	5,17 ±0,08	4,7 ±0,07

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

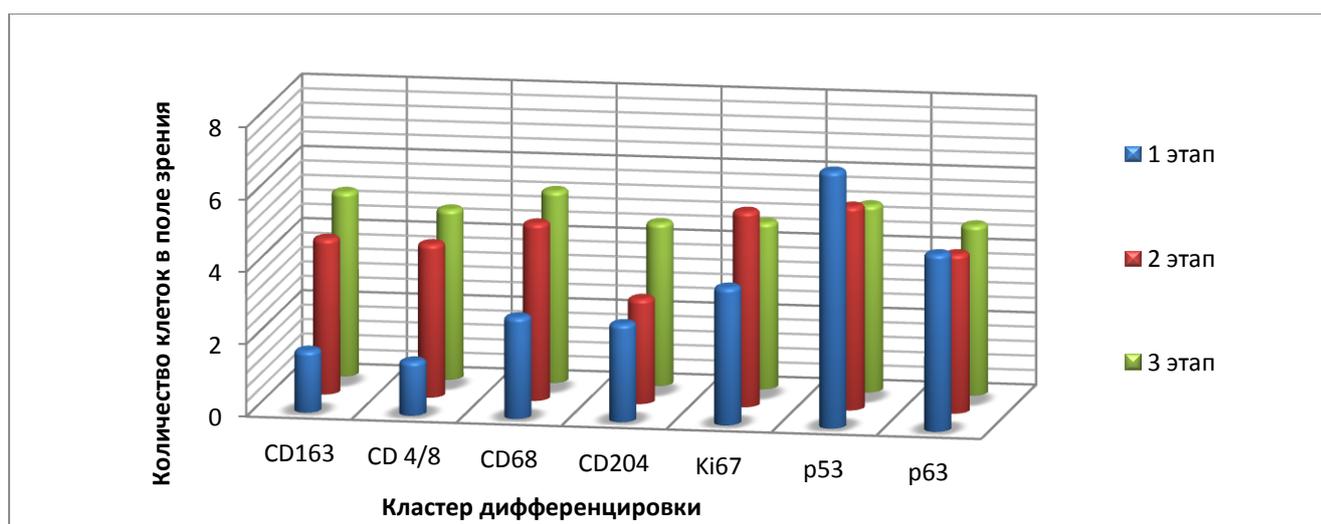


Рисунок 20 - Динамика показателей локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике процесса остеointеграции имплантатов у пациентов второй группы исследования с сахарным диабетом второго типа

Вывод о несоответствии репаративной регенерации и физиологического запроса барьерных функций эпителия был сделан в результате анализа выявления p53, p63, TUNEL –позитивных клеток и констатации усиленного апоптоза в эпителиальной пластинке. Повышенные показатели апоптоза P53, TUNEL методы были выявлены на фоне снижения показателей p63-, свидетельствующего о

нарушении дифференцировки и специализации эпителия, являющихся отражением барьерной функции эпителия.

У пациентов с сахарным диабетом второго типа в процессе остеointеграции имплантатов морфологические изменения выражались в том, что митотический индекс в эпителии был снижен, не достигая, однако, величин нормы.

В результате анализа полученных данных определено, что показатели тучных клеток и иммунокомпетентных эффекторных иммуноцитов в слизистой оболочке в области введения имплантата могут служить важным прогностическим критерием нормального течения остеointеграции имплантата и, соответственно, показателем наличия или отсутствия осложнений.

Увеличение количества тучных клеток, наличие большого количества макрофагов в собственной пластинке СОР и отсутствие антигенпрезентирующих эффекторных иммуноцитов в эпителиальной пластинке слизистой оболочки, служат признаком риска при остеointеграции дентальных имплантатов и являются неблагоприятным прогностическим показателем. [333,607].

Клинический пример 1.

Больной Г., 50 лет, медицинская карта амбулаторного больного № 07/08, обратился в ООО «Клиника дентальной имплантации» - клиническую базу ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России 06.03.2008 с жалобами на подвижность зубов вместе с протезными конструкциями, невозможность полноценно пережевывать пищу. Проведено рентгенологическое обследование пациента – панорамная томография челюстей (рисунок 21). На основании данных анамнеза, осмотра, основных и дополнительных методов обследования установлен диагноз: генерализованный пародонтит тяжелой степени МКБ-10 K08.1. Сахарный диабет второго типа МКБ-10 K08.2. Длительность сахарного диабета более 5 лет.



Рисунок 21 - Панорамная томограмма лицевого черепа пациента Г., 50 лет.

Пациенту выполнена хирургическая санация полости рта – удалены все зубы на верхней челюсти, а так же 3.8, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.5, 4.7 зубы. Одновременно проведена аугментация в пределах лунок удаленных зубов, а так же открытый синуслифтинг справа. При ушивании постоперационных ран были частично иссечены края прикрепленной десны, иссеченные фрагменты СОР послужили материалом для иммуногистохимического исследования. В постоперационном периоде проводили комплексное лечение: системную противовоспалительную и антибактериальную терапию, топическую эндоназальную терапию, включающую деконгестанты и глюкокортикостероиды. Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4/CD8 – 1,62; CD34 – 0,57; CD68 – 2,54; CD163 – 1,82; CD204 – 2,64; Ki67 – 3,34; p53 – 1,42; p63 – 1,28.

Через 3 месяцев после предыдущего вмешательства выполнен второй этап оперативного лечения – дентальная имплантация. При этом выполнена биопсия слизистой оболочки в зоне доступа к альвеолярному гребню. Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4/CD8 – 3,2; CD34 – 3,64; CD68 – 6,08; CD163 – 3,94; CD204 – 4,13; Ki67 – 4,68; p53 – 1,24; p63 – 1,43.

Через 6 месяцев после начала лечения и 3 месяцев после предыдущего вмешательства (дентальной имплантации) выполнен следующий этап оперативного лечения – установка формирователей десны в интегрированные дентальные имплантаты верхней челюсти, при этом проведено иссечение

фрагментов прикрепленной десны в области проекции имплантатов. В раннем постоперационном периоде выполнена контрольная панорамная томография челюстей (рисунок 22). Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4/CD8 – 2,53; CD34 – 3,48; CD68 – 4,3; CD163 – 2,87; CD204 – 3,12; Ki67 – 7,14; p53 – 1,12; p63 – 1,57.

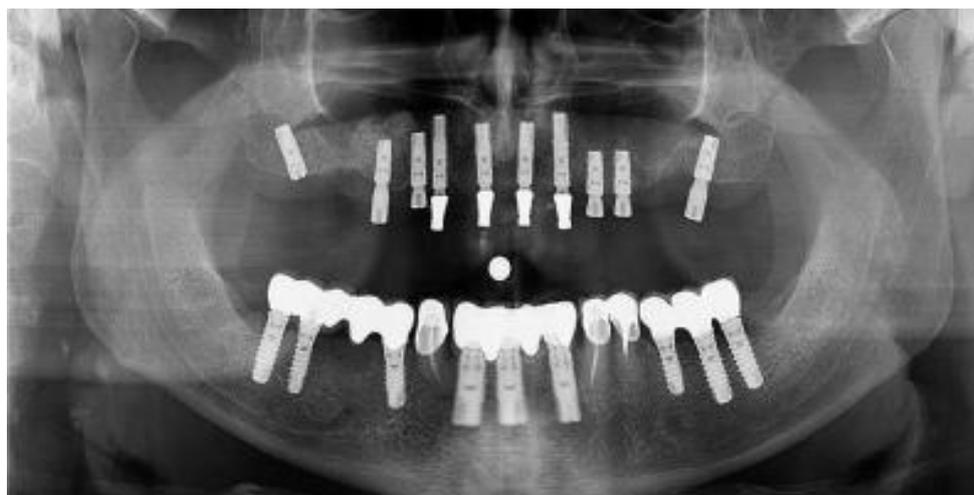


Рисунок 22. Панорамная томограмма лицевого черепа пациента Г., 50 лет.

За последующие 10 лет наблюдения пациент жалоб на нарушение пережевывания пищи не предъявлял, при рентгенологическом обследовании интеграция имплантатов удовлетворительная (рисунок 23).



Рисунок 23. Панорамная томограмма лицевого черепа пациента Г., 56 лет.

Остаются предметом дискуссий проблемы дентальной имплантации у пациентов с сахарным диабетом второго типа, а так же со сниженной

толерантностью к глюкозе, так как на современном этапе остаётся малоизученным вопрос остеоинтеграции дентальных имплантатов при данной сопутствующей патологии. При помощи методов иммунной гистохимии определены варианты распределения эффекторных иммунных клеток в составе дифференцированного эпителия СОР в процессе остеоинтеграции дентальных имплантатов и возможность их использования в прогнозировании исхода дентальной имплантации у пациентов со скрытой и выраженной клинической формой сахарного диабета второго типа.

3.1.4 Морфология слизистой оболочки рта во второй группе исследования на первом этапе при хирургической санации полости рта

В материале пациентов второй группы исследования так же как и при сахарном диабете второго типа определяли, что межклеточные контакты нарушены. Имеются признаки деструкции некоторых клеток (Рисунок 24).

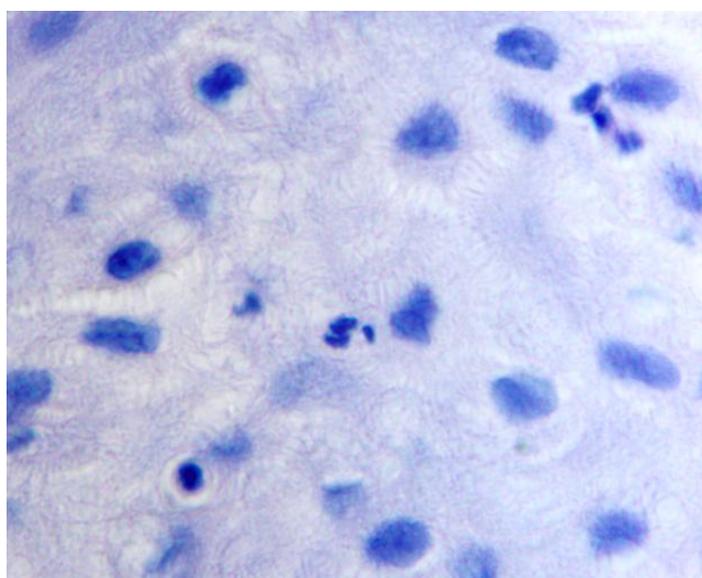


Рисунок 24- Слизистая оболочка рта пациента второй группы исследования на первом этапе. Апикальный слой эпителиальной пластинки женщины 50 лет с множественной миеломой. Окраска толуидиновым синим. Микрофото. Ув. X200

В мазках-отпечатках определялись клетки крови у пациентов с различными формами сопутствующей патологии. Эти изменения говорят о нарушении

целостности эпителиальной пластинки в области инсталляции дентального имплантата и повышенной проницаемости сосудистой стенки. Выявлены клетки, контаминированные микроорганизмами. Ядерно-цитоплазматическое отношение сдвигалось в сторону ядра (на 14–22 %), что подтверждает предшествующие исследования [172]. Отмечен рост ядродержащих эпителиоцитов (7:5), а это свидетельствует об усилении в поверхностных слоях эпителия дистрофических процессов.

На основе анализа полученных данных определили, что механизм остеонекроза челюстей у пациентов с онкопатологией, множественной миеломой и остеопорозом связан с нарушениями в системе взаимодействия антигенпрезентирующих макрофагов CD68, эффекторных макрофагов CD163, повышенным апоптозом, сниженным регенераторным потенциалом и отсутствием реституции кератиноцитов, которое может быть связано не только с нарушением межклеточных эпителио-мезенхимных взаимодействий, но и с синтезом сигнальных молекул, запускающих репаративную регенерацию.

У пациентов с онкологическими процессами, множественной миеломой, остеопорозами исходный фон иммуноцитов СОР статистически значимо отличался по всем показателям от показателей группы контроля и первой группы исследования (Таблица 11).

При изучении биоптатов десны пациентов страдающих множественной миеломой было установлено, что имеется гиперемия, гипертрофия и инфильтрация не только в пределах соединительнотканной пластинки СОР, распространяясь до верхних отделов шиповатого слоя, а инфильтрация лейкоцитами обнаружена и в эпителиальной пластинке (Рисунок 25).

При окрашивании Victoria blue выявило, что у пациентов страдающих множественной миеломой коллагеново-волокнистая составляющая соединительной ткани СОР ослаблена, в собственной пластинке имеется небольшое количество коллагеновых волокон, достоверно отмечено увеличение эластических волокон в каркасе кровеносных сосудов.

Полученные данные [103], как и у Y. Shibato et al. (2014), свидетельствует о том, что у пациентов с множественной миеломой в соединительнотканной пластинке происходит замещение коллагеново-волоконного компонента на эластический [231]. Это говорит об адаптации структур СОР к изменениям барьерных свойств поверхностных структур десны и предупреждению контаминации микрофлоры в кровеносные сосуды, миграции лейкоцитов из просвета сосудов, а также в активизации противорезорбционной активности.

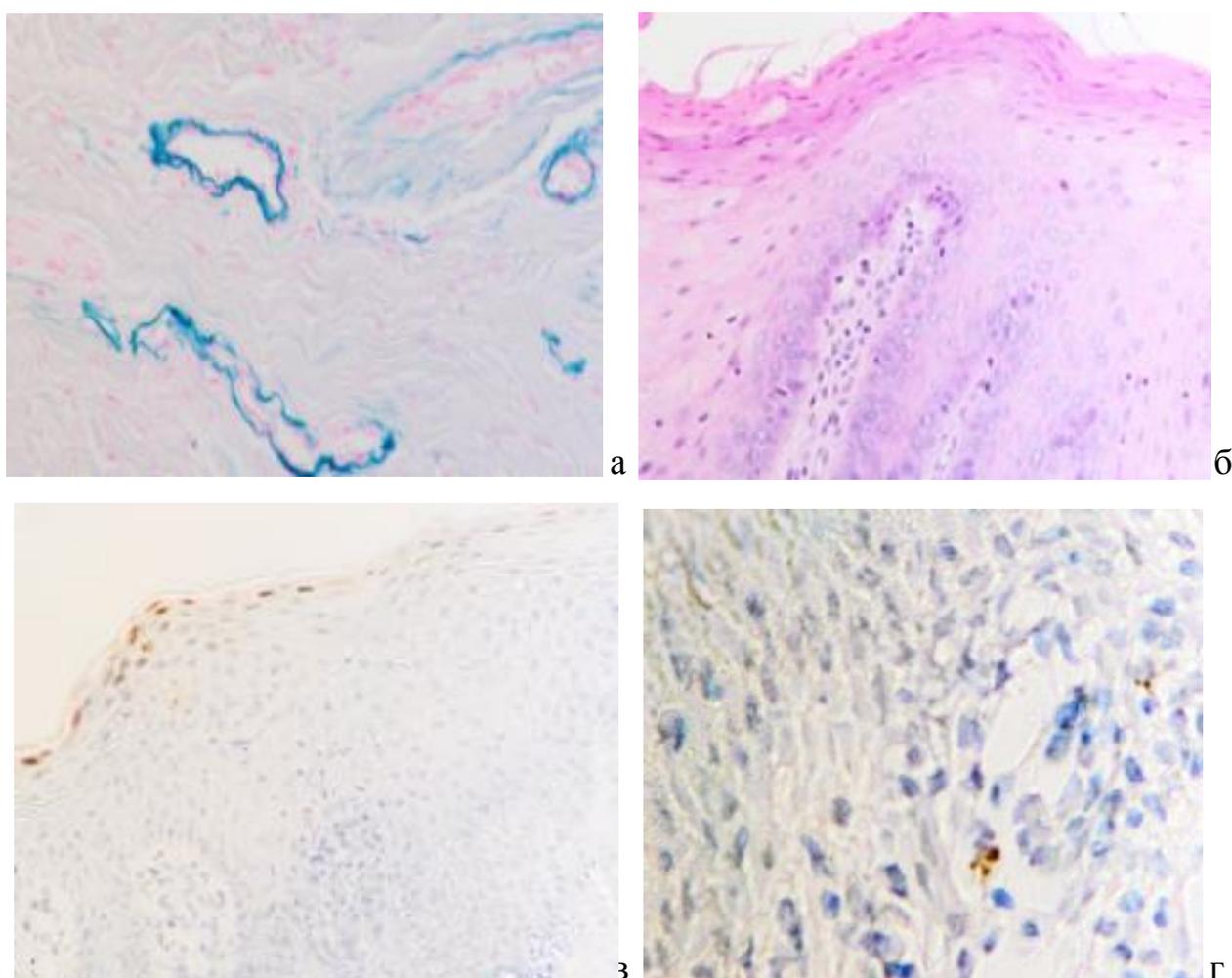


Рисунок 25 - Слизистая оболочка рта пациента 56 лет при множественной миеломе. Апоптоз эпителия в камбиальном и шиповатом слоях, в собственной пластинке; лимфоцитарная инфильтрация: а – окраска Victoria blue; б - окраска гематоксилином и эозином; в, г – иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X200

При множественной миеломе, в отличие от других сопутствующих патологий у пациентов, высокая активность CD34 проявляется в эндотелии

кровеносных сосудов всех калибров, включая мелкие капилляры (5-7 мкм) (Рисунок 26). Так как CD34 является мембранным белком и представлен молекулами межклеточной адгезии, вероятно, опосредованно способен связывать стволовые клетки с клетками стромы. Он является белковым скаффолдом для прикрепления специфичных гликанов, позволяет стволовым клеткам присоединяться к лектинам, вырабатываемым стромальными клетками, а так же присоединяться к селектинам сосудистого эндотелия.

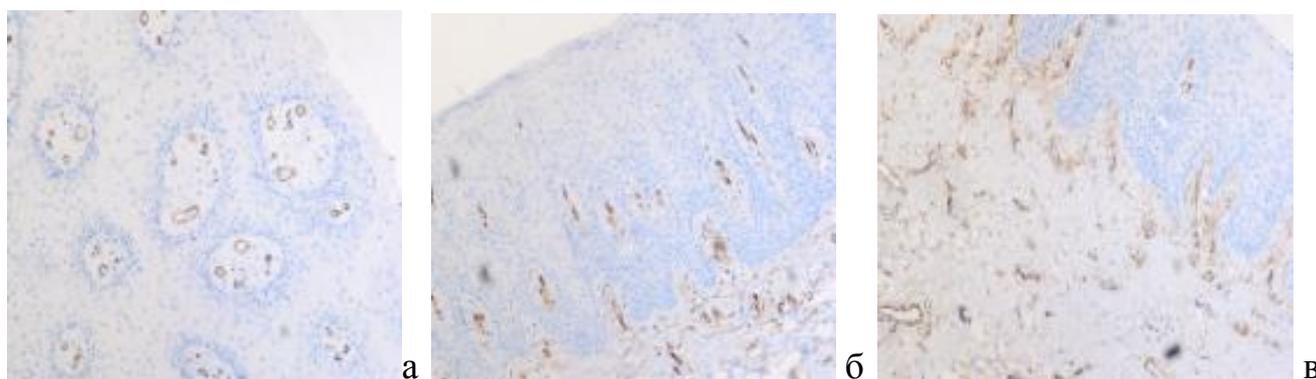


Рисунок 26 - Слизистая оболочка рта пациента 59 лет при множественной миеломе: а, б - сосочковый слой; в - сосочковый и сетчатый слой. Иммуногистохимия на выявление локализации CD34. Идентифицируются все капилляры сосочкового и даже сетчатого слоя, в котором в норме функционируют единичные капилляры. Микрофото. Ув. X100

В связи с известной функцией белка p53 как индуктора апоптоза, активность которого не проявляется при наличии стволовых клеток, его выявление в срезах из биоптатов пациентов с множественной миеломой (Рисунок 27) свидетельствует об утрате камбиального регенераторного потенциала с последующим отсутствием дифференцировки и специализации клеток, выполняющих барьерные функции, что и приводит в последующем к нарушению и отсутствию физиологической и репаративной регенерации, сопровождаясь обнажением костной ткани, а затем её некрозом.

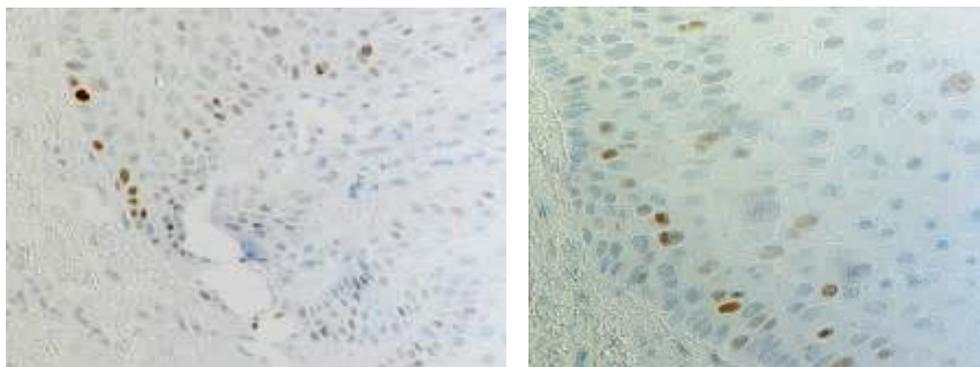


Рисунок 27 - Слизистая оболочка рта пациентки с множественной миеломой. Локализация p53. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X200

Сведения о том, что основным фактором регуляции активности p53 являются посттрансляционные модификации белка, а так же его взаимодействие с другими белками, объясняют, почему отмечается снижение концентрации свободных рибонуклеотидов, которое происходит по причине отсутствия собственного камбия в эпителиальной пластинке СОР. Это может быть ещё одним косвенным свидетельством уменьшения камбия и отсутствия его пролиферации в период до развития яркой картины разрушения мягких тканей и остеонекроза.

Наиболее показательны отклонения в активности клеток, маркирующихся p53, которые могут служить ярким критерием доклинических проявлений морфологических изменений в системе эпителио-мезенхимных взаимодействий в слизистых оболочках десны в зоне имплантации.

Появление большого количества клеток, меченных p53, свидетельствует о развитии повышенного апоптоза как отклонения от нормальной физиологической и даже репаративной регенерации, отсутствии реституции, снижении регенераторного потенциала и исчезновении собственных камбиальных кератиноцитов, а также о нарушении выработки факторов дифференцировки лимфоцитов вследствие апоптоза эффекторных кератиноцитов.

Отсутствие барьерных тканей ведёт к микробной контаминации костной ткани челюсти и остеонекрозу на фоне нарушения остеосинтеза. Первичным в патогенетическом каскаде изменений при миеломе является повреждение

эпителиального пласта СОР, затем происходят апоптически-некротические изменения в собственной пластинке с обнажением кости челюсти.

CD5 клетки расположены в рыхлой волокнистой соединительной ткани сосочкового слоя СОР, и только незначительно представлены среди кератиноцитов (Рисунок 28).

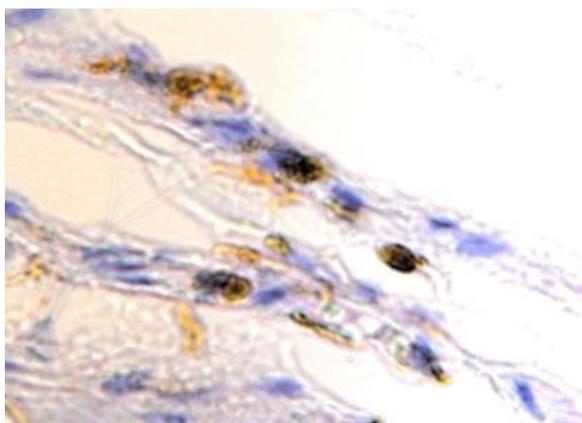


Рисунок 28. Локализация CD5 в структурах пародонта. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X400.

Нарушение антигенпредставления, по полученным результатам связано со снижением количества CD5 в эпителиальных пластах в целом, т.к. мембранный белок CD5 - рецептор для патоген-ассоциированных молекулярных образов (РАМР). Полученные данные свидетельствуют о том, что апоптозирующие кератиноциты и, как следствие, появляющиеся участки с отсутствием факторов, влияющих на дифференцировку лимфоцитов, ведут к генерализованному нарушению иммунного ответа. При исследовании характеристик пролиферативной активности кератиноцитов в сравнении, по данным активности гена белка Ki67 в срезах биоптатов контрольной и первой группы исследования и биоптатов слизистой оболочки пациентов страдающих миеломой выявлено усиление пролиферативной активности клеток базального и шиповатого слоёв, прилежащего к базальной мембране, что соответствует полученным данным методики выявления ЯОР (Рисунок 29 - 31).

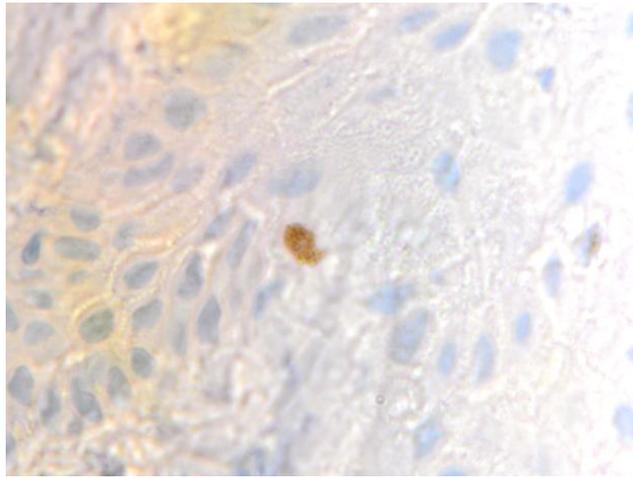


Рисунок 29 - Слизистая оболочка рта пациента группы контроля. Локализация гена белка Ki67. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X400

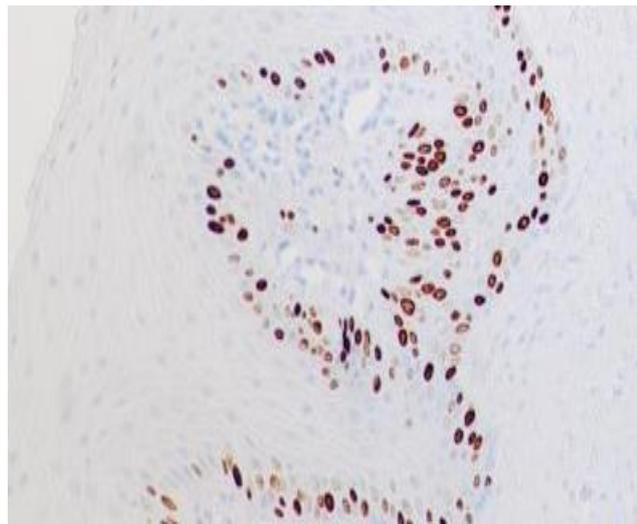
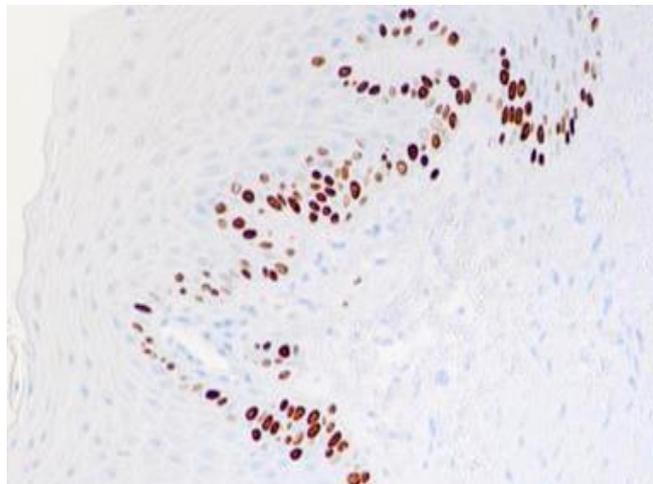


Рисунок 30 - Слизистая оболочка рта пациентки с множественной миеломой. Локализация гена белка Ki67, отмечается усиленная пролиферативная активность кератиноцитов. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X100

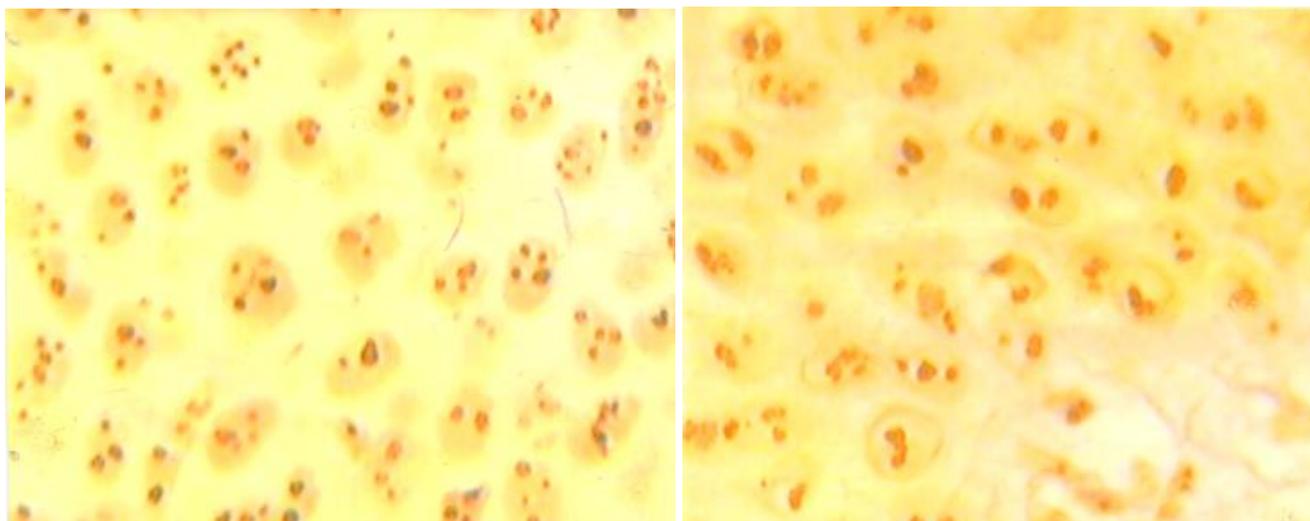


Рисунок 31 - Слизистая оболочка рта пациентки с множественной миеломой. Метод импрегнации серебром на выявление ЯОР. Микрофото. Ув. X400

Возможность полноценной дифференцировки и дальнейшей специализации кератиноцитов, адекватной регенерации с закрытием дефекта и выполнением защитных свойств по-прежнему остается под вопросом.

О снижении барьерных свойств эпителиоцитов свидетельствует рост пролиферативной активности, необходимость замещения покровных клеток новыми. Наряду с этим возникает истощение регенераторного потенциала, и как следствие исчезновение базальных кератиноцитов, и деструкция базальной мембраны, дефицит камбия влечет за собой невозможность закрытия дефекта эпителия способом реституции.

Отсутствие барьерных тканей ведёт к микробной контаминации костной ткани челюсти и остеонекрозу на фоне нарушения остеосинтеза.

Подсчёт иммуноцитов в СОР показал статистически значимые отличия их количества в норме и при множественной миеломе. Фактор дифференцировки эпителиоцитов, соответствующий физиологическому запросу ткани и отражающий барьерные свойства эпителия, был снижен по сравнению с показателями в контроле (Таблица 11, Рисунок 32).

Таблица 11 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов второй группы исследования на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта

Патология	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)							
	Иммуноциты					p53	p63	ИМЯ
	CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34			
ММ	0,73 ±0,03*	1,6 ±0,08*	0,8 ±0,05	1,68 ±0,02	1,43 ±0,01	6,28 ±0,06	6,60 ±0,014*	6,49±0,07
СГГ	0,93 ±0,05*	1,71 ±0,06*	1,44 ±0,40	2,38 ±0,09	1,67 ±0,014	6,90 ±0,043	7,10 ±0,014*	6,9±0,05
СД II	1,73 ±0,05*	1,51 ±0,016*	2,34 ±0,017	2,58 ±0,09	0,43 ±0,07	6,47 ±0,042	6,33 ±0,05	3,29±0,08
О1	0,52 ±0,03*	1,10 ±0,01	0,51 ±0,01*	1,46 ±0,01	2,41 ±0,02*	7,01 ±0,015*	6,72 ±0,02*	2,68±0,08
ОП	1,2 ±0,11	1,43 ±0,07	1,3 ±0,09	2,9 ±0,03	1,7 ±0,05	7,0 ±0,04	6,9 ±0,03	2,7±0,016

Примечание. ММ – множественная миелома; СГГ - синдром Горлина–Гольтца; О1 – онкология, СД II – сахарный диабет второго типа; ОП – остеопороз.

Различия данных в возрастных группах и по сравнению с группой контроля и группами сравнения статистически значимы ($p < 0,01$)

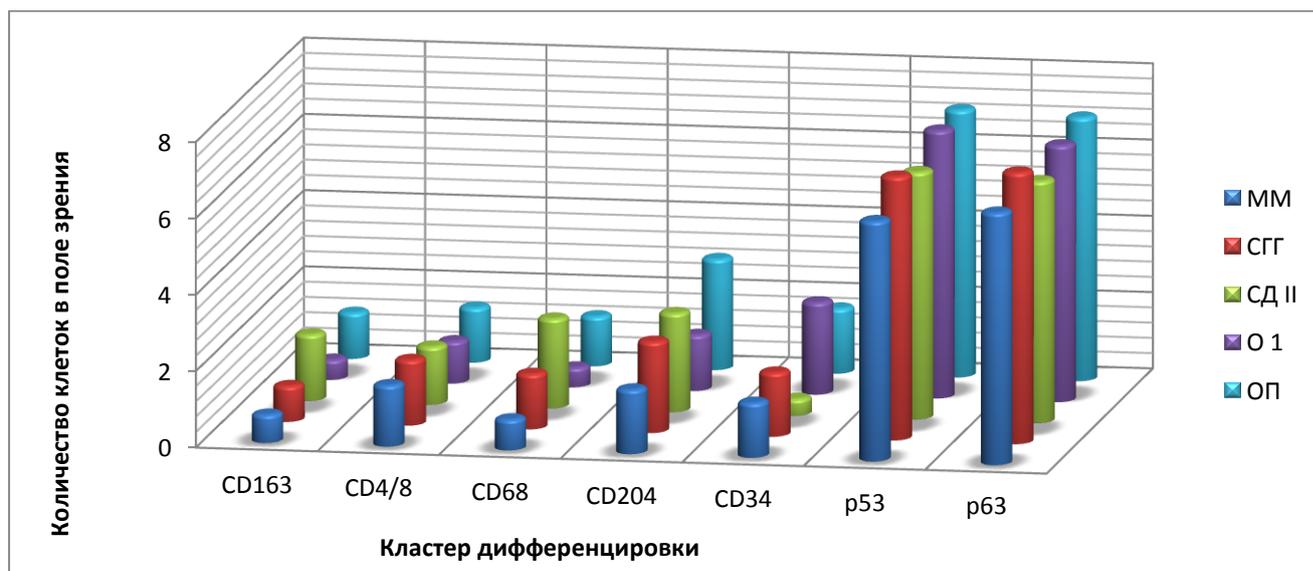


Рисунок 32 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов второй группы на первом этапе исследования при хирургической санации полости рта.

При анализе результатов исследования ЛИГ СОР на первом этапе исследования получены данные, свидетельствующие о декомпенсации регенераторного потенциала у пациентов с множественной миеломой и онкологической патологией, эктодермальной дисплазией, синдромом Горлина Гольтца и остеопорозом, а так же о снижении пластических процессов,

изменениях иммунного гомеостаза, ведущих к неполноценной реактивности эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена. Подсчёт иммуноцитов выявил статистически значимые отличия не только в их содержании в СОР, но и в локализации в толще эпителиальной пластинки. Определены различия и в количественном составе необратимо вступивших в митоз пролиферирующих клеток. При этом фактор дифференцировки эпителиоцитов, который соответствует физиологическому запросу и характеризующий барьерные свойства эпителия, снижен в сравнении с показателями контрольной группы.

Во второй группе исследования содержание иммуноцитов снижено сравнительно с таковым в группе контроля и первой группе исследования, особенно снижено количество CD4/CD8, затем следуют CD163. Также снижено количество тучных клеток, являющихся одними из основных продуцентов межклеточного вещества соединительной ткани. Это свидетельствует о том, что отёки и повышенная проницаемость в данных группах пациентов могут быть обусловлены снижением выработки гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, что способствует появлению гипергидратации ткани. Уменьшение количества эффекторных иммуноцитов, особенно фагоцитов, способствует снижению барьерных свойств эпителиальных пластов и развитию каскада воспалительных реакций. CD34, маркер эндотелия, применённый нами в исследовании для определения плотности микроциркуляторного русла микрососудов, в группе контроля имеет наименьшие показатели по сравнению с данными в группах с сопутствующей патологией, что связано с гиперемией сосудов. Инфильтрация клетками крови окружающих сосуды тканей отражает компенсаторно-приспособительные реакции в ответ на снижение барьерных свойств эпителия. При этом меньшее количество эффекторных иммуноцитов отражает уровень соответствующей низкой экспрессии генов, отвечающих за выработку рецепторных белков.

3.1.5 Морфология слизистой оболочки рта в первой группе исследования без предварительных костно-реконструктивных вмешательств после дентальной имплантации в динамике

В биоптатах слизистой оболочки рта, забранных на момент проведения дентальной имплантации в первой группе исследования без предварительно выполненных костно-реконструктивных вмешательств, выявлено повышенное содержание активированных макрофагов, тучных клеток и клеток Лангерганса. Предшественники дендритных клеток уменьшались в своем количестве либо оставались не изменны. В составе клеточных коопераций возросла доля лимфоцитов. Значительно (на 26,3 %) повышалась пролиферативная активность эпителия. У пациентов на этапе установки формирователя десны снижалось количество активированных макрофагов и Т-лимфоцитов, увеличивалось число тучных клеток и уменьшалась митотическая активность эпителиального пласта (Таблица 12).

Таблица 12 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта в первой группе исследования без предварительных костно-реконструктивных вмешательств: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этап	Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения, абс.					ИМЯ
		CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34	
I	20–39	2,60±0,05	1,63±0,06	1,20±0,04	1,69±0,02	1,75±0,05	6,29±0,07
	40–59	1,60±0,05	1,33±0,06	1,80±0,04	1,65±0,02	1,66±0,05	5,31±0,07
	60 и более	1,50±0,05	1,00±0,06	1,20±0,04	1,67±0,02	1,71±0,05	4,51±0,07
II	20–39	1,95±0,05	1,48±0,01	1,85±0,03	2,33±0,06	1,49±0,02	5,85±0,07
	40–59	2,47±0,07	1,92±0,04	2,37±0,04	1,97±0,01	1,97±0,09	2,29±0,02
	60 и более	2,05±0,03	1,70±0,02	1,97±0,02	1,55±0,03	1,67±0,03	5,48±0,08
III	20–39	1,68±0,05	1,08±0,01	1,55±0,04	2,40±0,06	1,21±0,02	5,14±0,07
	40–59	1,82±0,07	1,61±0,04	2,41±0,04	1,20±0,01	1,70±0,09	6,7±0,02
	60 и более	1,75±0,03	1,42±0,02	2,01±0,02	1,00±0,01	1,19±0,03	5,02±0,08

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

Для определения регенераторного потенциала эффекторных иммунцитов в динамике интеграции имплантатов проведён мониторинг мазков слизистой оболочки у всех пациентов данной группы (Таблица 13).

Таблица 13 - Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков в первой группе исследования без предварительных костно-реконструктивных вмешательств: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этап/ группа	Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения, абс.				ИМЯ
		Лейкоциты	Микро-организмы	Эпителиоциты		
				Ядерные	Безъядерные	
Контроль	20–39	0,95±0,05	0	60,34±0,47	40,28±0,14	0,41±0,08
	40–59	0,97±0,07	0	62,17±0,072	38,66±0,34	0,50±0,05
	60 и более	1,10±0,01	0	57,39±0,51	38,84±0,23	0,63±0,02
I	20–39	2,95±0,06	3,10±0,021	43,12±0,047	75,26±0,04	0,61±0,04
	40–59	4,71±0,09	1,30±0,017	36,77±0,072	67,19±0,34	0,71±0,02
	60 и более	9,07±0,013	4,20±0,032	34,26±0,051	72,29±0,2	0,78±0,06
II	20–39	3,96±0,08	3,10±0,068	47,84±0,015	78,30±0,41	0,41±0,02
	40–59	5,22±0,03	3,50±0,02	38,20±0,062	71,49±0,20	0,52±0,01
	60 и более	8,82±0,015	8,20±0,09	37,14±0,054	69,19±0,2	0,64±0,08
III	20–39	2,91±0,05	0,30±0,09	42,54±0,047	53,63±0,14	0,56±0,01
	40–59	4,90±0,07	0,90±0,02	38,61±0,072	59,05±0,13	0,61±0,02
	60 и более	3,04±0,011	1,80±0,07	34,98±0,051	71,22±0,23	0,72±0,02

Примечание. Критерий достоверности при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ материала пациентов в первой группе исследования без предварительных костно-реконструктивных вмешательств показал, что в первый период и на следующих этапах показатели ЛИГ СОР имеют статистически значимые отличия от таковых в контроле по количественному составу иммунцитов и регенераторному потенциалу, по данным активности гена белка Ki67 в эпителиальной пластинке слизистой оболочки, это отражает различные барьерные свойства покровного эпителия.

3.1.6 Морфология слизистой оболочки рта в первой группе исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами после дентальной имплантации в динамике

Исследования мазков в группе пациентов без сопутствующей патологии после проведения костно-реконструктивных вмешательств показали изменение цитологической картины в сравнении с таковой у пациентов в группе пациентов без сопутствующей патологии без предварительного костной пластики. В мазках идентифицировали клетки за пределами эпителиального пласта, утратившие связь с пластинкой покровного эпителия, множество дендритных клеток с везикулами в цитоплазме, свободная бактериальная флора, многочисленные эпителиоциты без контаминированных микроорганизмов, макрофаги, палочкоядерные нейтрофилы, что в совокупности с сегментоядерными нейтрофилами свидетельствует о высоких защитных свойствах иммунофагоцитарного звена и высоком регенераторном потенциале в системе дифферонов стволовых гемопоэтических клеток. Отмечено, что в мазке идентифицируются клетки с фигурами митоза, что соответствует высокому регенераторному потенциалу на фоне повышенного слущивания. Кроме того, выявляются апоптозирующие клетки, содержащие либо одно пикнотизированное ядро, либо несколько небольших мелких ядерных фрагментов. У пациентов 40-59 лет в мазках с поверхности слизистой оболочки полости рта идентифицируются апоптозирующие эпителиальные клетки, о чем свидетельствует характерная морфологическая картина: фрагментация ярко-базофильных ядер на фоне сохранной цитолеммы, а также клетки в состоянии митоза, вышедшие за пределы эпителиального пласта.

В мазке присутствуют палочкоядерные нейтрофилы, свидетельствующие не только о выходе экссудата крови с форменными элементами на поверхность слизистой оболочки, но и о пока сохранной функции кроветворения для поставки прекурсорных клеток эффекторного фагоцитарного звена (Рисунок 33, 34).

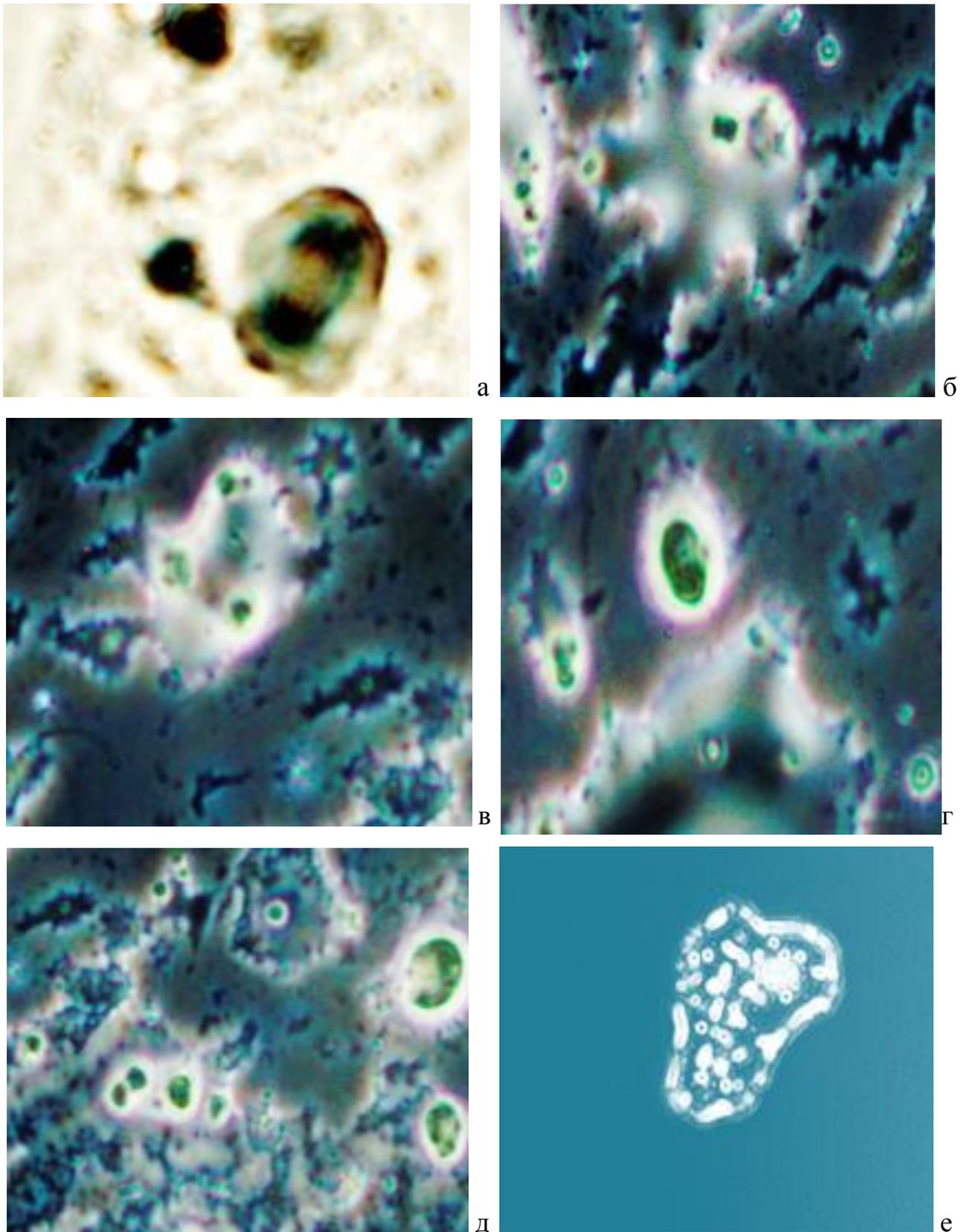


Рисунок 33 - Слизистая оболочка рта. Фазово-контрастная микроскопия: а - митоз эпителиоцита; б, в - дендритные клетки; г, д - макрофаги; е - эпителиоцит контаминированный микроорганизмами. Микрофото. Ув. X400

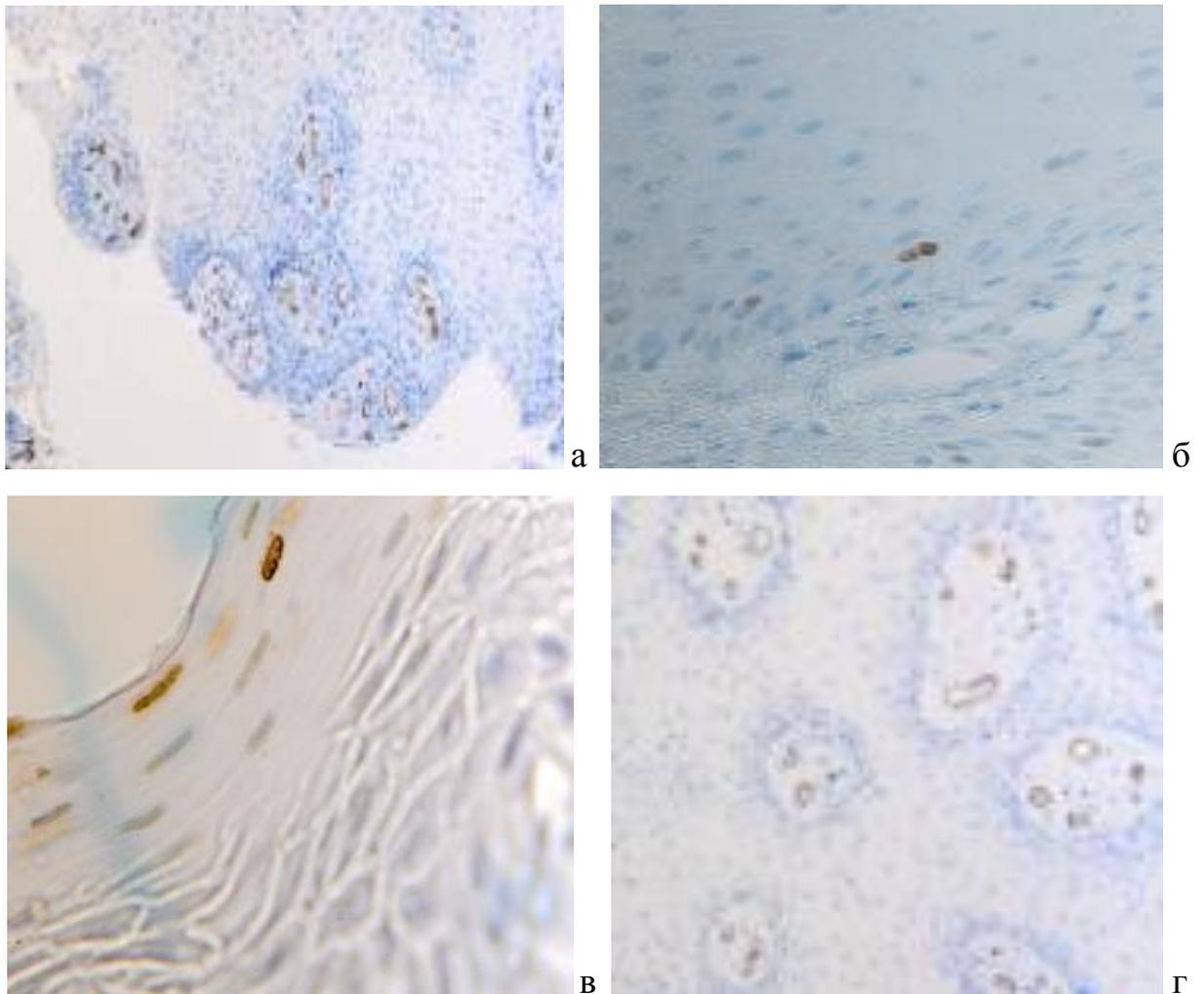


Рисунок 34 - Слизистая оболочка рта в первой группе исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами после дентальной имплантации в динамике. Иммуногистохимия: а - CD163; б - CD68; в - TUNEL; г - CD34. Микрофото. Ув. а, г X100; б X200; в X400

В подэпителиальной строме идентифицировались многочисленные сосуды капиллярного типа; в 4 случаях они имели утолщенные гипертрофированные эндотелиоциты. В просвете капилляров иногда наблюдались эритростаз и краевое расположение нейтрофилов. В поверхностном и промежуточном слоях многослойного плоского эпителия СОР выявляли ядра с большой центральной вакуолью, фрагментацию и неравномерность распределение ядерного хроматина, кариопикноз и гиперхроматоз. В промежуточном слое эпителиоциты имели полигональную форму, а к поверхности уплощались. Контуры клеток четкие. Ядра овальной или округлой формы. Хроматин имеет мелкозернистую структуру, иногда встречались ядрышки. В цитоплазме клеток

выявляли неизмененные митохондрии в небольшом количестве. Явлений пикноза не отмечено. Гладкий и гранулярный эндоплазматический ретикулум редуцирован, встречалось небольшое количество свободных рибосом.

Иммуногистохимическое исследование показало, что количество иммуноцитов различных кластерных дифференцировок отличается в сравнении с показателями в первой группе исследования без предварительных костно-реконструктивных вмешательств после дентальной имплантации, с идентификацией процессов воспаления на фоне репаративной регенерации (Таблица 14).

Таблица 14 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов первой группы исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этап	Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения, абс.					ИМЯ
		CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34	
I	20–39	2,60±0,05	1,63±0,06	1,20±0,04	1,69±0,02	1,75±0,05	6,29±0,07
	40–59	1,60±0,05	1,33±0,06	1,80±0,04	1,65±0,02	1,66±0,05	5,31±0,07
	60 и более	1,50±0,05	1,00±0,06	1,20±0,04	1,67±0,02	1,71±0,05	4,51±0,07
II	20–39	2,83±0,04	2,32±0,06	2,65±0,05	3,13±0,04	2,35±0,05	6,7±0,07
	40–59	3,15±0,09	2,74±0,04	3,17±0,08	2,56±0,02	2,6±0,07	3,1±0,04
	60 и более	2,64±0,02	2,44±0,05	2,4±0,015	2,38±0,03	2,65±0,06	6,52±0,03
III	20–39	2,24±0,06	1,9±0,07	2,25±0,03	2,78±0,05	2,2±0,06	6,2±0,02
	40–59	2,11±0,04	2,37±0,07	2,9±0,04	2,20±0,06	2,54±0,09	7,1±0,07
	60 и более	2,37±0,07	2,2±0,02	2,54±0,05	1,84±0,04	2,0±0,05	6.13±0,08

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

Для определения регенераторного потенциала эффекторных иммуноцитов в этой группе проведён мониторинг мазков слизистой пациентов всех возрастных групп (Таблица 15).

Таблица 15 - Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков в первой группе исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этап/ группа	Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения, абс.				ИМЯ
		Лейкоциты	Микро- организмы	Эпителиоциты		
				Ядерные	Безъядерные	
Контроль	20–39	0,95±0,05	0	60,34±0,47	40,28±0,14	0,41±0,08
	40–59	0,97±0,07	0	62,17±0,072	38,66±0,34	0,50±0,05
	60 и более	1,10±0,01	0	57,39±0,51	38,84±0,23	0,63±0,012
I	20–39	2,95±0,06	3,10±0,021	43,12±0,047	75,26±0,04	0,61±0,04
	40–59	4,71±0,09	1,30±0,017	36,77±0,072	67,19±0,34	0,71±0,012
	60 и более	9,07±0,03	4,20±0,032	34,26±0,051	72,29±0,2	0,78±0,06
II	20–39	5,16±0,08	4,4±0,08	52,06±0,34	83,44±0,63	0,47±0,04
	40–59	7,1±0,06	4,78±0,06	43,41±0,36	78,61±0,52	0,59±0,06
	60 и более	10,02±0,08	9,42±0,07	47,10±0,40	74,60±0,63	0,71±0,07
III	20–39	4,12±0,06	1,3±0,06	51,66±0,52	59,08±0,48	0,51±0,08
	40–59	6,24±0,03	1,96±0,08	45,51±0,22	65,92±0,44	0,7±0,05
	60 и более	4,28±0,08	2,58±0,05	41,12±0,64	78,26±0,53	0,78±0,07

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

Приведенные данные подтверждают возможность применения фазово-контрастной микроскопии в качестве экспресс-диагностики нарушений локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта при дентальной имплантации. Более детальная и точная оценка возможна при иммуногистохимическом исследовании биоптата.

3.1.7 Морфология слизистой оболочки рта у пациентов второй группы исследования с посттравматическими дефектами челюстей с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами после дентальной имплантации в динамике

После костно-реконструктивных вмешательств, последующей имплантации в слизистой оболочке у пациентов данной группы зарегистрировано изменение количества клеток макрофагального пула и лимфоцитов CD34, CD68, CD163, p53 (Рисунок 35, Таблица 16).

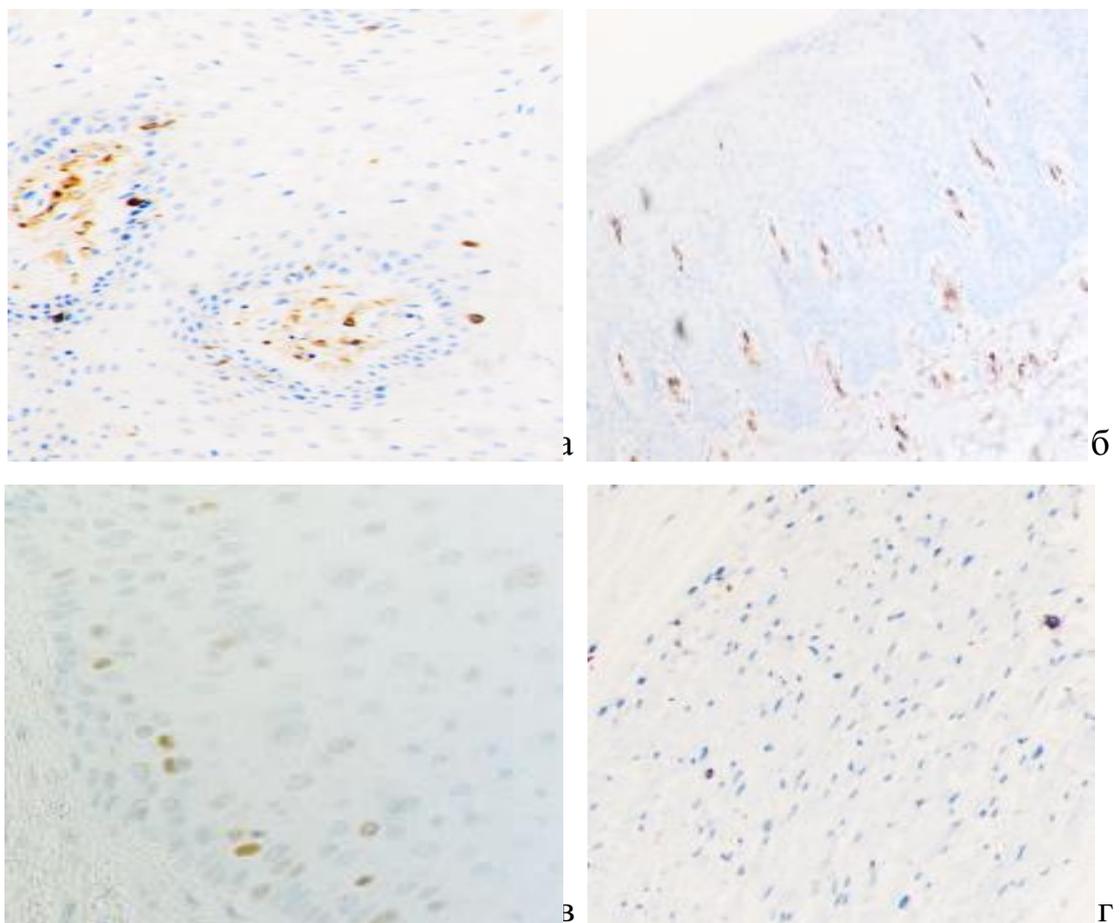


Рисунок 35 - Слизистая оболочка рта во второй группе исследования с посттравматическими дефектами челюстей с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами после дентальной имплантации в динамике. Иммуногистохимия: а - CD163; б - CD34; в - p53; г - CD68. Микрофото. Ув. а, б, г X100; в X200

Таблица 16 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов второй группы исследования, с посттравматическими дефектами челюстей с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этап	Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения, абс.					ИМЯ
		CD163	CD4/8	CD68	CD204	CD34	
I	20–39	1,92±0,07	2,6±0,07	1,42±0,01	3,68±0,02	4,09±0,09	9,51±0,03
	40–59	1,75±0,05	1,54±0,07	1,8±0,04	1,23±0,02	2,02±0,05	3,68±0,02
	60 и более	1,6±0,05	1,38±0,04	0,94±0,04	1,67±0,04	1,85±0,05	1,43±0,02
II	20–39	3,54±0,07	3,22±0,08	3,56±0,09	4,02±0,08	3,15±0,07	7,5±0,09
	40–59	3,85±0,06	3,65±0,05	4,07±0,05	3,66±0,07	3,54±0,14	4,3±0,14
	60 и более	3,58±0,06	3,20±0,15	3,36±0,01	3,44±0,03	3,70±0,08	7,34±0,08
III	20–39	3,08±0,05	3,0±0,09	3,14±0,07	3,64±0,07	3,12±0,07	7,1±0,06
	40–59	2,94±0,07	3,42±0,05	3,7±0,07	3,20±0,05	3,67±0,09	8,02±0,09
	60 и более	3,12±0,07	3,12±0,06	3,34±0,09	2,77±0,06	2,9±0,11	7,20±0,08

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

Для определения регенераторного потенциала эффекторных иммунцитов в этой группе проведён мониторинг мазков слизистой у пациентов всех возрастных групп (Таблица 17).

Таблица 17 - Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков у пациентов второй группы исследования с посттравматическими дефектами челюстей с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Этап/ группа	Возраст, лет	Кол-во клеток в поле зрения, абс.				ИМЯ
		Лейкоциты	Микро- организмы	Эпителиоциты		
				Ядерные	Безъядерные	
Контроль	20–39	0,95±0,05	0	60,34±0,47	40,28±0,14	0,41±0,08
	40–59	0,97±0,07	0	62,17±0,072	38,66±0,34	0,50±0,05
	60 и более	1,10±0,011	0	57,39±0,51	38,84±0,23	0,63±0,02
I	20–39	3,27±0,05	4,02±0,032	49,14±0,43	79,14±0,33	0,78±0,06
	40–59	4,92±0,07	2,12±0,036	42,38±0,82	73,41±0,17	0,82±0,16
	60 и более	9,73±0,08	4,92±0,051	51,45±0,72	76,25±0,38	0,86±0,13
II	20–39	6,72±0,12	5,8±0,07	61,93±0,32	87,44±0,43	0,49±0,07
	40–59	8,4±0,08	5,94±0,06	51,13±0,54	81,28±0,66	0,63±0,12
	60 и более	11,8±0,08	11,2±0,17	55,24±0,32	79,64±0,78	0,75±0,06
III	20–39	5,64±0,06	3,22±0,06	60,74±0,47	67,15±0,83	0,56±0,05
	40–59	7,8±0,13	3,44±0,12	48,59±0,38	71,61±0,59	0,75±0,08
	60 и более	5,36±0,06	3,76±0,15	44,63±0,73	82,02±0,48	0,83±0,03

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

Выявленные изменения свидетельствуют не только о высоком регенераторном потенциале, но и о повышенном уровне апоптоза.

3.1.8 Морфология слизистой оболочки рта у пациентов второй группы исследования после имплантации в динамике

Морфологические изменения СОР у пациентов этой группы характеризовались тем, что митотический индекс в эпителии менялся, однако, к значениям нормы не возвращался.

Снижение количества CD163 клеток на поверхности эпителия можно связать с исчезновением их в эпителиальных пластах и выходом в собственную пластинку СОР или на её поверхность.

Также наблюдается идентификация CD4 и CD8 не в собственной пластинке, а в составе дифферонов эпителиального пласта. Анализ активности Ki67, проведенный с помощью иммуногистохимических методов на эпителиоциты, необратимо вступившие в митоз, выявил увеличение их количества. Эти данные могут свидетельствовать о неправомерности применения Ki67 при подозрении на малигнизацию, так как увеличение показателя может происходить при нормальной репаративной регенерации.

Результаты определения p53 и p63, а также и клетки с морфологическими признаками апоптоза в эпителиальной пластинке свидетельствуют о несоответствии барьерных функций эпителия и репаративной регенерации (Рисунок 36).

Изменение параметров ЛИГ СОР, индекса пролиферации у пациентов с сопутствующей патологией в различных возрастных группах позволили установить, что наиболее значимыми в диагностическом плане для прогнозирования остеоинтеграции при дентальной имплантации являются не только данные о содержании макрофагов, дендритных клеток и лимфоцитов, но и данные по активности генов p53, p63 и характеристика процесса апоптоза, который, в совокупности с пролиферативной активностью, отражает пластические и барьерные свойства кератиноцитов.

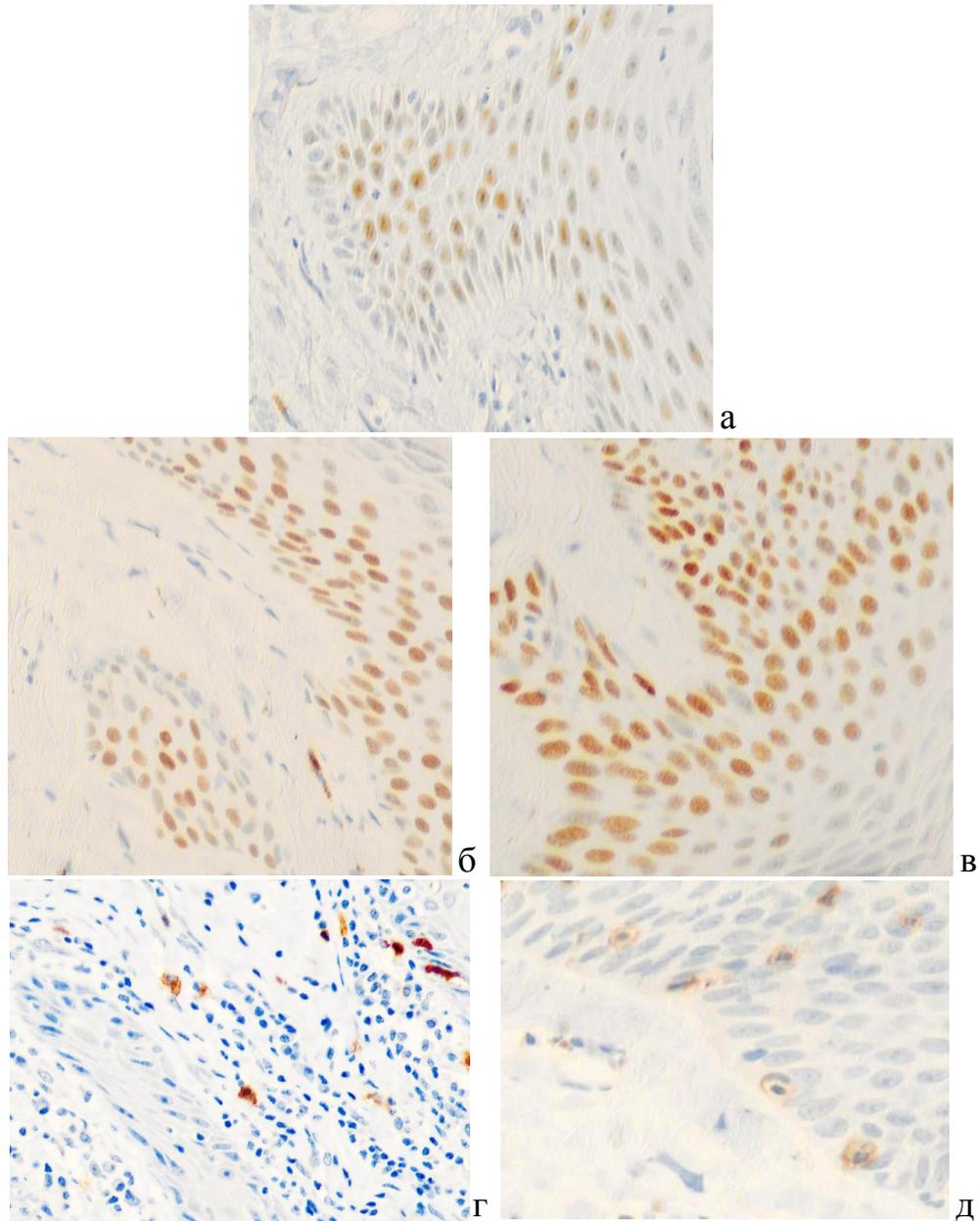


Рисунок 36 - Слизистая оболочка рта пациентов второй группы исследования после имплантации в динамике: а - p53 (I этап), б, в - p53 (II, III этап); г - Ki67, д - CD4. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X200

Анализ данных статистической обработки иммуногистохимических результатов и результатов цитологического исследования показал, что состояние поверхности слизистой оболочки отражает её иммунный гомеостаз и может быть использовано как для предварительной оценки в проведении необходимых лечебных мероприятий в плане подготовки групп риска к имплантации, так и для мониторинга динамики процесса остеоинтеграции имплантата, а также прогнозирования исходов проведённых мероприятий (Таблица 18-22, Рисунок 37-41).

Таблица 18 - Показатели локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки рта в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов у пациентов первой группы исследования: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III).

Этапы исследования	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)						
	Иммуноциты				Ki67	p53	p63
	CD163	CD4/8	CD68	CD204			
I	1,9 ±0,02	1,33 ±0,08	1,4 ±0,05	1,66 ±0,05	5,25 ±0,01	1,42 ±0,06	4,12 ±0,04
II	2,86 ±0,05	2,5 ±0,06	2,77 ±0,04	1,8 ±0,04	5,1 ±0,04	3,2 ±0,03	8,9 ±0,014
III	2,24 ±0,06	2,13 ±0,016	2,57 ±0,07	3,5 ±0,09	8,22 ±0,07	5,12 ±0,04	6,27 ±0,05

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

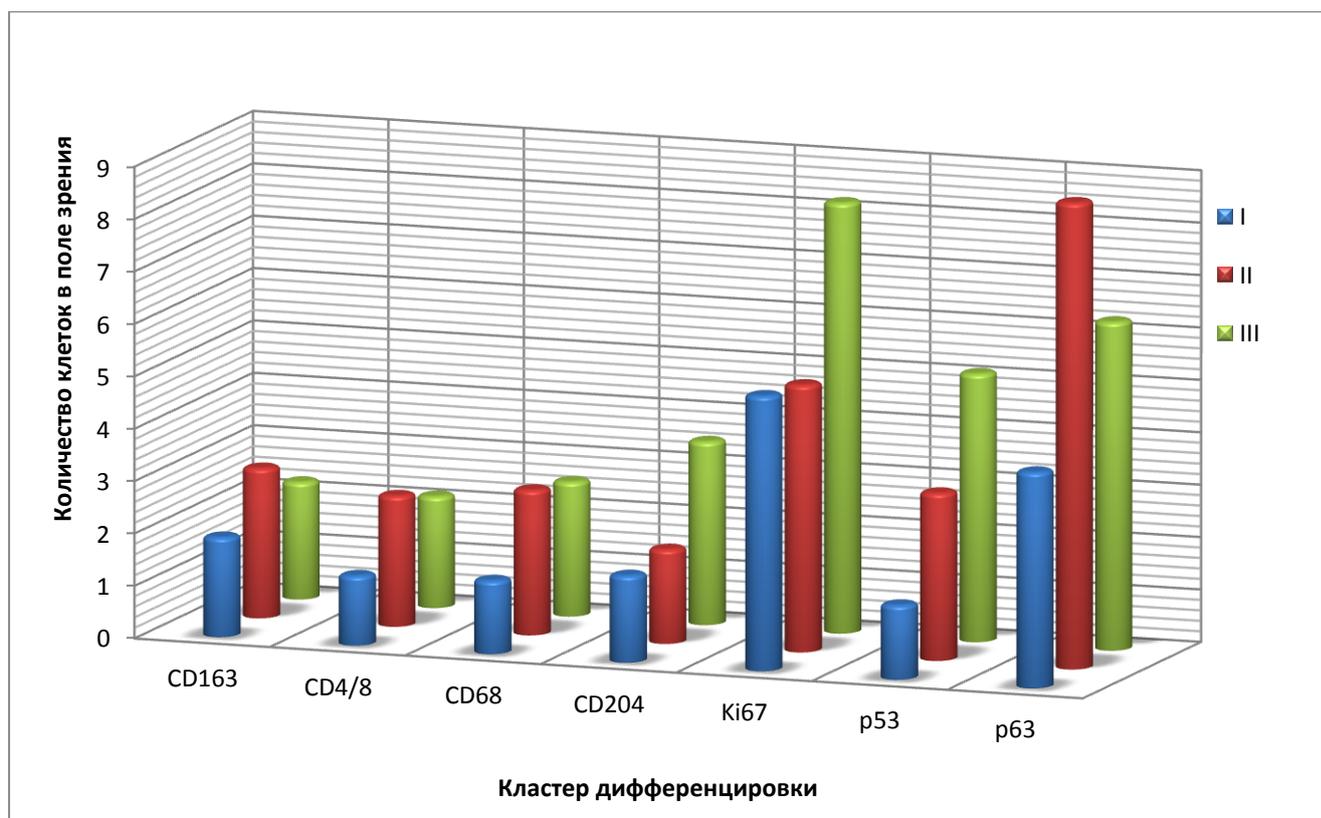


Рисунок 37 - Показатели локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки рта в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов у пациентов первой группы исследования: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Таблица 19 - Показатели иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов у пациентов второй группы исследования с посттравматическими дефектами альвеолярных отростков челюстей с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III).

Этапы исследования	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)						
	Иммуноциты				Ki67	p53	p63
	CD163	CD4/8	CD68	CD204			
I	1,75 ±0,014	1,84 ±0,07	1,39 ±0,05	2,1 ±0,053	6,13 ±0,01	5,2 ±0,07	5,4 ±0,046
II	3,65 ±0,03	3,36 ±0,022	3,66 ±0,08	3,7 ±0,082	6,08 ±0,032	2,2 ±0,02	3,7 ±0,04
III	3,04 ±0,032	3,18 ±0,04	3,4 ±0,05	3,4 ±0,05	7,3 ±0,05	1,8 ±0,048	2,8 ±0,09

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

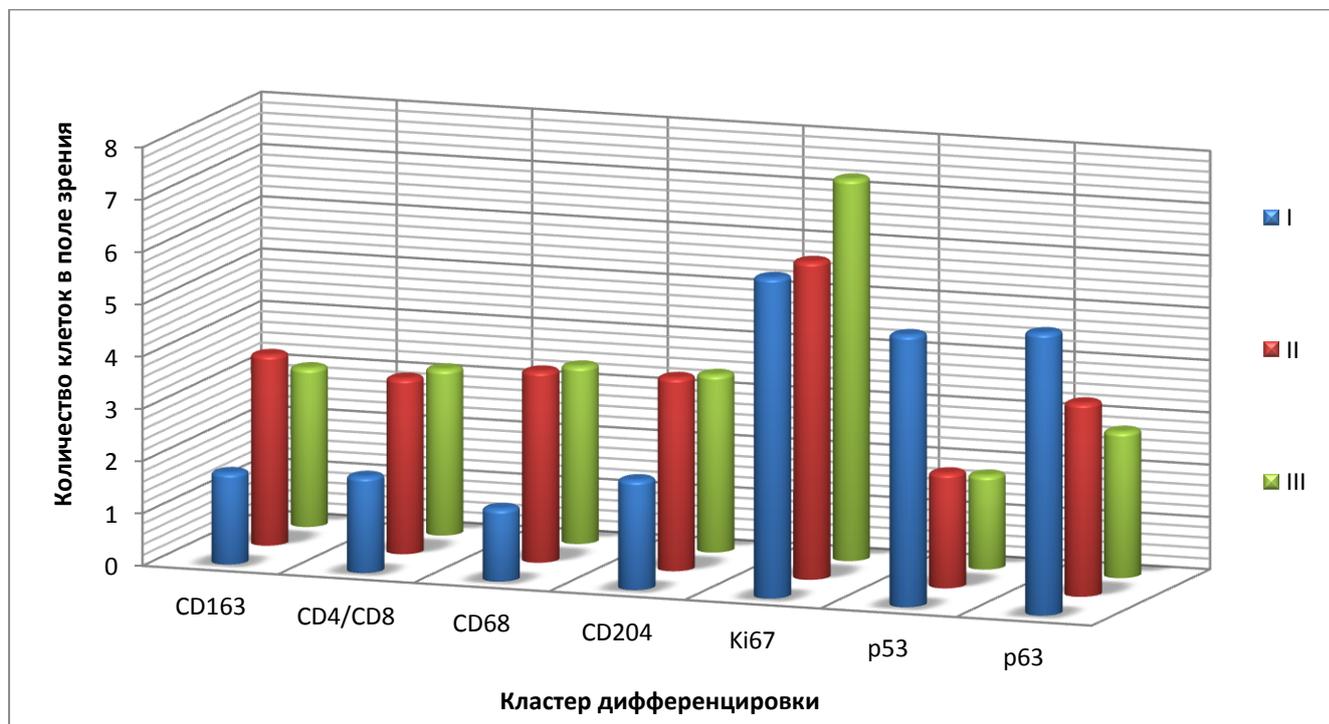


Рисунок 38 - Показатели иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов у пациентов второй группы исследования с посттравматическими дефектами альвеолярных отростков челюстей с костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Таблица 20 - Динамика показателей локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов у пациентов второй группы исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III).

Этапы исследования	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)						
	Иммуноциты				Ki67	p53	p63
	CD163	CD4/8	CD68	CD204			
I	1,7 ±0,04	1,49 ±0,06	2,48 ±0,05	2,39 ±0,042	3,78 ±0,03	6,2 ±0,054	6,7 ±0,05
II	4,3 ±0,06	4,24 ±0,046	4,72 ±0,02	2,4 ±0,084	5,6 ±0,04	4,7 ±0,072	5,1 ±0,024
III	5,1 ±0,04	4,7 ±0,05	4,8 ±0,08	4,1 ±0,07	4,9 ±0,08	2,9 ±0,06	4,8 ±0,072

Различия данных в динамике имплантации являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

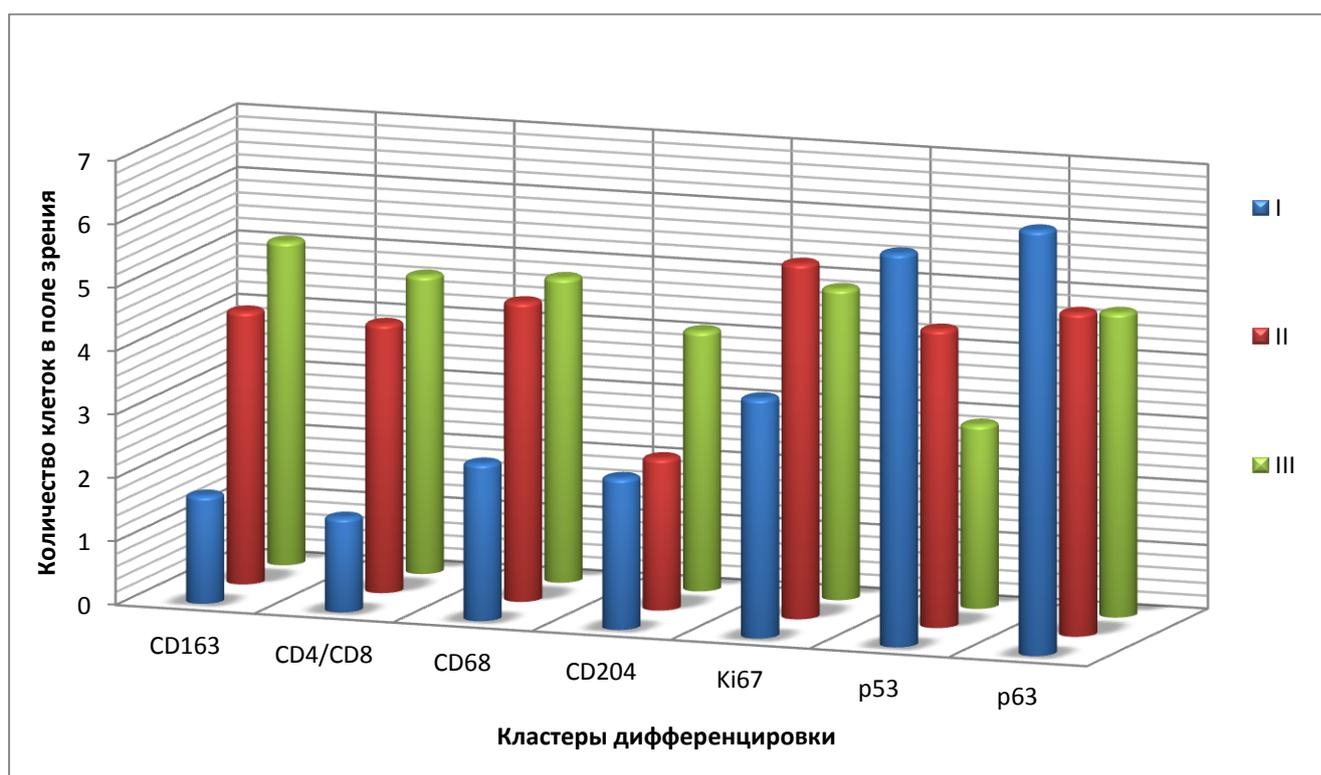


Рисунок 39 - Динамика показателей локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов у пациентов второй группы исследования с предварительными костно-реконструктивными вмешательствами: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Таблица 21 - Уровень апоптоза (p53) в слизистой оболочке рта у пациентов второй группы исследования в сравнении с контрольной группой в динамике: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III).

Этапы исследования	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)			
	Группы исследования			
	Контрольная	Подгруппы второй группы исследования		
		ОП	О1	ММ
I	2,31±0,044	3,45±0,07	4,19±0,018	4,91±0,64
II	-	4,12±0,054	4,08±0,057	5,62±0,078
III	-	2,38±0,028	2,9±0,32	5,11±0,062

Примечание. Различия данных являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

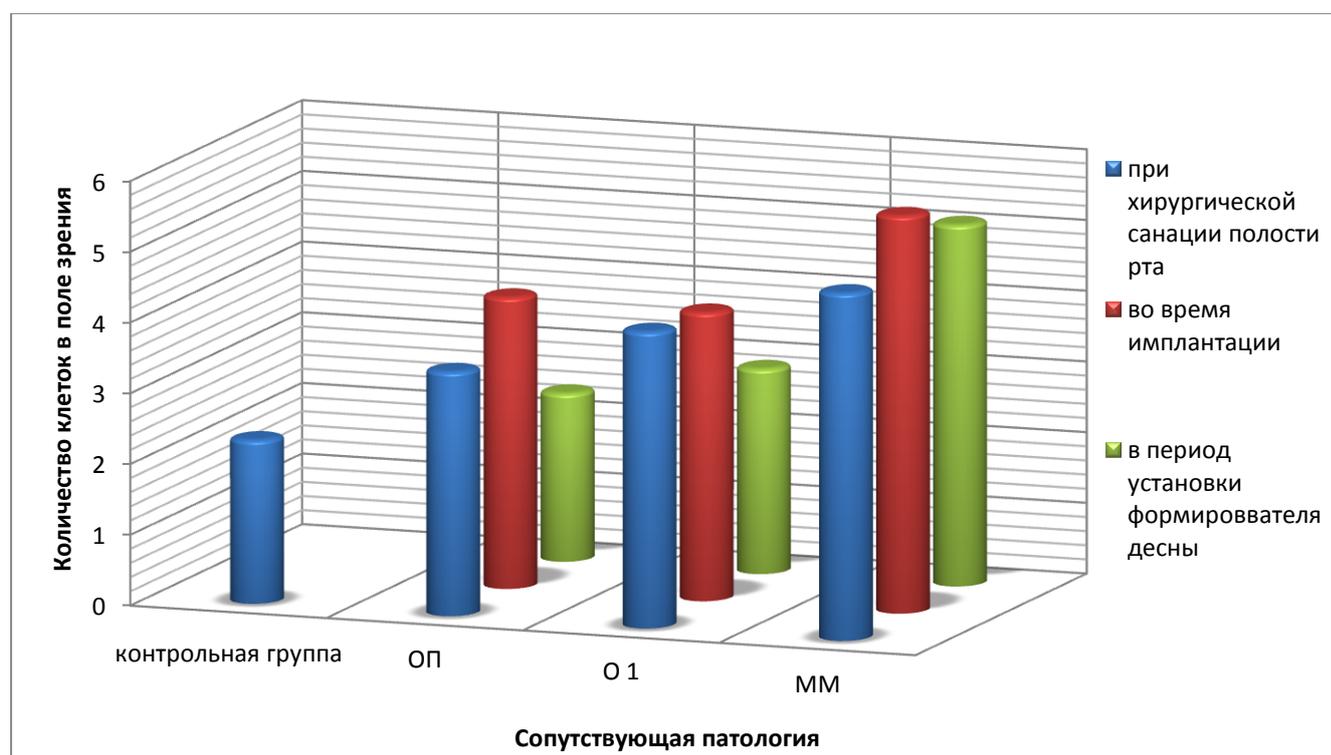


Рисунок 40 - Уровень апоптоза (p53) в слизистой оболочке рта у пациентов второй группы исследования в сравнении с контрольной группой в динамике: при хирургической санации полости рта (I), во время имплантации (II), в период установки формирователя десны (III)

Прямая сильная корреляционная связь между митотическим индексом эпителия СОР и количеством макрофагов ($r = 0,8$), обратная слабая корреляция с возрастом пациентов ($r = -0,3$) и прямая сильная корреляционная зависимость с количеством тучных клеток и клеток Лангерганса ($r = 0,7$) была выявлена с помощью однофакторного корреляционного анализа с применением двусторонних тестов по методу Пирсона.

Однофакторный корреляционный анализ линейной связи, проведенный для каждой пары признаков, дает возможность сделать заключение о имеющемся статистически значимом коэффициенте корреляции ($r = 0,8$), это в свою очередь означает, что имеется достоверная сильная прямая корреляционная зависимость между изменениями ЛИГ СОР пациентов в возрастном аспекте и параметрами цитологических показателей, полученными методом фазово-контрастной микроскопии.

Наличие одного или нескольких из перечисленных признаков в мазках-отпечатках при дальнейшем исследовании биопсийного материала в 98 % случаев сопровождалось изменениями показателей ЛИГ СОР в период костно-реконструктивных вмешательств, во время имплантации и при установке формирувателей десны.

Макрофаги, интраэпителиальные лимфоциты, тучные и дендритные клетки достаточно быстро реагируют на проведенную имплантацию.

Анализ данных показал, что именно избыток иммунокомпетентных клеток (Таблица 22, Рисунок 41) в СОР в области выполненной имплантации может служить важным прогностическим признаком остеоинтеграции имплантата и показателем наличия, либо отсутствия возможных осложнений.

Однако забор биопсийного материала производят лишь по ограниченным показаниям и в настоящее время не является стандартным методом диагностики текущего состояния СОР при дентальной имплантации.

Таблица 22 - Распределение иммуноцитов в структурах слизистой оболочки у пациентов контрольной и второй группы исследования после дентальной имплантации (второй этап исследования).

Структуры слизистой оболочки	Кол-во клеток в поле зрения (M±m)			
	Группы исследования			
	Контрольная	Подгруппы второй группы исследования		
ОП		О1	ММ	
эпителий	3,17±0,084	5,17±0,078	5,93±0,045	9,07±0,058
собственная пластинка	1,12±0,08	4,43±0,056	5,27±0,04	6,2±0,052
В просвете сосудов	1,26±0,06	2,21±0,038	3,14±0,047	5,15±0,061

Примечание. Различия данных являются статистически значимыми ($p < 0,05$)

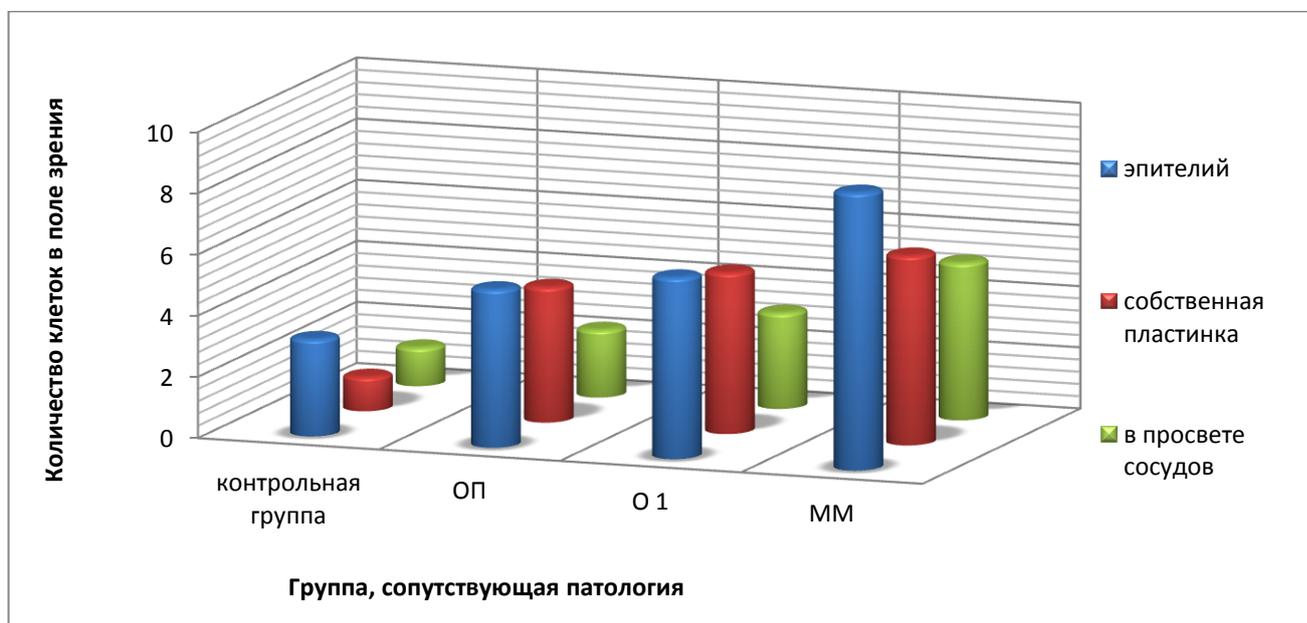


Рисунок 41 - Распределение иммуноцитов в структурах слизистой оболочки у пациентов контрольной и второй группы исследования в динамике, после дентальной имплантации

Результаты сравнения показателей в этой группе пациентов и анализа клинических случаев отторжения имплантатов свидетельствуют о том, что дентальная имплантация в подобных условиях должна быть отсрочена до нормализации всех показателей иммунного гомеостаза в СОР. При правильной подготовке пациента к имплантации круг противопоказаний и риски могут быть значительно уменьшены, а своевременная имплантация будет более эффективной с нормализацией сроков остеоинтеграции имплантатов.

Клинический пример 2.

Больная К., 20 лет, медицинская карта амбулаторного больного № 42/08, обратился в ООО «Клиника дентальной имплантации» - клиническую базу ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России 20.11.2008 с жалобами на частичное отсутствие зубов, невозможность полноценно пережевывать пищу. Пациентка длительное время наблюдается по поводу ангидротической эктодермальной дисплазии, из характерных симптомов у нее имеются: гипотрихоз, умеренный гипогидроз, частичное первичное отсутствие зубов – отсутствуют 1.8, 1.3, 2.3, 2.8, 3.5, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2 зубы (рисунок 42). На основании данных анамнеза, осмотра, основных и дополнительных методов обследования установлен диагноз: частичное отсутствие зубов нижней челюсти МКБ-10 K08.1, ангидротическая эктодермальная дисплазия МКБ-10 Q77.6.



Рисунок 42 - Внутриротовая фотография. Пациентка К. 20 лет. Эктодермальная дисплазия. Выраженная горизонтальная атрофия альвеолярного гребня в области отсутствующих резцов.

В объеме предоперационного обследования пациентке проведена биопсия СОР в области будущего доступа. Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4/CD8 – 0,95; CD34 – 1,5; CD68 – 1,44; CD163 – 0,87; CD204 – 2,08; Ki67 – 6,02; p53 – 1,78; p63 – 1,94.

Через три месяца проведена дентальная имплантация в область отсутствующих 3,5, 3.2, 4.2 зубов. При этом выполнена повторная биопсия СОР в области доступа. В постоперационном периоде проводили комплексное лечение: системную противовоспалительную и антибактериальную терапию. В раннем постоперационном периоде выполнена контрольная панорамная томография челюстей (рисунок 43). Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4/CD8 – 1,02; CD34 – 1,62; CD68 – 1,29; CD163 – 0,96; CD204 – 2,12; Ki67 – 6,71; p53 – 1,72; p63 – 2,13.

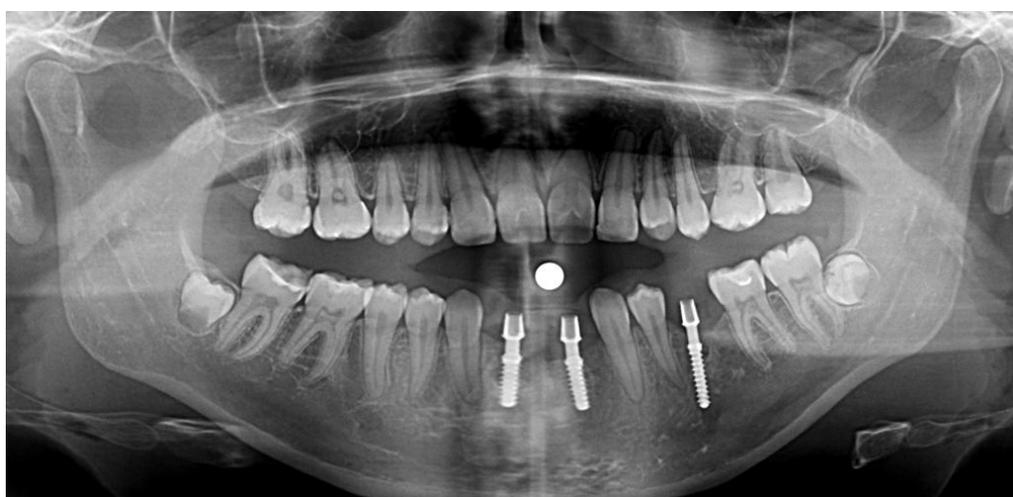


Рисунок 43 - Панорамная томограмма челюстей той же пациентки. Через 3 дня после инсталляции дентальных имплантатов.

В постоперационном периоде проводили комплексное лечение: системную противовоспалительную и антибактериальную терапию. Через 6 месяцев после начала лечения и 3 месяцев после предыдущего вмешательства (дентальной имплантации) выполнена коррекция десневого края в области имплантата в позиции 3.5 зуба, при этом проведено иссечение фрагментов прикрепленной десны. Выполнена контрольная панорамная томография челюстей (рисунок 44). Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4/CD8 – 1,5; CD34 – 1,84; CD68 – 1,4; CD163 – 1,74; CD204 – 2,88; Ki67 – 7,24; p53 – 2,32; p63 – 2,4.

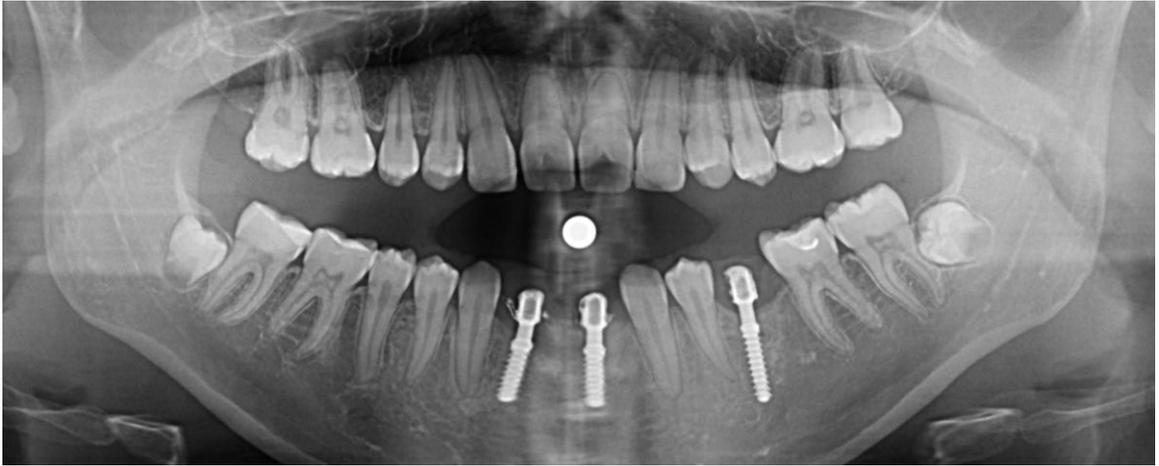


Рисунок 44 - Панорамная томограмма челюстей той же пациентки. Через 3 месяца после инсталляции дентальных имплантатов.

За последующие 10 лет наблюдения пациентка жалоб на нарушение пережевывания пищи не предъявляла, при рентгенологическом обследовании интеграция имплантатов удовлетворительная (рисунок 45).

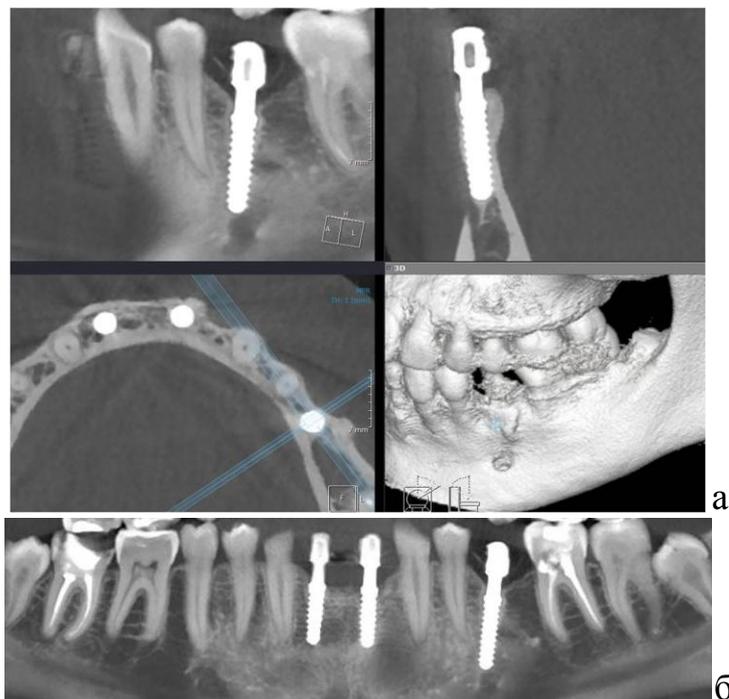


Рисунок 45 - Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого скелета той же пациентки: а - мультипланарная реформация (коронарный, сагиттальный и аксиальный реформаты) и объемный рендеринг, б - панорамная томограмма зубного ряда нижней челюсти с толщиной слоя 1 мм. Срок после инсталляции имплантатов - 6 лет.

3.1.9 Морфология слизистой оболочки в группе пациентов с верхнечелюстными синуситами после костно-реконструктивных вмешательств и последующей дентальной имплантации

Признаки отличия слизистой оболочки верхнечелюстного синуса от оболочки проксимального отдела дыхательных путей: она не содержит кавернозной ткани; включает небольшое количество слизистых желез; очень тонкая и обильно кровоснабжена.

Толщина слизистой оболочки околоносовых синусов колеблется в пределах 120–1000 мкм, что не позволяет идентифицировать ее при лучевом обследовании, однако при возникновении воспалительных изменений ее объем может увеличиваться в сотни и тысячи раз, что хорошо визуализируется на рентгенограммах.

Когда дентальная имплантация необходима у пациентов с воспалительными процессами в ВЧС это требует предварительной подготовки.

При исследовании биопсионного материала пациентов с верхнечелюстными синуситами продолжительностью 1–1,5 месяца, по сравнению с контролем была отмечена гипертрофия слизистой оболочки и гиперплазия бокаловидных клеток (Рисунок 46).

Слизистая становится гиперемированной, гиперплазированной и содержит лейкоцитарный инфильтрат. При прогрессировании патологического процесса однослойный многорядный эпителий атрофируется и теряет реснички (Рисунок 47). Базальная мембрана утолщается, сосуды гиалинизируются и склерозируются.

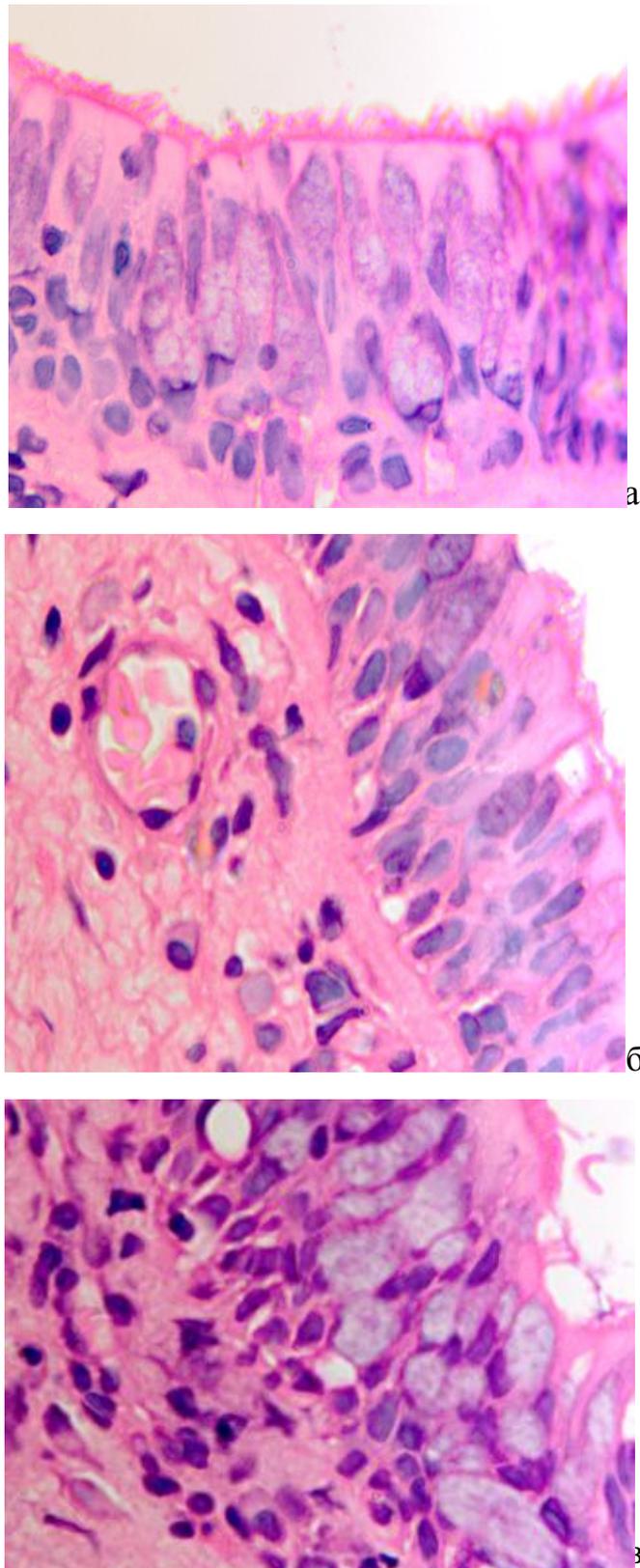


Рисунок 46 - Варианты СОВЧС: а - эпителий в норме; б - исчезают реснички на апикальной поверхности; в - гипоплазия и апоптоз бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. X200

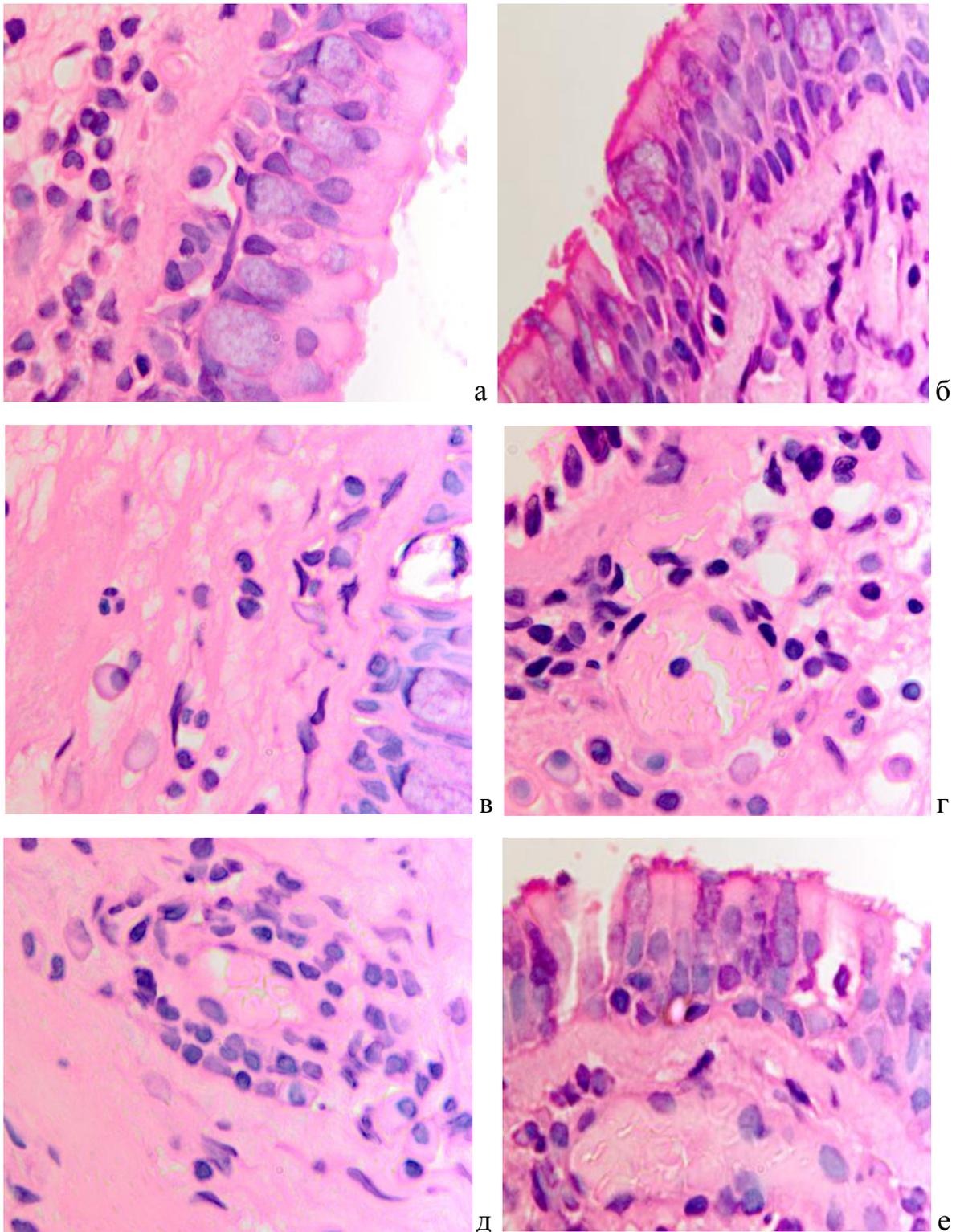


Рисунок 47 - Варианты СО ВЧС: а - гипоплазия и апоптоз бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны; б–е - инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; гипертрофия эндотелия и облитерация просвета сосудов, апоптоз, утолщение базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. X200

Иммуногистохимические исследования свидетельствуют о миграции эффекторных иммунных клеток в собственную пластинку, как следствие этого, снижаются барьерные свойства эпителиальной пластинки (Рисунок 48).

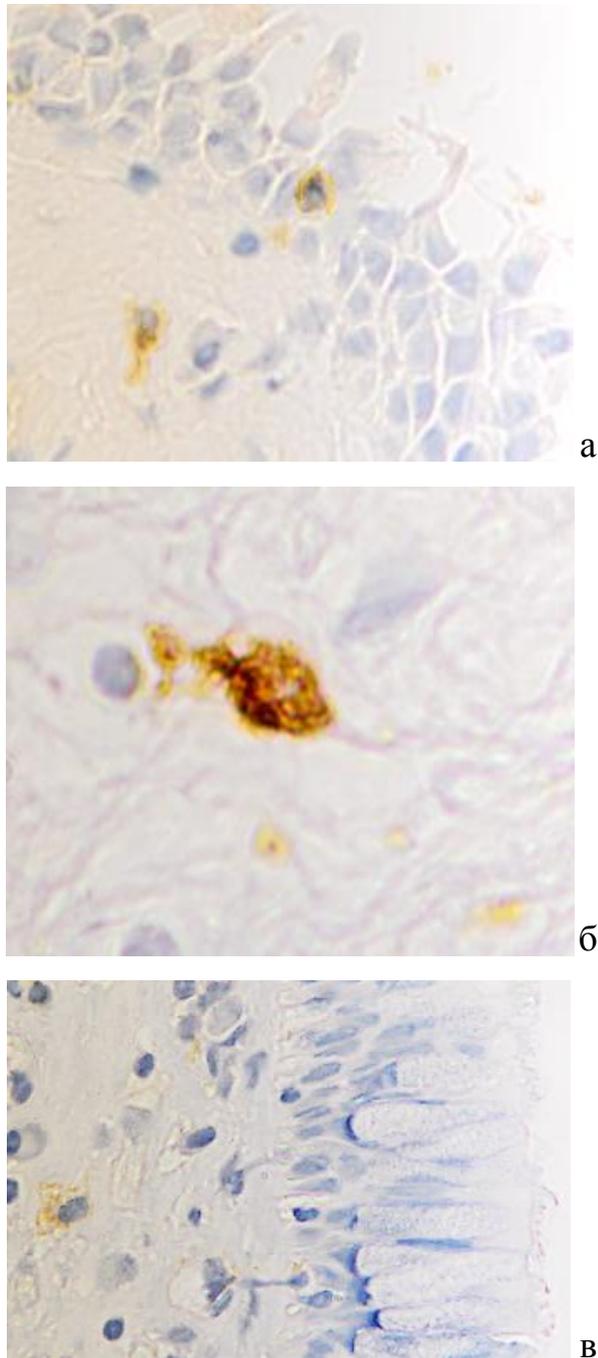


Рисунок 48 - Слизистая оболочка верхнечелюстного синуса человека. В норме (а) дендритные клетки выявляются и в эпителиальной пластинке, и в собственной пластинке слизистой оболочки. При одонтогенных синуситах дендритные клетки идентифицируются исключительно в собственной пластинке (б, в). Иммуногистохимия. Микрофото. Ув.: а, в - X200; б - X 400.

Среди методов иммуногистохимического исследования слизистой оболочки верхнечелюстного синуса при патологическом процессе наиболее адекватными на современном этапе является идентификация соотношения маркеров CD4/CD8.

Дегенеративные изменения реснитчатых эпителиоцитов в раннем периоде представлены снижением количества митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети, увеличением ядерно-цитоплазматических отношений, это связано с нарушением эвакуации секрета из бокаловидных клеток. В результате реституции пролиферирующих стволовых клеток происходит замещение однослойного многорядного эпителия многослойным, что спровоцировано возникновением воспалительного инфильтрата в слое эпителиальной пластинки слизистой оболочки верхнечелюстного синуса в совокупности с деструкцией базальной мембраны и гибелью базальных и бокаловидных клеток в отсутствие дифференцировки и специализации.

Лейкоцитарная инфильтрация в пределах собственной пластинки и на поверхности эпителия, происходит совместно с деструкцией базальной мембраны. Эпителий метаплазирует в однорядный кубический и многослойный плоский ороговевающий или неороговевающий при длительности проявлений синусита более 3 месяцев.

Установлено, что соотношение CD4/ CD8 иммуноцитов в слизистой оболочке верхнечелюстных синусов возрастает, но при продолжительности проявлений синусита более 6 месяцев уменьшается количество CD4 клеток, одновременно возрастает CD8 как в эпителиальной пластинке, так и на поверхности СОВЧС (Рисунок 49, 50; Таблица 23).

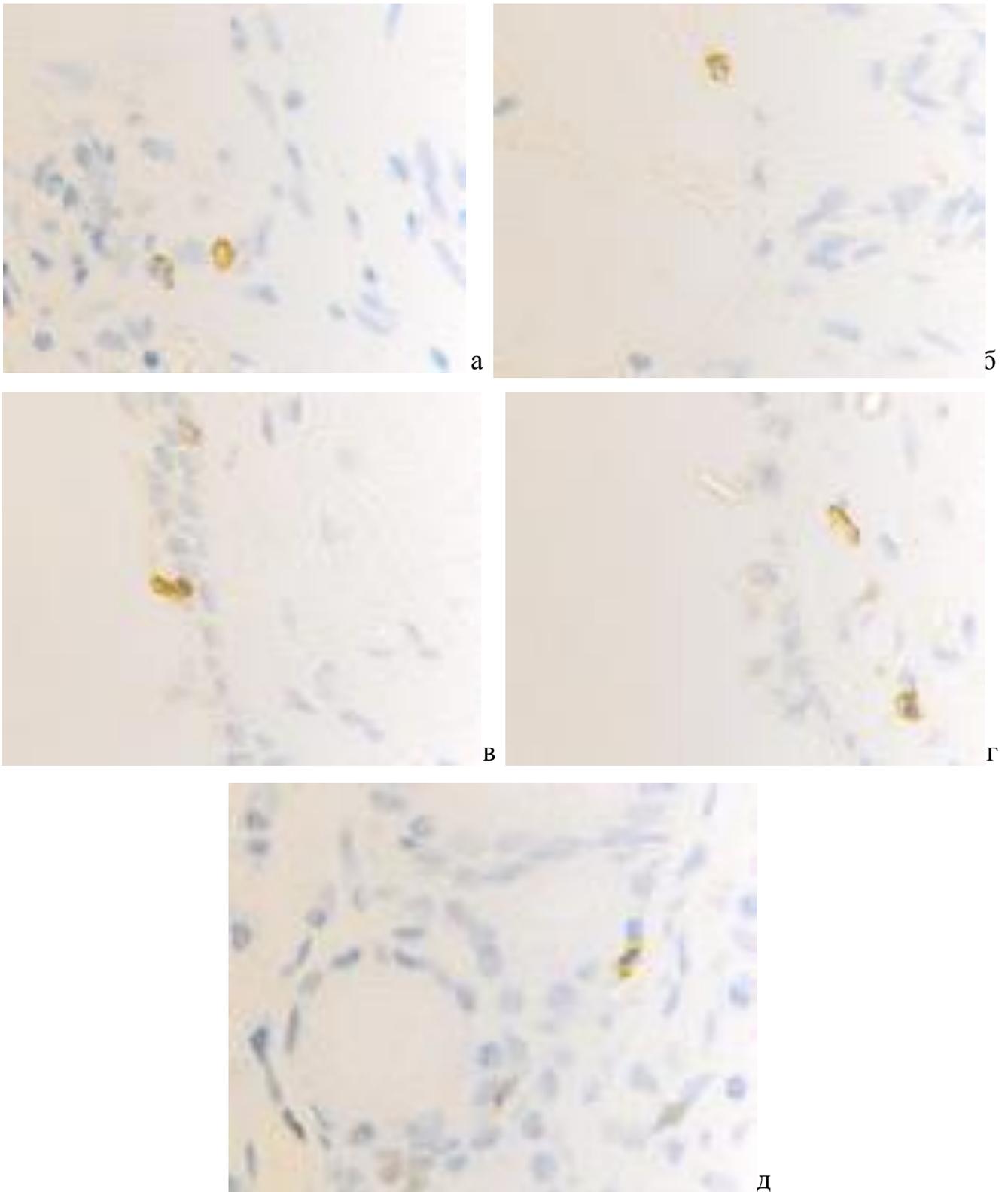


Рисунок 49 - CD4-инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки верхнечелюстного синуса (а, б). Идентификация CD8 лимфоцитов, как на поверхности эпителия, так и в собственной пластинке слизистой оболочки синуса (в–д). Разрушение эпителиальной пластинки, реснитчатого эпителия, апоптоз бокаловидных клеток. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. X400.

Таблица 23 - Показатели локального иммунного гомеостаза в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса в норме и при одонтогенном верхнечелюстном синусите

Возраст	Продолжительность заболевания							
	Контроль	1–1,5 мес	3–6 мес	1 год и более	Контроль	1–1,5 мес	3–6 мес	1 год и более
	CD 4				CD 8			
От 20 до 39 лет	1,69 ± 0,11	3,78 ± 0,11	3,21 ± 0,05	2,60 ± 0,07	1,41 ± 0,08	2,79 ± 0,23	3,45 ± 0,27	3,57 ± 0,12
От 40 до 59 лет	1,55 ± 0,09	2,77 ± 0,09	3,64 ± 0,07	3,24 ± 0,05	1,09 ± 0,06	2,53 ± 0,19	3,37 ± 0,1	3,44 ± 0,13
Старше 60 лет	1,43 ± 0,05	2,44 ± 0,17	3,15 ± 0,11	2,99 ± 0,14	1,06 ± 0,09	2,01 ± 0,18	3,24 ± 0,22	3,35 ± 0,16

Примечание. Критерий достоверности при уровне значимости $p < 0,05$.

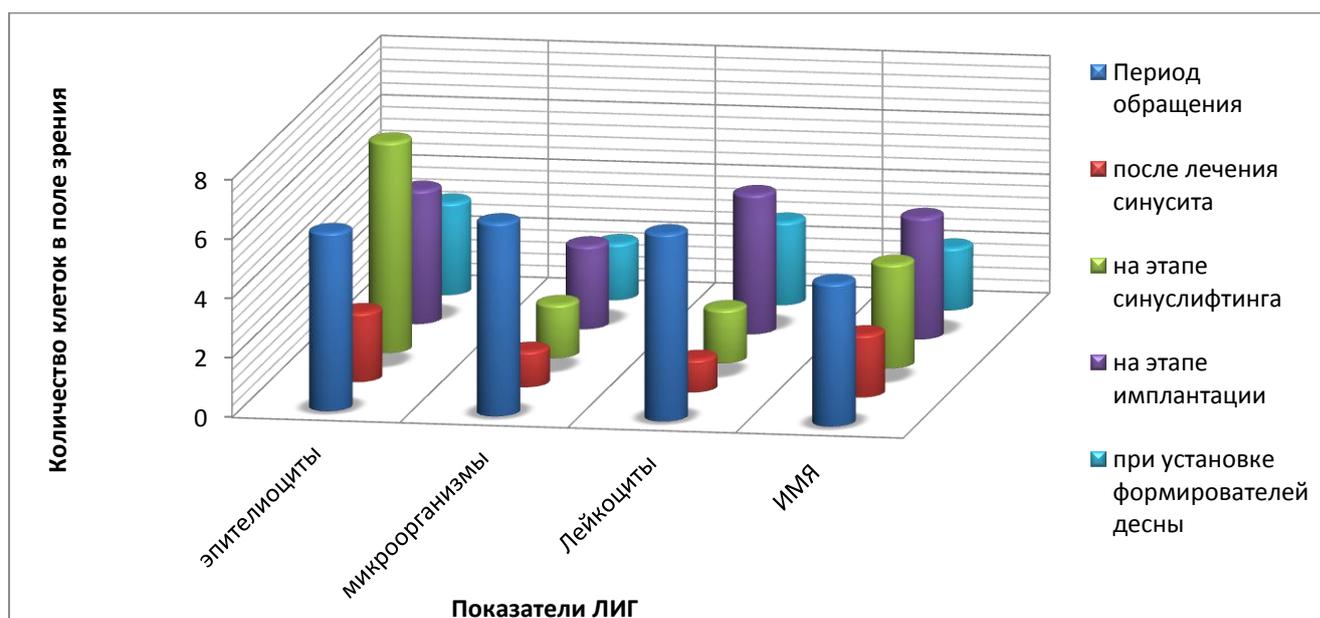


Рисунок 50 - Показатели локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки верхнечелюстного синуса при одонтогенном верхнечелюстном синусите на этапах дентальной имплантации

Данные литературы о показателях CD4/CD8 в периферической крови аналогичны результатам по содержанию CD4/CD8 в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса полученным в результате исследования. Количество CD4 больше CD8 во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Количественные показатели эффекторных иммуноцитов в слизистой оболочке верхнечелюстного

синуса в контрольных группах подтверждают данные литературы свидетельствующие об отрицательной динамике количества CD4/CD8 на 0,09% каждый год жизни. Повышение соотношения CD4/CD8 наблюдали в острой фазе воспалительного процесса. При хронизации процесса происходит медленное снижение содержания Т-хелперов и рост количества Т-супрессоров. При купировании воспаления соотношение нормализуется. Общая черта хронических синуситов - гиперсекреция слизи, которая, в свою очередь, связана с гиперплазией бокаловидных клеток, что, детерминировано генами, ответственными за секрецию муцина матричными РНК (мРНК) в бокаловидных клетках поверхностных эпителиальных пластов респираторного тракта [221, 347, 622].

Изменение соотношения CD4/CD8 в патогенезе синусита говорит о том, что эффекторные иммунциты обеспечивают барьерную функцию покровной ткани в условиях гипер-, гипofункции и гибели эпителия.

Клинический пример 3.

Больной У., 49 лет, медицинская карта амбулаторного больного № 30/12, обратился в ООО «Клиника дентальной имплантации» - клиническую базу ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России 08.02.12 с жалобами на частичное отсутствие зубов, невозможность полноценно пережевывать пищу. Проведено рентгенологическое обследование пациента – конусно-лучевая томография лицевого черепа (рисунок 51). На основании данных анамнеза, осмотра, основных и дополнительных методов обследования установлен диагноз: частичное отсутствие зубов верхней и нижней челюсти МКБ-10 K08.1, атрофия беззубого альвеолярного отростка верхней челюсти МКБ-10 K08.2, Хронический гиперпластический верхнечелюстной одонтогенный левосторонний синусит МКБ-10 J32.0.

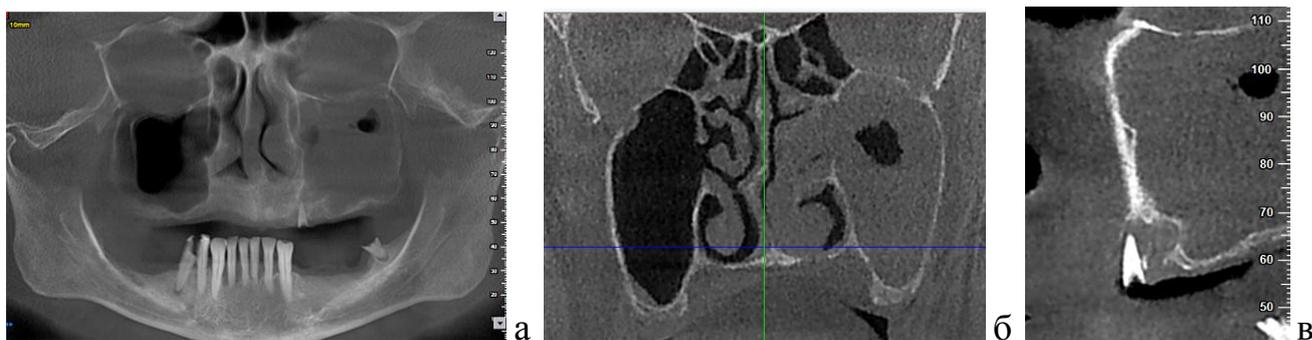


Рисунок 51 - Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого черепа пациента У., 49 лет: а - панорамная зонограмма с толщиной выделенного слоя 5 мм; б, в - мультипланарная реформация (коронарный, сагиттальный реформаты) костей лицевого черепа. Выраженная атрофия альвеолярного гребня верхней челюсти. Гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстного синуса слева. Остиомаевальный комплекс заблокирован.

Пациенту выполнена эндоскопическая инфундибулотомия во время которой забран фрагмент слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, хирургическая санация полости рта – удалены 2.3, 3.8, 4.4, 4.5 зубы. В постоперационном периоде проводили комплексное лечение: системную противовоспалительную и антибактериальную терапию, топическую терапию, включающую деконгестанты и глюкокортикостероиды. Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4 – 3,21, CD8 – 3,52.

По истечению месяца субъективно пациент отмечает улучшение, жалоб, связанных с левосторонним верхнечелюстным синуситом не предъявляет. Проведено контрольное рентгенологическое (рисунок 52) и эндоскопическое обследование.

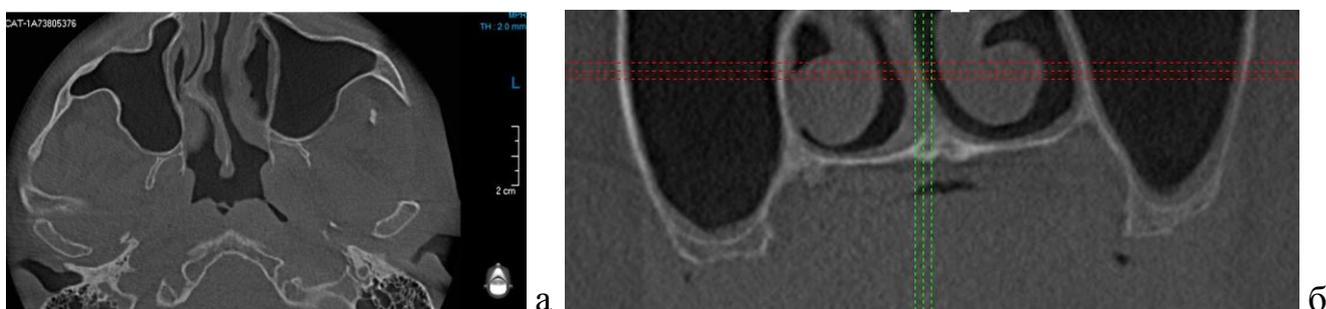


Рисунок 52 - Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого черепа пациента У., 49 лет. Мультипланарная реформация: а – аксиальный, б – коронарный реформаты. Гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстного синуса слева незначительна.

Во время последнего забран фрагмент СОВЧС в области дистального отдела дна синуса. Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4 – 1,59, CD8 – 0,98.

По истечению следующих двух месяце после инфундибулотомии пациенту выполнен открытый синуслифтинг с двух сторон под эндоскопическим контролем слева, через расширенное отверстие верхнечелюстного синуса, с одномоментной биопсией в области дистального отдела дна синуса. В раннем постоперационном периоде выполнена контрольная конусно-лучевая компьютерная томография лицевого черепа (рисунок 53). Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4 – 2,14, CD8 – 1,87.

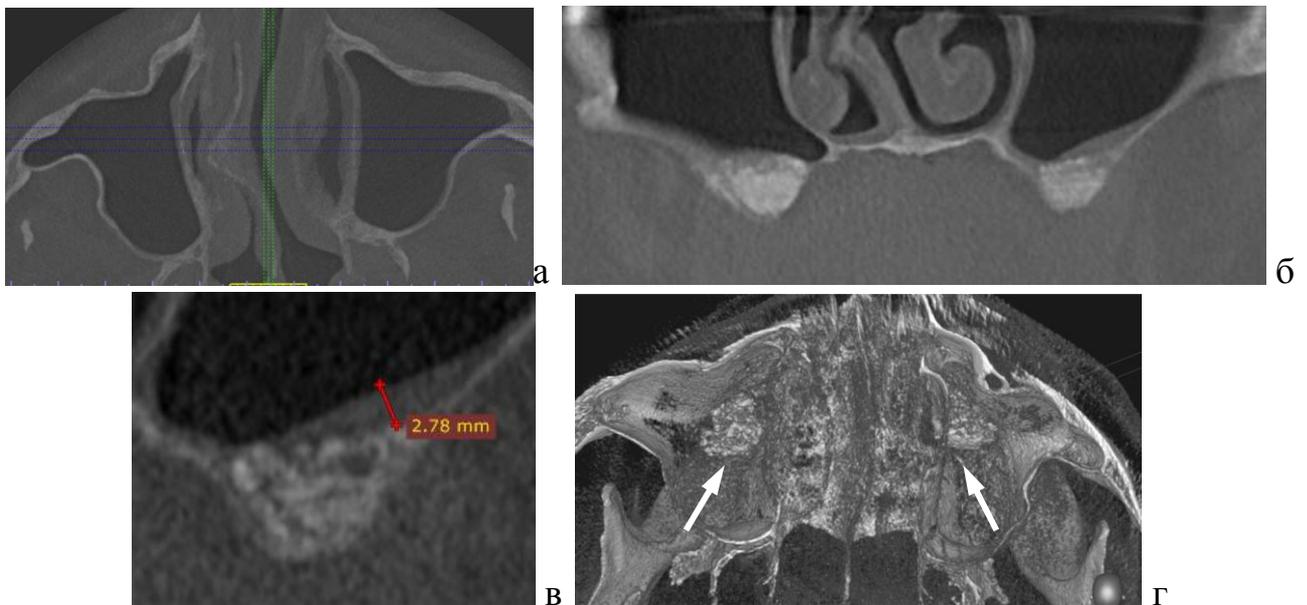


Рисунок 53. Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого черепа пациента У., 49 лет. Мультипланарная реформация (а – аксиальный, б, в – коронарный реформаты) костей лицевого черепа, г – объемный рендеринг, перспективная визуализация внутренней поверхности верхнечелюстных синусов (стрелками указан костнопластический материал в области дна верхнечелюстного синуса с двух сторон). Сформированные субантральные пространства выполнены рентгенконтрастным костнопластическим материалом. Увеличение толщины слизистой оболочки верхнечелюстного синуса слева, в области проведенного вмешательства до 3 мм.

Через 6 месяцев после начала лечения и 3 месяцев после предыдущего вмешательства выполнен четвертый этап оперативного лечения – дентальная

имплантация в область отсутствующих 1.6, 1.4, 1.3. 1.1, 2.2, 2.5, 2.6 зубов. Симультантно проведено эндоскопическое обследование верхнечелюстного синуса слева, во время которого забран фрагмент СОВЧС в области дистального отдела дна синуса. В раннем постоперационном периоде выполнена контрольная конусно лучевая компьютерная томография лицевого черепа (рисунок 54). Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4 – 1,94, CD8 – 1,25.

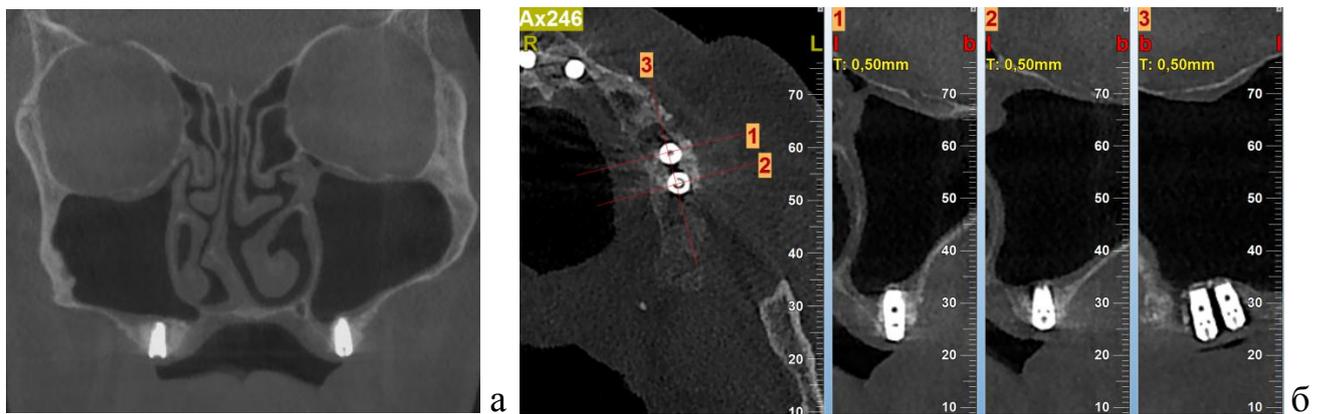


Рисунок 54. Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого черепа пациента У., 49 лет. Мультипланарная реформация: а – коронарный реформат, б - аксиальный реформат с тремя произвольными срезами альвеолярного отростка левой верхней челюсти, в области проведенной дентальной имплантации. Отек слизистой оболочки верхнечелюстного синуса слева, в области проведенного вмешательства до 3 мм.

Через 9 месяцев после начала лечения и 3 месяцев после предыдущего вмешательства (дентальной имплантации) выполнен следующий этап оперативного лечения – установка формирователей десны в интегрированные дентальные имплантаты. Симультантно проведено эндоскопическое обследование верхнечелюстного синуса слева, во время которого забран фрагмент СОВЧС в области дистального отдела дна синуса. Результаты иммунной гистохимии биопсийного материала: CD4 – 1,62, CD8 – 1,04.

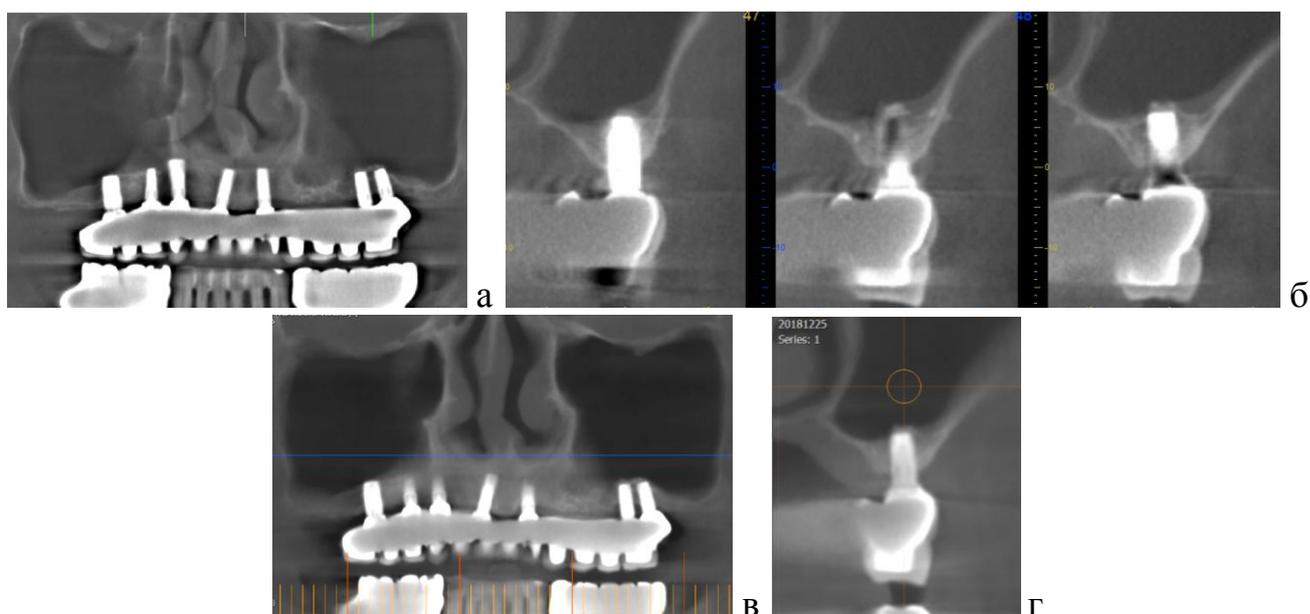


Рисунок 55. Конусно-лучевая компьютерная томограмма лицевого черепа того же пациента: а, в - панорамные зонограммы с толщиной выделенного слоя 5 мм; в, г - сагиттальные реформаты нижнего отдела верхнечелюстного синуса слева и альвеолярного отростка верхней челюсти слева в области ранее проведенной дентальной имплантации. Сроки проведения конусно-лучевой томографии: а, б - 29.09.16; в, г - 25.12.18.

За последующие 6 лет наблюдения пациент жалоб связанных с патологией верхнечелюстного синуса слева не предъявляет, при рентгенологическом обследовании гиперплазия СОВЧС в области дентальных имплантатов не превышает 3 мм. В области дентального имплантата в позиции 2.5 зуба имеется умеренная атрофия альвеолярной кости – до 2 мм. Остеоинтеграция имплантатов удовлетворительная (рисунок 55).

Таким образом, интегральным показателем состояния иммунных процессов в слизистой оболочке верхнечелюстного синуса является соотношение CD4/CD8. Несмотря на существующее мнение о том, что исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови при болезнях, не связанных с классифицированными иммунодефицитами или онкогематологией, не значим диагностически, эти маркеры в слизистой оболочке синусов дают возможность судить распространенности процесса, тяжести заболевания и патогенетических особенностях воспалительного процесса, прогнозировать дальнейший исход заболевания.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние иммунной системы играет важную роль в патогенезе осложнений дентальной имплантации. Имплантация провоцирует состояние вторичного иммунодефицита, определяемое в первую очередь на организменном уровне. Т.Т. Giusto, D.J. Conover (2015) выполнены исследования, доказывающие нарушение функции клеточного и гуморального иммунитета при имплантации. В зоне имплантации развиваются местные иммунные реакции. Имеются единичные исследования, посвященные локальным факторам иммунной защиты. Активность иммунокомпетентных клеток определяет не только возможность развития гнойно-некротических процессов, но и эпителизацию, ангиогенез, образование связей имплантата с окружающими тканями – остеоинтеграции. Эти клетки являются регуляторами процессов регенерации. Исследований по изучению характеристик местного иммунного статуса при применении различных имплантатов практически нет, а имеющиеся работы выполнены преимущественно в эксперименте на животных.

Известно, что бифосфонаты являются первичными агентами в эффективном фармакологическом арсенале против RANKL-остеокласт-опосредованной потери костной массы путем подавления экспрессии генов NFATc1 и Ca_v1 при остеопорозе, болезни Педжета, злокачественных новообразованиях с метастазами в кости, мультиформной миеломе и гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях. Также их назначают при нарушенном остеогенезе и профилактике остеопороза. Однако ограничить патогенез деструкции кости только депрессией остеокластов и снижением ангиогенеза недостаточно, необходимы дальнейшие более глубокие исследования, чтобы патогенетически обоснованно применять бифосфонаты. Структурно-функциональные корреляции, молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе действия бисфосфонатов, также рассматриваются в плане поиска новых молекулярных мишеней. Выявленные особенности пролиферативной активности кератиноцитов

и распределения иммуноцитов в эпителиальной пластинке слизистой оболочки показали, что в патогенезе остеонекроза челюстей на фоне длительного приёма бифосфонатов механизм повреждения ткани челюсти и развития остеонекроза связан не только с влиянием бифосфонатов на активность остеокластов и ингибированием резорбции кости. Полученные данные по иммуноцитам согласуются с данными о том, что содержания интерлейкина (ИЛ -6) и остеопротегерина в слизистой оболочке у пациентов с некрозом были значительно повышены в сравнении с данными у больных без патологии, в то время как концентрация гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы и VEGF значительно уменьшалась.

Методом иммунной гистохимии выявлены отклонения в содержании макрофагов CD68 в слизистой оболочке обследованных больных.

Принимая во внимание, что CD68 оказывают влияние на фагоцитарную активность тканевых макрофагов во внутриклеточном лизосомальном метаболизме и во внеклеточных взаимодействиях клетка – клетка и клетка – патоген, было показано, что защитные свойства слизистой оболочки в динамике остеоинтеграции имплантата снижены. На фоне уменьшения количества CD68 отмечается обширная инфильтрация, как эпителиальных пластов, так и прилежащей соединительной ткани эффекторных антигенпрезентирующих иммуноцитов.

При этом отмечено, что количество эффекторных клеток CD163 преобладает в собственной пластинке слизистой оболочки десны в зоне имплантации, в то время как в норме эти клетки располагаются в эпителиальной пластинке.

Механизм остеонекроза челюстей у пациентов с онкопатологией, множественной миеломой, остеопорозом связан с нарушениями в системе взаимодействия антигенпрезентирующих макрофагов CD68, эффекторных макрофагов CD163, повышенным апоптозом, сниженным регенераторным потенциалом и отсутствием реституции, которое может быть обусловлено не только нарушением межклеточных эпителио-мезенхимных взаимодействий, но и

синтезом сигнальных молекул. Наиболее показательны отклонения в активности клеток, маркирующихся p53, которые могут служить ярким критерием доклинических проявлений морфологических изменений в системе эпителио-мезенхимных взаимодействий в слизистых оболочках десны в зоне имплантации. Появление большого количества клеток, меченных p53, свидетельствует о развитии повышенного апоптоза как отклонения от нормальной физиологической и даже репаративной регенерации, отсутствии реституции, снижении регенераторного потенциала и исчезновении собственных камбиальных кератиноцитов, а также нарушении выработки факторов дифференцировки лимфоцитов вследствие апоптоза эффекторных кератиноцитов. Отсутствие барьерных тканей ведёт к микробной контаминации костной ткани челюсти и остеонекрозу на фоне нарушения остеосинтеза.

Для слизистой оболочки рта пациентов с множественной миеломой, как и для пациентов с онкопатологией, характерны низкая пролиферативная активность кератиноцитов, сниженное количество эффекторных иммуноцитов и отсутствие их в поверхностных слоях слизистой оболочки.

Анализ исследований показал, что патология челюстно-лицевой области у мужчин встречается чаще, чем у женщин во всех возрастных группах.

Использование аутотрансплантатов забранных с нижней челюсти, улучшало качество кости в зоне трансплантации и уменьшало сроки перестройки трансплантата. Это объясняется тем, что в эмбриогенезе тело нижней челюсти развивается как прямоугольная мембранозная кость. В свою очередь мышечковые отростки развиваются из энхондрального предшественника костной ткани. По данным эксперимента установлено, что аутотрансплантаты из мембранозной кости подвергаются резорбции в меньшей степени, чем трансплантаты эндохондрального происхождения. Губчатые трансплантаты реваскулизируются быстрее, чем кортикальные, кортикальные мембранозные аутотрансплантаты быстрее аутотрансплантатов эндохондрального происхождения с более выраженным губчатым слоем. Ранняя реваскуляризация трансплантата мембранозного происхождения, является предпосылкой сохранения объема

аутоотрансплантата. Поэтому аутоотрансплантаты из нижней челюсти, представляющие собой кортикальную кость и хотя содержащие незначительное количество остеогенных клеток, меньше меняются в объеме.

Согласно другой гипотезе, кость эктомезенхимального происхождения (нижняя челюсть) большим потенциалом интеграции в области дефекта челюсти протоколлаген донорского участка и области реципиента биохимически схожи. Существуют предположения, что трансформация аутоотрансплантата мембранозного происхождения более оптимальна в связи с более предпочтительной трехмерной структурой. Костные аутоотрансплантаты со свода черепа имеют большее количество гаверсовых каналов и каналов Фолькмана и выраженную сосудистую систему губчатого вещества, что в большей степени способствует быстрой и полной реваскуляризации. У аутоотрансплантатов мембранозного происхождения более выраженный кортикальный слой, следовательно резорбция протекает медленнее. Ежегодно в мире диагноз злокачественного образования устанавливают миллионам, а патогенетически обоснованное лечение отсутствует из-за разночтения в вопросах этиологии и механизмах малигнизации.

До сих пор не решён вопрос происхождения нерегулируемо и бесконтрольно размножающихся клеток опухоли. Провести фенотипирование клеток разных опухолей представлены единичными публикациями. Частота опухолей в большинстве стран мира неуклонно возрастает. Эти данные ставят в авангард по актуальности работы, направленные на обнаружение факторов индукции апоптоза опухолевых клеток, так как именно нарушение апоптоза лежит в основе патогенеза злокачественных опухолей.

Медиана выживаемости онкобольных увеличивается в случае своевременного и правильного лечения, поэтому такие больные особенно нуждаются в соответственном качестве жизни и восстановлении не только зубов, но и анатомии челюстей в целом. Естественно, что функциональный запрос диктует обширные операции и длительное реконструктивное лечение. Поэтому разработка объективных методов диагностики, определения сроков возможной

имплантации без нежелательных осложнений в данных случаях приобретает особое значение.

Повышение эффективности лечения больных с онкологической патологией в плане оптимизации диагностического ресурса, профилактики, врачебной тактики возможно лишь при наличии объективных морфологических критериев.

Анализ исходного состояния СОР в группах обследования показал различную способность к регенерации кератиноцитов в эпителиальной пластинке пациентов после удаления зубов, синус-лифтинга и в динамике имплантации в целом.

При наличии сопутствующей патологии период репаративной регенерации увеличивался, при этом самые низкие показатели наблюдались в группах больных сахарным диабетом и с онкопатологией.

В результате статистического анализа было определено, что самым информативным показателем, выявляющим сроки поверхностной эпителизации (TSE), можно считать активность гена Ki67, не зависимо от возраста и сопутствующей соматической патологии. Однако все упомянутые показатели являлись значимыми для определения сроков глубокой полной регенерации СОР (RTDMC).

Морфологические характеристики дают представление о процессах происходящих с возрастом и при сопутствующей соматической патологии в слизистой оболочке рта, которые носят исключительно индивидуальный характер. Однако биопсия выполняется по узкому кругу показаний, и это является серьёзным недостатком в диагностическом процессе состояния СОР.

Отмечено, что возрастные особенности СОР индивидуальны, проявляются в истончении слизистой оболочки рта, без выраженных изменений показателей иммунного гомеостаза. Изменения ЛИГ СОР подтверждены традиционными морфологическими методами. На состояние слизистой оболочки рта негативно влияет общесоматическая патология и онкопатология, даже совершенно другой локализации, вследствие развивающегося вторичного иммунодефицита. Исходное состояние СОР оказывает влияние на процессы восстановления СОР, при этом

более информативными параметрами ЛИГ СОР при поверхностной эпителизации (TSE) являются регенераторный потенциал и состояние иммунного гомеостаза слизистой оболочки не только в эпителиальной пластинке, но и в собственной соединительно тканной.

Использование резервных участков кости при отсутствии возможности костной пластики либо отказе пациента от последней также возможно только на основе глубокого анализа состояния слизистой оболочки рта.

Фазовоконтрастная микроскопия как метод экспресс-диагностики нарушений состояния локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта может быть использован при дентальной имплантации. Более детальную оценку дает иммуногистохимическое исследование биоптата, которое можно проводить в случае дифференциальной диагностики и для получения более объективных данных.

Редкая фиксация митозов (1 на 200 клеток) или их отсутствие в базальных эпителиоцитах у лиц с висцеральной патологией отражали нарушение процесса регенерации. Это согласуется с данными об уменьшении митотического индекса у пожилых. На снижение барьерной функции эпителия указывали патологические изменения базальной мембраны, заключавшиеся в ее утолщении, прерывистости и разрыхлении, а также нарушения в собственной пластинке СОР, для которой было характерно увеличение количества коллагеновых волокон, уменьшение высоты эпителиальных сосочков. Утолщение стенок сосудов, выраженное особенно у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, отражало течение системного патологического процесса.

Склеротические изменения соединительной ткани и базальной мембраны на фоне относительной редукция капиллярного русла собственной пластинки СОР снижали транспорт электролитов и компонентов плазмы в эпителий и являлись прямой причиной развивающихся в нем дистрофических изменений.

Некоторые морфологические признаки (редкое появление полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов и клеток Лангерганса в материале соскобов и микробиоптатах, отсутствие функционально активных

сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) косвенно указывали на снижение защитных механизмов слизистой оболочки.

Чрезвычайно редко наблюдались деструктурированные нейтрофилы, что подтверждает полученные ранее данные при исследовании здоровой СОР. Следует отметить снижение интенсивности трансэпителиального диапедеза лимфоцитов, что в целом отражало общее снижение активности иммунокомпетентных клеток, связанное как с течением сочетанных хронических соматических заболеваний, так и с возрастом пациентов. Указанные явления имели место и в собственной пластинке СОР.

Светооптическая и электронно-микроскопическая микроскопия биоптатов СОР у пожилых лиц, без сопутствующей соматической патологии, позволила выявить нарушения гистоархитектоники выстилающего эпителия (гиперкератоз), умеренно выраженный акантолиз и дистрофические изменения эпителиоцитов поверхностного и шиповатого слоев, уменьшение или отсутствие клеток Лангерганса, что можно трактовать как возрастные особенности строения. К тому же имелось сохранение трансэпителиальной миграции мононуклеаров и митотической активности базального эпителия.

Анализируя образцы слизистой оболочки рта у пациентов с различными заболеваниями, следует отметить изменение основных тканевых и клеточных механизмов защиты слизистой оболочки. В частности, нарушались физиологические барьеры (атрофия, гиперкератоз, формирование внутриэпителиальных пузырей), снижался уровень неспецифических гуморальных факторов (дистрофия эпителия, уменьшение числа клеток Лангерганса) и клеточных механизмов (отсутствие гранулоцитов, снижение уровня трансэпителиального диапедеза).

Уменьшение количества лимфоцитов с CD-рецепторами, которые опосредуют апоптоз, может привести к накоплению пула аутоагрессивных лимфоцитов, что может содействовать развитию аутоиммунных реакций. Уменьшение числа клеток с CD163-маркером характерно как для аутоиммунных, так и для злокачественных опухолевых заболеваний. Это снижение является

одной из причин сохранения и накопления аутореактивных и трансформированных опухолевых клеток в организме пациента

Помимо традиционных, известных как тесты I уровня (определение количества основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, концентрации иммуноглобулинов основных классов в сыворотке и функциональной активности фагоцитов), в основу патогенетического принципа положены рекомендации по оценке наиболее важных свойств жизнеобеспечения иммунокомпетентных клеток с ориентацией на основные этапы их функционирования. Для упорядочения основных процессов предложено оценивать способность клеток иммунной системы к активации, пролиферации, дифференциации (эффektorная функция) и регуляции.

В зависимости от ряда внешних и внутренних факторов при активации иммунокомпетентных клеток могут иметь место по крайней мере два исключаящих друг друга исхода. В связи с этим была выдвинута и концепция позитивных и негативных последствий активации.

Механизм остеонекроза челюстей у стоматологических пациентов с онкопатологией, множественной миеломой, остеопорозом связан с нарушениями в системе взаимодействия антигенпрезентирующих макрофагов CD68, эффektorных макрофагов CD163, повышенным апоптозом, сниженным регенераторным потенциалом и отсутствием реституции, что может быть связано не только с извращением межклеточных эпителио-мезенхимных взаимодействий, но и со сниженным синтезом сигнальных молекул.

Наиболее показательны отклонения в активности клеток, маркирующихся p53, которые могут служить ярким критерием доклинических проявлений морфологических изменений в системе эпителио-мезенхимных взаимодействий в слизистых оболочках десны в зоне имплантации. Появление большого количества клеток, меченных p53, свидетельствует о развитии повышенного апоптоза как отклонения от нормальной физиологической и даже репаративной регенерации, отсутствии реституции, снижении регенераторного потенциала и исчезновении собственных камбиальных кератиноцитов, а также нарушении выработки

факторов дифференцировки лимфоцитов вследствие апоптоза эффекторных кератиноцитов. Отсутствие барьерных тканей ведёт к микробной контаминации костной ткани челюсти и остеонекрозу на фоне нарушения остеосинтеза.

Установлено, что местные повреждения камбиальных клеток слизистой оболочки рта и изменения количества иммуноцитов ещё до начальных клинических и даже опережающих морфологических признаков остеонекроза челюстей вызывают старт генерализованного процесса изменения системы регуляции дифференцировки и специализации стволовых клеток костной ткани челюстей. Завершение репаративная регенерация и последующее нарушение специализированных опорной и барьерной функций, миграция стволовых клеток крови в зону альтерации ведёт к развитию вторичного иммунодефицита у больных с миеломой, характерного для онкобольных с опухолями любой локализации. Выявленные отличия в процессах ангиогенеза, апоптоза и пролиферативной активности в структурах слизистой на фоне репаративной регенерации после хирургической подготовки рта к имплантации у больных с онкопатологией, сахарным диабетом, остеопорозами и в возрастном аспекте согласуются и дополняют данные А. А. Кулакова с соавторами (2015), полученными с помощью ангиографии. Предложенные модели, характеризующие иммуногистофизиологическое состояние локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов различные возрастные периоды, совместно с анализом пролиферативной активности структур СОР и в зависимости от изменений ЛИГ на фоне имплантации внедрены в практическое здравоохранение. Сравнительный анализ иммуноцитов в слизистой оболочке при множественной миеломе и в её отсутствие свидетельствует о том, что в основе механизмов остеонекроза челюстей лежат локальные изменения мезенхимально-эпителиальных взаимодействий, ведущих к нарушениям в системе специализированных и камбиальных клеток, изменениям в системе локального контроля эффекторными иммуноцитами барьерных свойств эпителиальных пластинок слизистых оболочек с последующими локальными нарушениями

репаративной регенерации эпителия и подлежащих тканей, включая костную ткань челюстей.

В динамике постоперационного периода после имплантации выявлены свойства кератиноцитов, подобно макрофагам фагоцитирующим наночастицы металлов после имплантации, что следует учитывать при прогнозировании течения остеоинтеграции имплантатов. Барьерные свойства СОР на этапах дентальной имплантации и подготовки к ней связаны с пролиферативной активностью тканевых структур слизистой оболочки в зависимости от изменения ЛИГ после установки имплантатов. Корреляционный анализ соответствия данных показывает тесную связь неинвазивных методов диагностики состояния эпителиального барьера СОР и результатов исследования биопсийного материала в динамике дентальной имплантации, свидетельствует о значимости цитологического и иммуногистохимического анализа иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта при планировании дентальной имплантации для стоматологических пациентов в норме и при патологии.

Анализ данных исследования позволил предложить дополнения к алгоритму обследования пациентов в клинике хирургической стоматологии. Обследование дополнено экспресс-диагностикой ЛИГ СОР с применением метода фазово-контрастной микроскопии. При выявлении цитологических признаков иммунного воспаления и нарушений в системе взаимодействия эффекторных иммунных клеток необходимо выполнить биопсию слизистой оболочки десны с иммуногистохимическим исследованием показателей иммунного гомеостаза и в зависимости от полученных результатов планировать тактику дальнейшего лечения.

Так, у пациентов молодых возрастных групп (контроль) структура покровного эпителия выражена более четко, а активность гена Ki67 находится на более высоком уровне, чем у пациентов старших возрастных групп. Эти данные соотносятся с тем, что в молодом возрасте интеграция имплантатов проходит несколько быстрее, а процент отторжений ниже.

В группах пациентов, которым проводилась дентальная имплантация, отмечались изменения активности гена Ki67 на всех этапах дентальной имплантации: во время установки имплантата она составляла 1,3, после открытия имплантата увеличивалась до 4. При этом средние показатели оставались выше у пациентов более молодых возрастных групп. Данные изменения свидетельствуют об активизации пролиферативных процессов в зоне имплантации и, на наш взгляд, служат благоприятным прогностическим критерием имплантации. В случаях пришеечной резорбции более 1 мм изменения активности Ki67 были не так заметны. У пациентов старших возрастных групп снижение активности Ki67 указывает на естественное снижение репаративных возможностей. В старших возрастных группах также отмечен более высокий индекс клеток в состоянии апоптоза. Кроме того, изначальное снижение Ki67 ниже 1,0 может служить неблагоприятным прогностическим критерием, поскольку при данном уровне показателя наблюдались максимальная пришеечная резорбция, а также отторжения имплантатов.

Пациенты с онкологией, множественной миеломой, адентией на фоне сахарного диабета представляют наиболее неблагоприятную группу пациентов в прогностическом плане. В первой возрастной группе таких пациентов было 2, во второй возрастной группе – 7 человек. Усугубление течения и продолжительность воспалительных заболеваний пародонта при сахарном диабете 2-го типа можно связать с нарушениями синтеза молекул коллагена, в результате чего нарушается барьерная функция слизистой оболочки полости рта. Инвазия микроорганизмами отмечается при фазовом контрастировании в сравнении с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе существенно увеличено количество как антигенпрезентирующих иммунных клеток CD68, так и тучных клеток CD204.

У пациентов с посттравматическими дефектами челюстей в условиях регенераторного потенциала на уровне контроля можно прогнозировать положительный результат под контролем показателей иммунного гомеостаза СОР в зоне имплантации.

Гипотетически можно прогнозировать имплантацию у больных с миеломой, но только на фоне патогенетически обоснованного иммуномоделирующего лечения.

Закономерности изменения ЛИГ СОР в возрастном аспекте у пациентов соматически здоровых и с сопутствующей патологией в динамике остеоинтеграции имплантатов характеризуются тем, что скорость регенерации эпителия СОР зависит от количества клеток, обеспечивающих локальный иммунный гомеостаз, и имеет наибольшее значение во второй возрастной группе.

ЛИГ СОР и основные закономерности его изменений при остеоинтеграции имплантатов связаны с возникновением симптомов воспаления слизистой оболочки рта, что проявляется изменениями количественного соотношения клеточных элементов: увеличением CD163 , CD68 , CD204 и CD4⁺/8⁺, и повышением митотической активности кератиноцитов с 6,8 до 9,4 во второй возрастной группе ($p < 0,01$).

Особенности изменения показателей иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта у пациентов различных возрастных групп в у пациентов соматически здоровых и с сопутствующей патологией в условиях взаимодействия с дентальными имплантатами связаны с состоянием подлежащей костной ткани.

Наиболее выраженные изменения в области установленного имплантата возникают при посттравматических дефектах челюстей: на 36,8% увеличивался индекс митотической активности, количество клеток Лангерганса, активированных макрофагов, тучных клеток и лимфоцитов возрастало до 51,1%, соответственно.

После имплантации по данным цитологического анализа в течение первых 3 месяцев в области вокруг имплантата увеличивается содержание клеток, участвующих не только в воспалительных реакциях, но и являющихся продуцентами межклеточного вещества соединительной ткани, тканевых макрофагов, тучных и дендритных на статистически значимые величины, а в течение следующих 3 месяцев их количество прогрессивно уменьшается ($p < 0,01$).

Количество тучных клеток и клеток Лангерганса в биоптатах превышало показатели нормы в 3,0 и 2,8 раза. Отмечена миграция клеток Лангерганса из

эпителиальной пластинки в подлежащую соединительную ткань.

Изменения параметров локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта после проведения дентальной имплантации являются статистически высокозначимыми ($p < 0,01$) относительно статистически значимых изменений до проведения имплантации на фоне частичного или полного отсутствия зубов.

Пластичность структур слизистой оболочки при проведении имплантации лучше выражена у пациентов без сопутствующей патологии. Наименьшая пластичность у пациентов на фоне онкологической, в том числе и множественной миеломе, а затем сахарно-диабетической патологии и остеопороза. Пластичность эпителия при наличии посттравматических дефектах челюстей занимает второе место после таковой в контрольной группе.

Таким образом алгоритмы выбора сроков имплантации после хирургического лечения с учетом локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта носят индивидуальные особенности. При проведении дентальной имплантации активизируются иммунные реакции, которые играют существенную роль как при интеграции имплантата, так и в случае его отторжения. В зависимости от возраста пациента и локального иммунного статуса иммунные взаимодействия в зоне имплантации могут существенно различаться.

Применение дентальных имплантатов при сопутствующей патологии приводит к статистически значимым изменениям показателей ЛИГ СОР ($p < 0,01$), что может служить основанием для патогенетического лечения.

ВЫВОДЫ

1. На этапах дентальной имплантации и подготовки к ней у пациентов с дефектами зубных рядов как соматически здоровых, так и с сопутствующей патологией наиболее информативными и чувствительными являются показатели степени экспрессии CD68 и Ki67- позитивных клеток среди всех методов оценки иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта. Количество CD68 клеток достигает максимального значения, увеличиваясь на 176,1%, а количество Ki67 клеток снижается на 58,4%, достигая минимума в возрастной группе 40-59 лет на втором этапе исследования. При сопутствующей патологии наиболее информативна степень экспрессии p53, p63 позитивных клеток. У пациентов с сахарным диабетом второго типа количество p53 клеток достигает максимального значения, увеличиваясь в 5 раз по сравнению с данными пациентов без сопутствующей патологии на этапе хирургической санации полости рта, а количество p63 клеток минимально в подгруппе пациентов с посттравматическими дефектами челюстей.

2. Показатели локального иммунного гомеостаза и пролиферативной активности в слизистой оболочке рта пациентов в условиях интактных зубных рядов соответствуют убывающей динамике маркированных Ki67 клеток от ранней к средней и поздней взрослости (по Г. Крайгу) в значениях $5,51 \pm 0,07$; $4,79 \pm 0,02$ и $3,18 \pm 0,08$ соответственно. Количество CD68 позитивных клеток с возрастом изменяется от $1,10 \pm 0,043$, возрастая до $1,50 \pm 0,04$ в 40-59 лет, и уменьшается до уровня ниже исходного в возрастной группе поздней взрослости - $0,70 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), что обусловлено возрастным снижением регенераторного потенциала структур слизистой рта и управлением через антигенпрезентацию процессом удаления клеток, закончивших жизненный цикл. На основе анализа иммуногистохимических показателей возрастных изменений слизистой оболочки рта создана авторская модель локального иммунного гомеостаза в норме.

3. Анализ соотношения экспрессированных Ki67, p53, p63 и Tumor – позитивных клеток, характеризующих пластичность эпителиальной пластинки, позволяет выявить несоответствие физиологического запроса барьерных функций эпителия и репаративной регенерации на этапе хирургической санации полости рта, предшествующей дентальной имплантации. Показатели Ki67 позитивных клеток в слизистой оболочке рта у соматически здоровых пациентов с дефектами зубных рядов на этапе хирургической санации полости рта, предшествующей дентальной имплантации от ранней к средней и поздней взрослости, составил: $6,29 \pm 0,07$; $5,31 \pm 0,04$ и $4,51 \pm 0,09$, соответственно, ($p < 0,01$), что отражает адекватное состояние слизистой оболочки рта до проведения хирургической санации полости рта, а изменение соотношения клеток, несущих маркеры Ki67/p53, отмечено у пациентов с сахарным диабетом второго типа: оно уменьшено более чем в 3 раза по сравнению с нормой.

4. В процессе остеоинтеграции дентальных имплантатов наиболее информативным методом оценки состояния микроциркуляторного русла является выявление локализации клеток с экспрессией CD34, позволяющее установить функционирующие и не функционирующие капилляры, что свидетельствует о реальных процессах трофического обеспечения и ангиогенном потенциале структур слизистой оболочки рта в условиях репаративной регенерации тканей. Количество CD34 клеток в возрастных группах по Г. Крэйгу составляет $1,08 \pm 0,07$; $1,69 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) с увеличением возраста, существенно уменьшается у пациентов с сопутствующей патологией, минимальное значение выявлено при сахарном диабете второго типа, начиная с этапа хирургической санации полости рта. В то же время увеличение, более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем, отмечено у пациентов с посттравматическими дефектами челюстей в первой возрастной группе на первом этапе исследования, что свидетельствует об адекватном трофическом обеспечении зоны репаративной регенерации.

5. Локальный иммунный гомеостаз слизистой оболочки рта и верхнечелюстного синуса у пациентов с дефектами зубных рядов как соматически здоровых, так и с сопутствующей патологией имеет статистически значимые

отличия по всем изученным иммуногистохимическим показателям на всех этапах остеоинтеграции дентальных имплантатов. У соматически здоровых пациентов показатели локального иммунного гомеостаза и пластичности слизистой оболочки рта в динамике процесса остеоинтеграции имплантатов во время имплантации и в период установки формирователя десны составили по CD68 позитивным клеткам $2,77 \pm 0,04$; $2,57 \pm 0,07$; а по Ki67 позитивным $5,1 \pm 0,04$; $8,22 \pm 0,07$; p53: $3,2 \pm 0,03$; $5,12 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). На этапе активного регенераторного процесса нарастает антигенпрезентация, что связано с увеличением числа апоптозирующих клеток, чему соответствует адекватная пролиферация и высокий регенераторный потенциал.

6. У пациентов с сопутствующей патологией соотношение показателей митотической активности - Ki67 превалировало над показателями апоптоза - p53 и TUNEL – экспрессированных клеток, но на фоне снижения относительного количества p63 по сравнению с показателями соматически здоровых пациентов ($p < 0,05$), что свидетельствует о понижении регенераторного потенциала и дифференцировки структур слизистой оболочки рта, ее атрофии и изменении барьерной функции эпителиальной пластинки. Только при множественной миеломе выход экспрессирующих CD68 клеток из эпителиальной в собственную соединительнотканную пластинку слизистой оболочки рта и их отсутствие в эпителиальной пластинке является показателем нарушения реституции эпителия, одним из основных признаков нарушения эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений.

7. Значения экспрессии клеток, участвующих в обеспечении иммунного гомеостаза и пластичности эпителиальной ткани, выявленные с помощью иммуногистохимических методов, позволяют до появления клинических проявлений комплексно прогнозировать, выявлять и проводить профилактику возможных осложнений остеоинтеграции дентальных имплантатов, что свидетельствует о высокой диагностической ценности этого вида исследования.

8. Выявлена достоверная сильная прямая корреляционная зависимость ($r = 0,8$) между параметрами цитологических показателей, полученными методом

фазово-контрастной микроскопии и изменениями локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта пациентов в возрастном аспекте, что позволяет использовать его, как наиболее эффективный метод экспресс-диагностики в период, предшествующий клиническим проявлениям, а цитологические признаки нарушения служат показанием к использованию расширенного алгоритма обследования с иммуногистохимическим фенотипированием клеточных элементов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При составлении плана лечения пациентов с различными видами дефектов зубных рядов показана экспресс-диагностика состояния локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта с использованием фазово-контрастной микроскопии мазков-отпечатков.

2. В отсутствие клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта, но при наличии цитологических признаков нарушения локального иммунного гомеостаза следует прибегнуть к биопсии слизистой оболочки рта с иммуногистохимическим фенотипированием для выявления индивидуального риска при дентальной имплантации. Метод фазовоконтрастной микроскопии, позволяет оценить эффективность дентальной имплантации и проведение своевременных профилактических мероприятий в доклинический период нарушения остеоинтеграции дентальных имплантатов.

3. В течение 3 месяцев после имплантации в процессе остеоинтеграции происходит реакция между оксидом титана и губчатым слоем кости в виде диффузии – проникновения частиц одного вещества в межмолекулярное пространство другого. Только после этого срока оптимальнее нагружать имплантат в том случае, если в мазках с поверхности слизистой в зоне имплантации отсутствуют макрофаги и эпителиоциты с контаминацией наночастиц металлов.

4. У пациентов группы риска с развитием периимплантита, отторжения

имплантов реабилитация должна осуществляться с помощью методов иммуномоделирования репаративных процессов в СОР и сопровождения мониторингового наблюдения за состоянием локального иммунного гомеостаза.

5. Пациентам с изменениями показателей локального иммунного гомеостаза, соответствующих дисплазии костной ткани легкой и средней степени тяжести, показана предварительная терапевтическая и хирургическая подготовка направленная на ликвидацию воспалительного процесса, при нормализации показателей возможно применение различных методов дентальной имплантации.

Перспектива дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования проблемы планирования и прогноза исходов дентальной имплантации у пациентов с различными видами сопутствующей патологии на основе показателей локального иммунного гомеостаза слизистой оболочки рта и верхнечелюстного синуса заключается в определении и детализации механизмов патогенеза нарушения остеоинтеграции дентальных имплантатов и развития осложнений. Создание на основе полученных данных персонифицированных протоколов подготовки к дентальной имплантации, реабилитации в постоперационном периоде, контроля над проводимым лечением и профилактики возможных осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПК – антигенпрезентирующие клетки

БАВ – биологически активные вещества

ИМЯ – индекс митотических ядер

ЛИГ – локальный иммунный гомеостаз

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

СД2 – сахарный диабет второго типа

СОР – слизистая оболочка рта

СОВЧС - слизистая оболочка верхнечелюстного синуса

CD – кластеры дифференцировки

CD4 – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig с молекулярной массой 55 кД, маркер Т-хелперов.

CD5 - лимфоцитарный рецептор (Т1) – мембранный белок, рецептор, экспрессирован на поверхности Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов подгруппы В-1а.

CD8 - (кластер дифференцировки 8) связывается с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС), но специфичен для белков МНС класса I.

CD34 – мембранный белок, молекула межклеточной адгезии. Служит белковым скаффолдом для присоединения специфичных гликанов.

CD68 - (кластер дифференцировки 68, макросиалин) выполняет роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов.

CD163 - дополнительный маркер моноцитов/макрофагов клона.

p53 – белок, является продуктом гена-супрессора опухоли p53. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале - запуск апоптоза.

TUNEL-метод (Terminal deoxynucleotide transferase dutp Nick End Labeling) – метод выявления апоптозирующих клеток. Основан на выявлении 3'-ОН концов в молекуле ядерной ДНК, образующихся при её фрагментации в клетках, вступивших в апоптоз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакаров, С. И. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта опорных зубов при ортопедическом лечении ограниченного дефекта зубного ряда / С. И. Абакаров, Е. К. Кречина, В. В. Маслова [и др.] // Стоматология. – 2007. – № 1. – С. 18–22.
2. Активация и дифференцировка моноцитов периферической крови при пародонтите / Л. М. Теблосова, О. А. Гусева, С. В. Филиппов, С. В. Хайдуков // Мед. иммунология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 165–172.
3. Амхадова, М. А. Отдаленные результаты и возможные осложнения при применении субпериостальных имплантантов у пациентов со значительной атрофией челюстей / М. А. Амхадова, А. А. Кулаков // Стоматология. – 2005. – Т. 84, № 2. – С. 44–45.
4. Анализ осложнений дентальной имплантации / А. И. Яременко, М. В. Котенко, С. Н. Мейснер, В. В. Раздорский // Институт стоматологии. – 2015. – № 2 (67). – С. 46–49.
5. Анализ показателей матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов до и после дентальной имплантации / Ю. В. Югай, А. А. Голицына, В. Е. Толмачев, Е. В. Маркелова // Тихоокеанский мед. журн. – 2014. – № 3. – С. – 65–67.
6. Ананян, С. Г. Хирургические аспекты увеличения объема альвеолярного гребня / С. Г. Ананян, М. В. Гунько, А. В. Закарян, Р. Ш. Гветадзе // Стоматология. – 2015. – № 2 (94). – С. 47–52.
7. Бадрак, Е. Ю. Обоснование методов профилактики вторичных воспалительных осложнений дентальной имплантации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Е. Ю. Бадрак ; [ФГБОУ ВО «Волгоградский гос. мед. ун-т» МЗ РФ]. – Волгоград, 2017. – 24 с.
8. Базилян, Э. А. Принципы прогнозирования и профилактики осложнений при дентальной имплантации (Клинико-лабораторные исследования)

: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Э. А. Базикян ; [Моск. гос. медико-стоматол. ун-т МЗ РФ]. – М., 2001. – 250 с.

9. Байдик, О. Д. Иммуногистохимический анализ слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при одонтогенных синуситах, осложненных аспергиллемой / О. Д. Байдик, П. Г. Сысолятин // Успехи мед. микологии. – 2017. – Т. 17, № 17. – С. 241–243.

10. Бакотина, А. В. Верхнечелюстные синуситы при субантральной пластике. Профилактика и лечение / А. В. Бакотина, В. В. Вишняков, А. М. Панин // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 2, № 11 (308). – С. 9–12.

11. Бакотина, А. В. Проблема возникновения верхнечелюстных синуситов после синус-лифтинга и дентальной имплантации (обзор литературы) / А. В. Бакотина, В. В. Вишняков, А. М. Панин // Рос. ринология. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 46–49.

12. Басин, Е. М. Принципы лечения остеонекрозов верхней челюсти у лиц с наркотической зависимостью / Е. М. Басин, Ю. А. Медведев // Тихоокеанский мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 87–89.

13. Безруков, В. М. Медицинская реабилитация больных со значительной атрофией челюстей / В. М. Безруков, А. А. Кулаков, М. А. Амхадова // Стоматология. – 2003. – Т. 82, № 1. – С. 47–49.

14. Бер, М. Устранение осложнений имплантологического лечения / М. Бер, П. Миссика, Ж.-Л. Джованьоли ; под ред. М. В. Ломакина. – М. : Азбука стоматолога, 2007. – 353 с.

15. Бобков, Н. А. Оптимизация хирургического лечения деструктивных заболеваний пародонта / Н. А. Бобков, В. Е. Толмачёв, О. В. Пахомов // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : материалы науч. тр. конф., посвященной 75-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Воен.-мед. акад. им. С. П. Кирова, г. Санкт-Петербург, 2004. – СПб., 2004. – С. 135–136.

16. Бобровницкий, О. И. Применение метода низкоинтенсивной микроволновой терапии после внутрикостной дентальной имплантации / Е. К.

Кречина, В. А. Бадалян, О. И. Бобровницкий // *Стоматология для всех.* – 2017. – № 2. – С. 16–20.

17. Брайловская, Т. В. Заполнение медицинской карты стоматологического больного при выполнении операции «закрытый синус-лифтинг» и дентальной имплантации / Т. В. Брайловская, А. А. Кулаков, В. Д. Вагнер // *Клин. стоматология.* – 2015. – № 2 (74). – С. 38–40.

18. Вагнер, В. Д. Оформление медицинской карты стоматологического больного при дентальной имплантации / В. Д. Вагнер, Т. В. Брайловская, А. П. Нубарян // *Клин. стоматология.* – 2015. – № 1 (73). – С. 40–42.

19. Вербо, Е. В. Реконструкция лица реваскуляризованными аутооттрансплантатами : руководство для врачей / Е. В. Вербо, А. И. Неробеев. – М., 2008. – 208 с.

20. Взаимодействие эффекторных иммунцитов слизистой оболочки рта в условиях протезирования ортопедическими конструкциями, содержащими белое золото / А. Р. Ким, И. В. Рева, В. С. Бочаров [и др.] // *Соврем. пробл. науки и образования.* – 2016. – № 3. – С. 179.

21. Винниченко, О. Ю. Методы оценки плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей и ее значение для увеличения срока функционирования протезной конструкции / О. Ю. Винниченко // *Стоматология.* – 2016. – № 4. – С. 83–86.

22. Внутрикостная имплантация при эктопротезировании пациентов с дефектами лица / Т. З. Чкадуа, И. И. Сухарский, Т. Д. Чолокава [и др.] // *Стоматология.* – 2016. – Т. 95, № 6-2. – С. 56.

23. Воложин, Г. А. Влияние физико-химических свойств поверхности титановых имплантатов и способов их модификации на показатели остеointеграции / Г. А. Воложин // *Институт стоматологии.* – 2010. – № 44. – С. 100–108.

24. Гветадзе, Р. Ш. Клинико-функциональное и биомеханическое обоснование ортопедических методов лечения больных в дентальной

имплантологии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Р. Ш. Гветадзе ; [ЦНИИ стоматологии МЗ РФ]. – М., 2001. – 335 с.

25. Гветадзе, Р. Ш. Сравнительная оценка процессов адаптации опорных тканей при ортопедическом лечении с использованием имплантатов по данным микроциркуляторных показателей / Р. Ш. Гветадзе // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 57–60.

26. Гончаров, И. Ю. Планирование хирургического этапа дентальной имплантации при лечении пациентов с различными видами отсутствия зубов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / И. Ю. Гончаров ; [Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т Росздрава]. – М., 2009. – 48 с.

27. Григорян, А. С. Анализ гистоморфологических характеристик тканевого материала, полученного при хирургическом удалении зубных имплантатов / А. С. Григорян, А. А. Кулаков // Стоматология. – 1997. – № 6. – С. 26–30.

28. Грудянов, А. И. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. И. Грудянов, О. Н. Ткачева, Т. В. Авраамова // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 6-2. – С. 29–30.

29. Грудянов, А. И. Взаимосвязь пародонтита и заболеваний сердечно-сосудистой системы / А. И. Грудянов, О. Н. Ткачева, Т. В. Авраамова // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 4–7.

30. Грудянов, А. И. Влияние хирургического и консервативного лечения пациентов с болезнями пародонта на структурно-функциональное состояние их магистральных сосудов / А. И. Грудянов, О. Н. Ткачева, А. Т. Хатагов // Стоматология. – 2017. – № 2. – С. 12–16.

31. Грудянов, А. И. Изменение структурно-функционального состояния микрососудов пародонта и магистральных сосудов после консервативного и хирургического лечения пародонтита / А. И. Грудянов, Е. К. Кречина, А. Т. Хатагов // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 6-2. – С. 91.

32. Грудянов, А. И. Сравнительный анализ отдаленных результатов использования различных ауто- и аллотрансплантатов для создания зоны

кератинизированной десны при вестибулопластике на нижней челюсти / А. И. Грудянов, А. В. Николаев // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 40–43.

33. Гударьян, А. А. Результаты комплексного лечения дентального периимплантита / А. А. Гударьян, С. В. Ширинкин // Sciences of Europe. – 2016. – Т. 2, №. 9. – С. 38–44.

34. Гуляева, О. А. Профилактика воспалительных осложнений после дентальной имплантации / О. А. Гуляева, С. В. Аверьянов // Пародонтология. – 2017. – Т. 22, № 2 (83). – С. 84–88.

35. Гунько, М. В. Особенности диагностики и комплексной терапии при использовании метода дентальной имплантации у больных с системным остеопорозом : автореф. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Гунько Максим Валерьевич ; [Центр. НИИ стоматологии и челюст.-лицевой хирургии Росмедтехнологий]. – М., 2009. – 29 с.

36. Деев, Р. В. Обычные и активированные остеопластические материалы / Р. В. Деев, А. Ю. Дробышев, И. Я. Бозо // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2015. – № 1. – С. 51–69.

37. Дистракционный остеогенез или инновационный метод предимплантологической реабилитации пациентов со значительными дефектами челюстей / Э. А. Меликов, А. Ю. Дробышев, С. А. Снигерев [и др.] // Рос. стоматология. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 84.

38. Доклиническое изучение влияния биопластического коллагенового материала на репаративный остеогенез нижней челюсти / В. Н. Балин, Е. В. Шенгелия, А. К. Иорданишвили, М. И. Музыкин // Пародонтология. – 2014. – № 2. – С. 22–26.

39. Долгалев, А. А. Обоснование дифференцированного применения имплантационных материалов в стоматологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / А. А. Долгалев ; [ФГОУ «Ин-т повышения квалификации Федер. мед.-биол. агентства» и ЦНИЛ ГОУ ВПО «Самар. гос. мед. ун-т»]. – М., 2009. – 30 с.

40. Дробышев, А. Ю. Определение степени остеоинтеграции с помощью резонансно-частотного анализа / А. Ю. Дробышев, О. М. Матыцин // Современ.

пробл. имплантологии : сб. науч. тр. по материалам 7-й междунар. конф., Саратов, 25–27 мая 2004 г. – Саратов, 2004. – С. 94–95.

41. Дробышев, А. Ю. Применение компьютерной томографии для планирования дентальной имплантации / А. Ю. Дробышев, М. В. Дронов // *Соврем. пробл. имплантологии : сб. науч. тр. по материалам 7-й междунар. конф.*, Саратов, 25–27 мая 2004 г. – Саратов, 2004. – С. 95–96.

42. Жусев, А. И. Микроциркуляторные нарушения слизистой оболочки полости рта и их коррекция при эндооссальной имплантации : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / А. И. Жусев ; [Моск. мед. стоматол. ин-т им. Н. А. Семашко]. – М., 1995. – 22 с.

43. Загорский, В. А. Обзор современных материалов, используемых для изготовления имплантатов в стоматологии / В. А. Загорский // *Actualscience*. – 2016. – Т. 2, № 9. – С. 4–7.

44. Загорский, В. А. Проблема биосовместимости имплантатов и костной ткани / В. А. Загорский // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. – 2016. – № 10-2. – С. 162–166.

45. Зорина, О. А. Исследование аутологичных иммунопептидов при хирургическом лечении пародонтита / О. А. Зорина, Р. А. Балыкин, Л. В. Ганковская // *Стоматология*. – 2016. – Т. 95, № 6-2. – С. 30–31.

46. Зорина, О. А. Ранняя диагностики развития пародонтита на основе анализа взаимосвязей между клиническими признаками и молекулярными маркерами / О. А. Зорина, Н. К. Аймадинова, Д. В. Ребриков // *News of science : proceedings of materials the Int. scientific conference, Karlovy Vary; Moscow, 30–31 августа 2015 г.* – Киров : Международный центр научно-исследовательских проектов, 2015. – С. 374–376.

47. Ибрагимов, Т. И. Комплексное лечение пародонтита с применением имплантационных материалов: эксперимент.-клин. исслед. : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Т. И. Ибрагимов ; [Моск. мед. стоматол. ин-т им. Н. А. Семашко]. – М., 1993. – 23 с.

48. Иванов, С. Ю. Дентальная имплантация / С. Ю. Иванов. – М. : Геотар-Мед, 2004. – 235 с.
49. Иванов, С. Ю. Основы дентальной имплантологии / С. Ю. Иванов, А. А. Мураев, И. Ю. Петров [и др.] ; под ред. И. В. Курдюкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 152 с.
50. Иванов, С. Ю. Прогнозирование осложнений стоматологической имплантации по показателям перекисного окисления липидов и обмена глутатиона / С. Ю. Иванов, Г. Н. Шарапов, О. Ю. Калашникова // Новое в стоматологии. – 1999. – № 2. – С. 74–78.
51. Иванов, С. Ю. Реконструктивная хирургия альвеолярной кости / С. Ю. Иванов, А. А. Мураев, Н. Ф. Ямуркова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 360 с.
52. Ивина, А. А. Иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики плоского эпителия при пиогенной гранулеме и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, В. А. Семкин, И. И. Бабиченко // Стоматология. – 2017. – № 2. – С. 33–35.
53. Иммуный гомеостаз слизистой оболочки десны в прогнозировании исходов дентальной имплантации у больных с заболеваниями пародонта / Г. В. Рева, П. В. Разумов, Ю. В. Денисенко, В. Е. Толмачёв // Челюстно-лицевая реконструктивная хирургия и имплантологическая реабилитация : тез. докл. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Красногорск, 17-18 февраля 2012 г. – Красногорск, 2012. – С. 43–44.
54. Ипполитов, Ю. А. Использование компьютерных технологий для анализа ошибок и осложнений дентальной имплантации / Ю. А. Ипполитов, И. Ю. Петров, А. И. Петров // Вестн. новых мед. технологий. – 2014. – № 1. – С. 174–179.
55. Использование различных имплантационных материалов в реконструктивной хирургии. Экспериментальное исследование / С. А. Епифанов, К. Г. Апостолиди, В. Н. Балин [и др.] // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 61–72.

56. Ищенко, П. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и гемодинамика тканей пародонта при использовании различных ортопедических конструкций / П. В. Ищенко // *Соврем. стоматология*. – 2016. – № 2. – С. 92–97.

57. Киселев, М. Г. Влияние параметров шероховатости модифицированной путем электроэрозионной обработки поверхности образцов титановых имплантатов на ее удельную емкость плазмы крови человека / М. Г. Киселев, А. В. Дроздов, С. Г. Мониц // *Приборостроение-2016 : материалы 9-й Междунар. науч.-техн. конф.*, Минск, 23-25 ноября 2016 г. / Белорус. нац. техн. ун-т. – Минск, 2016. – С. 328–330.

58. Клинико-рентгенологические особенности остеонекрозов челюстей различной этиологии / Н. А. Жукова, А. Ю. Дробышев, Д. А. Лежнев, Р. З. Саберов // *Head and Neck / Голова и шея*. – 2015. – № 4. – С. 48а.

59. Клинические аспекты костно-пластических операций в сложных анатомо-топографических условиях при лечении пациентов с частичной или полной адентией / А. А. Кулаков, Т. В. Брайловская, И. И. Степанова [и др.] // *Стоматология*. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 30–33.

60. Клинические и патоморфологические особенности кератокист / В. А. Сёмкин, И. И. Бабиченко, Е. С. Усачев, А. С. Зарецкая // *Стоматология*. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 14–18.

61. Клиническое исследование применения ткане-инженерной конструкции на основе аутологичных стромальных клеток из жировой ткани у пациентов с дефицитом костной ткани в области альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти / А. Ю. Дробышев, К. А. Рубина, В. Ю. Сысоева [и др.] // *Вестн. эксперимент. и клин. хирургии*. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 767–775.

62. Комплексная коррекция воспалительных осложнений на этапах реабилитации пациентов после дентальной имплантации / С. А. Епифанов, О. Б. Витрик, А. П. Пешко [и др.] // *Челюстно-лицевая хирургия : материалы Второго Сибирского конгр. ; Новые технологии в стоматологии : материалы Всерос. симп.*, г. Новосибирск, 13-16 февраля 2007 г. – Новосибирск, 2007. – С. 204–207.

63. Комплексная профилактика периимплантитов при дентальной имплантации / В. Е. Толмачёв, П. А. Железный, А. П. Пешко, А. Ф. Кортс // Материалы XIX и XX Всерос. науч.-практ. конф., г. Москва, 22-24 апреля и 13 сентября 2008 г. – М., 2008. – С. 137–139.

64. Копейкин, В. Н. Ортопедическая стоматология / В. Н. Копейкин, М. З. Миргазизов. – М. : Медицина, 2001. – 624 с.

65. Кречина, Е. К. Определение микроциркуляции в тканях пародонта с использованием метода лазерной и ультразвуковой доплерометрии / Е. К. Кречина, В. С. Маслова, Э. Н. Рахимова. – М. : Медицина, 2008. – 19 с.

66. Кречина, Е. К. Состояние микроциркуляции в опорных тканях при протезировании полной адентии нижней челюсти с использованием имплантатов / Е. К. Кречина, Р. Ш. Гветадзе, А. А. Харькова [и др.] // Стоматология. – 2010. – № 5. – С. 63–65.

67. Кречина, Е. К. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта опорных зубов при ортопедическом лечении частичной потери зубов / Е. К. Кречина, Т. Л. Зайка, О. С. Рон [и др.] // Функциональная диагностика. – 2013 : материалы V Всерос. конф., г. Москва, 29–31 мая 2013 г. – М., 2013. – С. 288–289.

68. Кузнецова, В. С. Перспективы использования гидрогелей в принципе основы для отверждаемых костно-пластических материалов / В. С. Кузнецова, А. В. Васильев, Т. Е. Григорьев, Ю. Д. Загоскин // Стоматология. – 2017. – № 6. – С. 68–74.

69. Кулаков, А. А. Влияние различных способов модификации поверхности дентальных имплантатов на их интеграционный потенциал / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, А. В. Архипов // Стоматология. – 2012. – № 6. – С. 75–77.

70. Кулаков, А. А. Зубная имплантация: основные принципы, современные достижения / А. А. Кулаков, Ф. Ф. Лосев, Р. Ш. Гветадзе. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 152 с.

71. Кулаков, А. А. Интеграция имплантатов в костную ткань: теоретические аспекты проблемы / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян, А. В. Архипов // *Стоматология*. – 2010. – № 5. – С. 4–8.

72. Кулаков, А. А. Использование композиций гидроксипатита при повторных операциях имплантации / А. А. Кулаков // Тезисы докладов 1-й Всероссийской научной конференции, г. Москва, 20-21 ноября 1997 г. – М., 1997. – С. 34.

73. Кулаков, А. А. Непосредственная имплантация и нагрузки в дентальной имплантологии / А. А. Кулаков, Ж. А. Ашуев // *Алфавит стоматологии*. – 2006. – № 2-3. – С. 4–6.

74. Кулаков, А. А. Основные направления научно-педагогической и клинической деятельности Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / А. А. Кулаков // *Стоматология*. – 2017. – № 5. – С. 4–10.

75. Кулаков, А. А. Особенности дентальной имплантации при низкой плотности кости / А. А. Кулаков, А. В. Архипов // *Стоматология*. – 2012. – № 5. – С. 31–33.

76. Кулаков, А. А. Особенности проведения непосредственной имплантации с применением имплантатов различных конструкций / А. А. Кулаков, Ф. М. Абдуллаев // *Новое в стоматологии*. – 2002. – № 5. – С. 34–36.

77. Кулаков, А. А. Показания к применению пьезохирurgicalических насадок для формирования ложа под имплантат / А. А. Кулаков, В. А. Балаян, О. Ю. Винниченко // *Маэстро стоматологии*. – 2014. – № 2 (54). – С. 15–16.

78. Кулаков, А. А. Применение биокomпозиционных материалов в практике дентальной имплантации / А. А. Кулаков, С. Г. Курдюмов // *Современные проблемы имплантологии : тез. докл. 4-й Междунар. конф., г. Саратов, 25-27 мая 1998 г. / отв. ред. В. Н. Лясников*. – Саратов, 1998. – С. 119.

79. Кулаков, А. А. Реакция тканевых элементов кости на имплантацию синтетических биорезорбируемых материалов на основе молочной и гликолевой

кислот / А. А. Кулаков, А. С. Григорьян // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 4–7.

80. Кулаков, А. А. Реконструкция при значительной атрофии верхней и нижней челюстей с помощью аутокостных трансплантатов / А. А. Кулаков, М. А. Амхадова, В. М. Королев // Пародонтология. – 2008. – Т. 46, № 1. – С. 49–53.

81. Кулаков, А. А. Современные подходы к применению метода дентальной имплантации при атрофии и дефектах костной ткани челюстей / А. А. Кулаков // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 43–45.

82. Кулаков, А. А. Сравнительный анализ изменения температуры костной ткани во время формирования ложа под дентальный имплантат традиционным и пьезохирургическим методами / А. А. Кулаков, О. Ю. Винниченко, В. А. Бадалян // Стоматология. – 2015. – № 6. – С. 8–10.

83. Кулаков, А. А. Функционально-диагностическая оценка результатов зубной имплантации / А. А. Кулаков, И. Е. Гусева // Новое в стоматологии. – 1987. – № 8. – С. 39–42.

84. Кулаков, А. А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство / А. А. Кулаков, Т. Г. Робустова, А. И. Неробеев. – М., 2010. – 928 с.

85. Кулаков, А. А. Хирургические аспекты реабилитации больных с дефектами зубных рядов с использованием различных систем зубных имплантатов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / А. А. Кулаков ; [ЦНИИ стоматологии]. – М, 1997. – 27 с.

86. Курамагомедов, О. Ш. Перспективы и возможности дентальной имплантации у больных эпилепсией / О. Ш. Курамагомедов, Э. А. Базилян, П. Н. Власов // Рос. стоматология. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 37–41.

87. Леонтьев, В. К. Биологически активные синтетические кальций-фосфатсодержащие материалы для стоматологии / В. К. Леонтьев // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 5. – С. 4–6.

88. Леонтьев, В. К. Методы исследования в стоматологии (обзор литературы). Ч. III / В. К. Леонтьев, Г. Г. Иванова // Институт стоматологии. – 2014. – № 2 (63). – С. 88–90.

89. Леонтьев, В. К. Развитие стоматологии в Российской Федерации. Концептуальная модель / В. К. Леонтьев, О. О. Янушевич, В. Н. Олесова. – М., 2014. – 48 с.

90. Лимберг, А. А. Свободная пересадка кожи в дефекты слизистых оболочек / А. А. Лимберг, П. П. Львов // Хирург. стоматология. – Л. ; М., 1939. – С. 393–395.

91. Лосев, Ф. Ф. Костная пластика альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием направленной регенерации и операции поднятия дна Гайморовой пазухи с целью создания оптимальных условий для функциональной и эстетической имплантации / Ф. Ф. Лосев, А. В. Жарков, В. М. Дмитриев // Рос. вестн. дентальной имплантологии. – 2004. – № 3-4. – С. 12

92. Лосев, Ф. Ф. Принципы одномоментной имплантации / Ф. Ф. Лосев, Н. А. Бондаренко, А. В. Кирсанов // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 77–79.

93. Лосев, Ф. Ф. Экспериментально-клиническое обоснование использования материалов для направленной регенерации челюстной костной ткани при ее атрофии и дефектах различной этиологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Ф. Ф. Лосев ; [ЦНИИ стоматологии МЗ РФ]. – М., 2000. – 36 с.

94. Макеева, И. М. Особенности состояния тканей пародонта у взрослых пациентов со скученностью зубов / И. М. Макеева, И. Б. Романова // Фарматека. – 2015. – № S2. – С. 21–23.

95. Маркин, В. А. Диагностический и прогностический ресурсы современных методов клинической и биомеханической оценки внутрикостных дентальных имплантатов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / В. А. Маркин ; [Моск. гос. медико-стоматол. ун-т]. – М., 2006. – 36 с.

96. Матвеева, А. И. Комплексный метод диагностики и прогнозирования в дентальной имплантологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / А. И. Матвеева ; [Науч.-произв. центр «Стоматология» МЗ РФ]. – М., 1993. – 37 с.

97. Матвеева, А. М. Реакция иммунной системы человека на дентальную имплантацию / А. М. Матвеева, В. А. Вигдерович ; ЦНИИ стоматологии, ВНПО «Стоматология». – М., 1991. – 7 с.
98. Медведев, Ю. А. Применение гранул пористого никелида титана в эксперименте / Ю. А. Медведев, Д. А. Усатов // Рос. стоматол. журн. – 2016. – Т. 20, № 5. – С. 235 – 237.
99. Медведев, Ю. А. Фосфорные некрозы челюстей / Ю. А. Медведев, Е. Н. Басин // Врач. – 2012. – № 1. – С. 21–25.
100. Медведев, Ю. А. Хирургическое лечение пациентов с наркотической зависимостью и остеонекрозом нижней челюсти / Ю. А. Медведев, Е. М. Басин, А. В. Коршунова // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 40–42.
101. Местный иммунный ответ у пациентов в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации в зависимости от схемы антибактериальной терапии / Н. А. Пивоваров, К. С. Капитанова, А. П. Топтыгина [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2017. – Т. 11, № 2 (20). – С. 201–207.
102. Метод направленной костной регенерации с использованием биорезорбируемых материалов при восстановлении зубов эстетической зоны / Т. В. Брайловская, Л. С. Дзиковицкая, Р. М. Бедретдинов [и др.] // Dental. Forum. – 2016. – № 1 (60). – С. 45–51.
103. Механизмы остеонекроза челюстей при миеломной болезни / И. В. Рева, Г. В. Рева, В. Е. Толмачёв [и др.] // Современ. пробл. науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 167.
104. Микробиологические и иммунологические аспекты взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* с наноразмерными металлическими частицами, полученными с поверхности дентальных имплантатов / В. В. Лабис, Э. А. Базилян, И. Г. Козлов [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2017. – Т. 11, № 2 (20). – С. 166–169.
105. Миргазизов, М. З. Критерии эффективности в дентальной имплантации / М. З. Миргазизов, А. М. Миргазизов // Рос. стоматол. журн. – 2000. – № 2. – С. 4–7.

106. Наномодифицированные стоматологические материалы с антибактериальными свойствами / В. К. Леонтьев, Г. А. Фролов, Я. Н. Карасенков, И. П. Погорельский // Стоматологическое здоровье детей в XXI веке : сб. науч. ст. Евразийского конгр., г. Казань, 20-21 апреля 2017 г. / Казанский гос. мед. ун-т. – Казань, 2017. – С. 112–117.

107. Наноразмерные частицы – участники остеоинтеграции / В. В. Лабис, Э. А. Базилян, И. Г. Козлов [и др.] [Электронный ресурс] // Бюл. Оренбургского науч. центра УрО РАН : электрон. журн. – 2016. – № 1. – С. 1–19.

108. Нанотехнологические и иммунологические аспекты в практической стоматологии / В. В. Лабис, Э. А. Базилян, С. В. Сизова [и др.] // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 329.

109. Направленная тканевая регенерация в хирургии альвеолярных отростков / Н. А. Бобков, В. Е. Толмачёв, О. В. Пахомов, А. П. Пешко // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : материалы науч. тр. конф., посвященной 75-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Воен.-мед. акад. им. С. П. Кирова, г. Санкт-Петербург, 2004. – СПб., 2004. – С. 136–137.

110. Напряженно-деформированное состояние кортикальной костной ткани в условиях трехмерной математической модели нижней челюсти при нагрузке внутрикостного имплантата в боковом отделе зубного ряда / И. Ю. Лебеденко, Е. Н. Чумаченко, Ф. Ф. Лосев, А. Э. Каламкарров // Рос. стоматол. журн. – 2009. – № 5. – С. 4–7.

111. Нуритдинов, Р. М. Сокращение сроков регенерации костной ткани альвеолярного отростка челюстей с использованием наночастиц серебра / Р. М. Нуритдинов, И. М. Юлдашев // Институт стоматологии. – 2017. – № 76 (3). – С. 102–103.

112. Олесова, В. Н. Комплексные методы формирования протезного ложа с использованием имплантатов в клинике ортопедической стоматологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / В. Н. Олесова ; [Омский гос. мед. ин-т им. М. И. Калинина]. – Омск, 1993. – 45 с.

113. Олесова, В. Н. Морфологическая характеристика слизистой оболочки полости рта до и после внутрикостной имплантации в различных условиях тканевого ложа / В. Н. Олесова // Новое в стоматологии. – 1997. – № 6. – С. 26–31.

114. Олесова, В. Н. Повышение эффективности реабилитации больных после условно отсроченной дентальной имплантации с помощью структурно-резонансных воздействий / В. Н. Олесова, О. П. Кузовлев, С. А. Бычков // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2005. – № 2. – С. 12–15.

115. Оптимизация костной регенерации с помощью стволовых клеток – предшественников остеобластов, фиксированных на композитных материалах / А. Воложин, Ю. Денисов-Никольский, Ф. Лосев [и др.] // Cathedra - кафедра. Стоматологическое образование. – 2006. – Т. 5, № 1. С. 37–43

116. Оптимизация помощи пострадавшим с сочетанной травмой челюстно-лицевой области мирного времени на ТОФ / Н. А. Бобков, В. Е. Толмачёв, О. В. Пахомов [и др.] // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : материалы науч. тр. конф., посвященной 75-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Воен.-мед. акад. им. С. П. Кирова, г. Санкт-Петербург, 2004. – СПб., 2004. – С. 22–23.

117. Опыт и перспективы дальнейшего применения Международной классификации болезней в стоматологической практике / И. М. Макеева, А. И. Грудянов, М. К. Макеева [и др.] // Стоматология для всех. – 2016. – № 4. – С. 6–13.

118. Органотипичные костные имплантаты – перспектива развития современных остеопластических материалов / А. А. Мураев, С. Ю. Иванов, С. Г. Ивашкевич, К. Горшенев // Стоматология. – 2017. – № 3. – С. 36–39.

119. Особенности дистракционного остеогенеза у пациентов с реваскуляризированными аутотрансплантатами: гисто-морфологический анализ / Э. А. Меликов, А. Ю. Дробышев, А. В. Волков [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 110–115.

120. Особенности местного и системного клеточного иммунного статуса при планировании и проведении операций дентальной имплантации / В. В. Лабис,

Э. А. Базикян, И. Г. Козлов [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 334.

121. Особенности репаративного остеогенеза под действием ген-активированных остеопластических материалов в ортотопических экспериментальных моделях / И. Я. Бозо, В. С. Комлев, А. Ю. Дробышев [и др.] // Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии : материалы Всерос. конф. молодых специалистов. – Рязань, 2017. – С. 70–71.

122. Особенности хирургического лечения поздней травмы орбиты материалом серии «Аллоплант» / Л. П. Догадова, Н. А. Шульгина, Е. А. Салкова, В. И. Негода, В. Е. Толмачёв // Сборник научных статей IV Российского симпозиума по рефракционной и пластической хирургии глаза, г. Москва, 20-21 декабря 2002 г. – М., 2002. – С. 216–217.

123. Остеостимулирующее действие ксеногенного костного материала на репаративный остеогенез (экспериментально-морфологическое исследование) / В. Н. Балин, Д. В. Балин, А. К. Иорданишвили, М. И. Музыкин // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 5–9.

124. Оформление медицинской карты стоматологического больного врачами-стоматологами-ортопедами / В. Д. Вагнер, А. Н. Ряховский, Л. Е. Смирнова, А. В. Гуськов // Клин. стоматология. – 2015. – № 1 (73). – С. 52–55.

125. Оценка влияния биоактивного покрытия винтовых дентальных имплантатов на сроки остеоинтеграции (экспериментально-морфологическое исследование) / М. Г. Перикова, С. В. Сирак, И. Казиева, А. Мартиросян // Современ. пробл. науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 1–8.

126. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации / Ю. В. Югай, В. Е. Толмачёв, Е. В. Маркелова, А. А. Голицина // Тихоокеанский мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 31–33.

127. Параскевич, В. Л. Дентальная имплантология : основы теории и практики / В. Л. Параскевич. – 3-е изд. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 399 с.

128. Параскевич, В. Л. Реакция костной ткани на препарирование ложа под цилиндрические имплантаты в стоматологии: экспериментально-клиническое исследования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / В. Л. Параскевич ; [Белорус. гос. ин-т усоверш. врачей]. – Минск, 1991. – 23 с.

129. Пат. RUS 2563942, МПК: А61В 17/00. Способ дистракционного остеогенеза челюстей при дефиците костной ткани у пациентов после онкологических операций / Дробышев А. Ю., Меликов Э. А. ; заявители и патентообладатели: Дробышев Алексей Юрьевич, Меликов Эльвин Аббасалиевич. – № 2014138405/14 ; заявл. 24.09.2014 ; опубл. 27.09.2015.

130. Перова, М. Д. К вопросу о прикреплении околоимплантантных мягких тканей / М. Д. Перова // Новое в стоматологии. – 1999. – № 2. – С. 3–11.

131. Перова, М. Д. К вопросу о профилактике деструкции околоимплантантных тканевых структур / М. Д. Перова // Новое в стоматологии. – 1999. – № 2. – С. 33–41.

132. Перова, М. Д. Направленная регенерация кости с новой мембраной из политетрафторэтилена / М. Д. Перова, В. Е. Дьяков // Новые технологии в стоматологии : материалы 8-й Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, г. Санкт-Петербург, 26 мая 2003 г. – СПб., 2003. – С. 127–128.

133. Пивоваров, Н. А. Клиническая и микробиологическая оценка эффективности применения современных фито и антибактериальных препаратов у пациентов в раннем послеоперационном периоде после дентальной имплантации / Н. А. Пивоваров // Вестн. новых мед. технологий. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 31.

134. Пинелис, И. С. Современные взгляды на антибактериальную терапию гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / И. С. Пинелис, Е. В. Турчина // Забайкальский мед. вестн. – 2014. – № 3. – С. 182–188.

135. Показатели клеточного иммунитета пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Е. Л. Савлевич, С. В. Хайдуков, О. М. Курбачева [и др.] // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 731–738.

136. Полупан, П. В. Одноэтапная концепция: философия, особенности и протокол имплантации / П.В. Полупан // Мед. алфавит. – 2014. – Т. 2, № 7. – С. 18–24.
137. Походенько-Чудакова, И. О. Обоснование исследования по разработке системы прогнозирования исходов дентальной имплантации. Аналитический обзор литературы / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. В. Карсюк // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 6–12.
138. Применение имплантатов в стоматологии : метод. рекомендации / В. М. Безруков, Ф. С. Черникис, О. Н. Суров, А. И. Матвеева. – М., 1987. – 35 с.
139. Пролиферация и дифференцировка мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) на поверхности титана и золота / А. А. Докторов, Ю. И. Денисов-Никольский, Ф. Ф. Лосев [и др.] // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 41–42.
140. Проточная цитометрия как метод прогноза возникновения осложнений при дентальной имплантации / Э. А. Базилян, В. В. Лабис, И. Г. Козлов [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2014. – Т. 8, № 2 (1) (17). – С. 3–19.
141. Профилактика воспалительных осложнений при дентальной имплантации / В. Е. Толмачёв, П. А. Железный, А. П. Пешко [и др.] // Нижегородский мед. журн. – 2008. – № 2, вып. 2. – С. 295–298.
142. Профилактика инфекционных осложнений при использовании кольцевидных костных аутооттрансплантатов и дентальной имплантации / А. М. Панин, А. О. Зуева, Е. И. Чувилкина [и др.] // Рос. стоматология. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 51–52.
143. Профилактика осложнений при дентальной имплантации / В. Е. Толмачёв, П. А. Железный, С. Н. Носов [и др.] // Материалы XIX и XX Всероссийской научно-практической конференции, г. Москва, 22-24 апреля и 13 сентября 2008 г. – М., 2008. – С. 137–139.
144. Путь, В. А. Клинический опыт применения немедленных временных внутрикостных зубных имплантатов «Anthogyr» / В. А. Путь, С. А. Путь // Стоматология сегодня. – 2005. – № 3. – С. 60.

145. Пылков, А. И. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации дентальной имплантации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 ; 14.00.19 / А. И. Пылков ; [Кемер. гос. мед. акад.]. – М., 2002. – 42 с.
146. Рабухина, Н. А. Рентгенологический контроль дентальной имплантации / Н. А. Рабухина, А. И. Матвеева // Стоматология. – 1993. – № 4. – С. 50–53.
147. Радкевич, А. А. Остеогенная ткань в костно-реконструктивной челюстно-лицевой хирургии / А. А. Радкевич, П. Г. Сысолятин, В. Э. Гюнтер // Маэстро стоматологии. – 2012. – № 4. – С. 13.
148. Реакция слизистой оболочки полости рта на ортопедические конструкции из сплавов, содержащих никель / И. В. Рева, А. Р. Ким, В. С. Бочаров [и др.] / Современ. пробл. науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 64.
149. Реконструкция травмы орбиты при травмах и опухолях средней зоны лица комбинированными способами / Н. А. Бобков, В. Е. Толмачёв, О. В. Пахомов [и др.] // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : материалы науч. тр. конф., посвященной 75-летию со дня основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Воен.-мед. акад. им. С. П. Кирова, Санкт-Петербург, 2004. – СПб., 2004. – С. 135–136.
150. Робустова, Т. Г. Зубная и челюстно-лицевая имплантация / Т. Г. Робустова // Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия : нац. руководство / под ред. А. А. Кулакова, Т. Г. Робустовой, А. И. Неробеева. – М., 2010. – С. 865–889.
151. Робустова, Т. Г. Имплантация зубов. Хирургические аспекты : рук. для врачей / Т. Г. Робустова. – М. : Медицина, 2003. – 558 с.
152. Робустова, Т. Г. Комплексный клинико-рентгенологический подход при реконструктивных операциях и синус-лифтинге в области верхней челюсти для дентальной имплантации / Т. Г. Робустова, Э. А. Базилян, А. И. Ушаков, А. В. Даян // Рос. стоматология. – 2008. – № 1. – С. 61–67.

153. Робустова, Т. Г. Подготовка к зубной имплантации пациентов с соматическими заболеваниями / Т. Г. Робустова // Казан. вестн. стоматологии. – 1996. – № 2. – С. 37–38.

154. Роль антигенпрезентирующих клеток CD68 в канцерогенезе HPV-ассоциированной этиологии / И. В. Рева, Г. В. Рева, Т. Ямамото, В. Е. Толмачёв [и др.] // Фундамент. исследования. – 2013. – № 12-2. – С. 306–313.

155. Роль иммуноцитов слизистой оболочки в патогенезе верхнечелюстного синусита у больных старших возрастных групп / И. В. Рева, Г. В. Рева, Т. Ямамото [и др.] // Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : материалы Всерос. Юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 85-летию основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Воен.-мед. акад. имени С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург, 25-26 ноября 2014 г. / Главное Воен.-мед. управление МО РФ, Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2014. – С. 163–164.

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

157. Ряховский, А. Н. Методика бесконтактного измерения величины зубодесневого прикрепления / А. Н. Ряховский, М. А. Мурадов, Р. В. Зорин // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 6-2. – С. 27–28.

158. Салеева, Г. Т. Профилактика осложнений при использовании метода дентальной имплантации / Г. Т. Салеева // Int. J. Immunorehabilitation. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 311.

159. Синус-лифтинг и имплантация после эндохирургического лечения одонтогенного гайморита / С. П. Сысолятин, П. Г. Сысолятин, М. О. Палкина, М. В. Солоп // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 93–96.

160. Современные подходы к применению метода дентальной имплантации при атрофии и дефектах костной ткани челюстей / А. А. Кулаков, Р. Ш. Гветадзе, Т. В. Брайловская [и др.] // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 43–45.

161. Создание научных основ, разработка и внедрение в клиническую практику компьютерного моделирования лечебных технологий и прогнозов реабилитации больных с челюстно-лицевыми дефектами и стоматологическими заболеваниями / В. Н. Олесова, С. Д. Арутюнов, А. И. Воложин [и др.]. – М. : РИО МГМСУ, 2010. – 144 с.

162. Состояние местного иммунитета ротовой полости у пациентов с хроническим пародонтитом / А. И. Булгакова, Ю. А. Медведев, М. З. Миргазизов [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 34–37.

163. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта по данным компьютерной капилляроскопии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболических нарушений / Е. К. Кречина, О. А. Зорина, Ф. К. Мустафина, А. М. Молчанов // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 20–23.

164. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с бронхиальной астмой / Т. А. Шкурова, Э. А. Базилян, С. Н. Ермольев, А. В. Куликовская // Рос. стоматология. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 17–21.

165. Сравнительная оценка биологической активности ген-активированных остеопластических материалов из октакальциевого фосфата и плазмидных ДНК / И. Я. Бозо, К. С. Майорова, А. Ю. Дробышев [и др.] // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 34–42.

166. Сыса, О. А. Причины возникновения осложнений после имплантации зубов [Электронный ресурс] / О.А. Сыса // Бюл. мед. Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 11. – С. 1445. – Режим доступа: <https://medconfer.com/node/5429>.

167. Сысолятин, П. Г. Одонтогенные верхнечелюстные синуситы, осложненные аспергиллезной инфекцией / П. Г. Сысолятин, О. Д. Байдик, А. А. Гурин // Бюл. Сиб. отд. РАМН. – 2014. – Т. 34, № 6. – С. 71–75.

168. Тарасенко, С. В. Применение синтетических остеопластических материалов для увеличения параметров альвеолярной кости челюстей перед дентальной имплантацией / С. В. Тарасенко, А. М. Ершова // Стоматология. – 2017. – № 2. – С. 70–74.

169. Толмачев, В. Е. Иммуный гомеостаз слизистой оболочки десны в прогнозировании исходов протезирования у больных СД / В. Е. Толмачёв // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 95–96.

170. Функциональные исследования при подготовке к дентальной имплантации / А. А. Никитин, М. А. Амхадова, Н. М. Мустафаев [и др.]. – М. : МОНИКИ, 2014. – 11 с.

171. Хайдуков, С. В. Современные подходы к оценке клеточной составляющей иммунного статуса / С. В. Хайдуков, Л. В. Байдун // Мед. алфавит. – 2015. – Т. 2, № 8. – С. 44–51.

172. Характеристика иммунного гомеостаза слизистой оболочки в зависимости от материалов ортопедических конструкций, опирающихся на дентальные имплантаты / Ю. Ю. Первов, М. З. Миргазизов, С. В. Игнатъев, В. С. Бочаров, В. Е. Толмачёв // Стоматология для всех. – 2013. – № 3. – С. 8–12.

173. Хирургическая реабилитация больных с новообразованиями и дефектами нижней челюсти / В. В. Рогинский, И. А. Овчинников, Е. В. Вербо, К. С. Гилева // Head and Neck / Голова и шея. – 2015. – № 4. – С. 63а.

174. Хомич, И. С. Дентальная имплантация и протезирование у пациента с сахарным диабетом / И. С. Хомич, С. П. Рубникович, С. Ф. Хомич // Стоматолог (Минск). – 2014. – № 3 (14). – С. 67–69.

175. Цитокиновый профиль смешанной слюны здоровых людей / В. Е. Толмачёв, Ю. В. Югай, Д. Б. Ларионова, А. А. Голицина // Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф., г. Новосибирск, 15-17 сентября 2010 г. – Новосибирск, 2010. – С. 47. – (Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 3).

176. Чкадуа, Т. З. Внутрикостная имплантация в область височной кости при эктопротезировании пациентов с дефектами ушных раковин / Т. З. Чкадуа, И. И. Сухарский, Т. Д. Чолокава // Стоматология. – 2015. – Т. 94, № 6-2. – С. 46.

177. Щипский, А. В. Дентальная имплантация и протезирование у пациентов с синдромом Шегрена / А. В. Щипский // *Стоматология*. – 2014. – Т. 93, № 2. – С. 58–62.

178. Ямуркова, Н. Ф. Оптимизация хирургического лечения при выраженной атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти перед дентальной имплантацией : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / Н. Ф. Ямуркова ; [ГБОУ ВПО «Нижегородская гос. мед. академия» МЗ РФ]. – Нижний Новгород, 2015. – 179 с.

179. A 10-year evaluation of implants placed in fresh extraction sockets: a prospective cohort study / U. Covani, G. Chiappe, M. Bosco [et al.] // *Periodontol.* – 2012. – Vol. 83, iss. 10. – P. 1226–1234.

180. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw / R. Adell, U. Lekholm, B. Rockler, P. I. Branemark // *Int. J. Oral Surg.* – 1981. – Vol. 10, iss. 6. – P. 387–416.

181. A 5- to 6-year radiological evaluation of titanium plasma sprayed/sandblasted and acid-etched implants: results from private practice / H. G. Dam, S. A. Najm, N. Nurdin [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 2. – P. e159–e165.

182. A clinical and histological comparison of two different bone augmentation materials in the atrophic pre-maxilla / M. Hernandez, G. A. Pette, A. Grenier [et al.] // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 2. – P. e26–e 32.

183. A clinical evaluation of the Zygoma fixture: one year of follow-up at 16 clinics / J. M. Hirsch, L. O. Ohnell, P. J. Henry [et al.] // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2004. – Vol. 9, iss. 2. – P. 22–29.

184. A comparative evaluation of bone tissue formation by tissue scaffold and osteoplastic material «Bio-Oss» transplantation in the maxillary sinus floor / I. S. Alekseeva, O. A. Rachinskaia, A. V. Volkov [et al.] // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2012. – Vol. 91, iss. 6. – P. 41–44.

185. A histological study of non-ceramic hydroxyapatite as a bone graft substitute material in the vertical bone augmentation of the posterior mandible using an

interpositional inlay technique: a split mouth evaluation / K. Bechara, A. M. Dottore, P. Y. Kawakami [et al.] // *Ann. Anat.* – 2015. – Vol. 202. – P. 1–7.

186. A modified method of immediate loading using Brånemark implants in edentulous mandibles / N. Hatano, M. Yamaguchi, T. Suwa, K. Watanabe // *Odontology.* – 2003. – Vol. 91, iss. 1. – P. 37–42.

187. A modified ridge Expansion technique in the maxilla / T. Kang, M. J. Fien, D. Gober, C. J. Drennen // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 4. – P. 250–252, 254, 256, 258, 260.

188. A multicenter prospective study in type IV bone of a single type of implant / M. A. Jeong, S. G. Kim, Y. K. Kim [et al.] // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, iss. 4. – P. 330–334, 413

189. A novel open-tray impression technique for fabrication of a provisional prosthesis on immediate load implants in a completely edentulous arch / T. Kaneko, K. Yamagishi, N. Horie, T. Shimoyama // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 2. – P. 556–562.

190. A prospective, controlled clinical trial evaluating the clinical radiological and aesthetic outcome after 5 years of immediately placed implants in sockets exhibiting periapical pathology / R. E. Jung, B. Zaugg, A. O. Philipp [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 8. – P. 839–846.

191. A qualitative study of patients' motivations and expectations for dental implants / E. B. Grey, D. Harcourt, D. O'Sullivan [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2013. – Vol. 214, iss. 1. – P. e1.

192. A randomized clinical trial evaluating the efficacy of the sandwich bone augmentation technique in increasing buccal bone thickness during implant placement surgery. I. Clinical and radiographic parameters / J. H. Fu, T. J. Oh, E. Benavides [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 4. – P. 458–467.

193. A randomized, blinded, controlled clinical study of particulate anorganic bovine bone mineral and calcium phosphosilicate putty bone substitutes for socket preservation / G. A. Kotsakis, M. Salama, V. Chrepa [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2014. – Vol. 29, iss. 1. – P. 141–151.

194. A retrospective comparison of 1,022 implants: immediate versus nonimmediate / M. Peñarrocha-Diago, C. L. Demarchi, L. Maestre-Ferrín [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 2. – P. 421–427.

195. A review of improved fixation methods for dental implants. Pt. II. Biomechanical integrity at bone-implant interface / Y. Shibata, Y. Tanimoto, N. Maruyama, M. Nagakura // *J. Prosthodont. Res.* – 2015. – Vol. 59, iss. 2. – P. 84–95.

196. A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least 1 year / N. P. Lang, L. Pun, K. Y. Lau [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2012. – Vol. 23, iss. 5. – P. 39–66.

197. Accuracy assessment of cone beam computed tomography-derived laboratory-based surgical templates on partially edentulous patients / A. Behneke, M. Burwinkel, K. Knierim, N. Behneke // *Clin. Oral Implants Res.* – 2012. – Vol. 23, iss. 2. – P. 137–143.

198. Accuracy of CAD/CAM-guided surgical template implant surgery on human cadavers. Pt I. / A. Pettersson, T. Kero, L. Gillot [et al.] // *J. Prosthet. Dent.* – 2010. – Vol. 103, iss. 6. – P. 334–342.

199. Accuracy of cone-beam computed tomography to assess the configuration and extent of ligature-induced peri-implantitis defects. a pilot study / V. Golubovic, I. Mihatovic, J. Becker, F. Schwarz // *Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – Vol. 16, iss. 4. – P. 349–354.

200. Accuracy of full guided vs. half-guided implant surgery / S. Kuhl, S. Zurcher, T. Mahid [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 7. – P. 763–769.

201. Accuracy of virtually planned and template guided implant surgery on edentate patients / A. Pettersson, A. Komiyama, M. Hultin [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2012. – Vol. 14, iss. 4. – P. 527–537.

202. Active implant peri-apical lesion: a case report treated via guided bone regeneration with a 5-year clinical and radiographic follow-up / A. Quaranta, S. Andreana, G. Pompa, M. Procaccini // *J. Oral. Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 3. – P. 313–319.

203. Advanced predoctoral implant program at UIC: description and qualitative analysis / F. S. Afshari, J. C. Yuan, A. Quimby [et al.] // *J. Dent. Educ.* – 2014. – Vol. 78, iss. 5. – P. 770–778.
204. Afrashtehfar, K. I. Afrashtehfar Predictable immediate loading of mandibular implants / K. I. Afrashtehfar, J. T. Cárdenas-Bahena, C. D. Afrashtehfar // *Tex. Dent. J.* – 2013. – Vol. 130, iss. 7. – P. 596–607.
205. Agarwal, G. Postextraction maintenance of the alveolar ridge: rationale and review / G. Agarwal, R. Thomas, D. Mehta // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 5. – P. 320–324, 326, 327, 336.
206. Alterations of the bone dimension following immediate implant placement into extraction socket: systematic review and meta-analysis / C. T. Lee, T. S. Chiu, S. K. Chuang [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2014. – Vol. 41, iss. 9. – P. 914–926.
207. Alvarez-Camino, J. C. Immediate implants placed in fresh sockets associated to periapical infectious processes. A systematic review / J. C. Alvarez-Camino, E. Valmaseda-Castellón, C. Gay-Escoda // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2013. – Vol. 18, iss. 5. – P. e780–e785.
208. Alveolar ridge preservation immediately after tooth extraction / L. Feller, R. A. Khammissa, M. Bouckaert, J. Lemmer // *SADJ.* – 2013. – Vol. 68, iss. 9. – P. 408–410.
209. A new approach to demonstrate cellular activity in bone formation adjacent to implants/ T. Albrektsson, K. Röser, C. B. Johansson, K. Donath // *J. Biomed Mater Res.* – 2000. – Vol. 51(2). – P. 280-291.
210. An expanded and revised early history of the adenomatoid odontogenic tumor / F. Ide, T. Muramatsu, Y. Ito [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2013. – Vol. 115, iss. 5. – P. 646–651.
211. An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus / P. L. Branemark, R. Adell, T. Albrektsson [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1984. – Vol. 42, iss. 8. – P. 497.
212. An oral hygiene brochure for your implant overdenture patients / J. Mok, E. Emami, T. Kobayashi, J. S. Feine // *J. Can. Dent. Assoc.* – 2007. – Vol. 73, iss. 8. – P.

713.

213. An overview of U.S. predoctoral dental implant programs and their directors / C. A. Barwacz, G. Avila-Ortiz, V. Allareddy [et al.] // *J. Dent. Educ.* – 2015. – Vol. 79, iss. 3. – P. 265–277.

214. Analysis of impacted and retained teeth operated at department of oral surgery, school of dental medicine, Zagreb / I. Brakus, I. Filipović Zore, R. Borić [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2010. – Vol. 34, iss. 1. – P. 229–233.

215. Anesthetic management of a patient with charcot-marie-tooth disease / N. Ohshita, S. Oka, K. Tsuji [et al.] // *Anesth. Prog.* – 2016. – Vol. 63, iss. 2. – P. 80–83.

216. Angiogenesis mucous proximal gastrointestinal tract in myeloma / I. V. Reva, T. Yamamoto, G. V. Reva [et al.] // *Moderne aspecte der prophylaxe, behandlung und rehabilitation : materialien des Int. Kongr., Euromedica-Hannover-2014: Fachmesse.* – Hannover, 2014. – P. 146–148.

217. Anitua, E. Implant site under-preparation to compensate the remodeling of an autologous bone block graft / E. Anitua, A. Murias-Freijo, M. H. Alkhraisat // *J. Craniofac. Surg.* – 2015. – Vol. 26, iss. 5. – P. e374–e377.

218. Antibiofilm activity of sandblasted and laser-modified titanium against microorganisms isolated from peri-implantitis lesions / L. Drago, M. Bortolin, E. de Vecchi [et al.] // *J. Chemother.* – 2016. – Vol. 28, iss. 5. – P. 383–389.

219. Application and success of two stereolithographic surgical guide systems for implant placement with immediate loading / M. Abboud, G. Wahl, J. L. Guirado, G. Orentlicher // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 3. – P. 634–643.

220. Application of collagen hydrogel/sponge scaffold facilitates periodontal wound healing in class II furcation defects in beagle dogs / Y. Kosen, H. Miyaji, A. Kato [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2012. – Vol. 47, iss. 5. – P. 626–634.

221. A-Raf and C-Raf differentially regulate mechanobiological response of osteoblasts to guide mechanical stress-induced differentiation / Q. Zhang, H. Matsui, H. Horiuchi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 476, iss. 4. – P. 438–444.

222. Arisan, V. Accuracy of two stereolithographic guide systems for computer-

aided implant placement: a computed tomography-based clinical comparative study / V. Arisan, Z. C. Karabuda, T. Ozdemir // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, iss. 1. – P. 43–51.

223. Arisan, V. Implant surgery using bone-and mucosa-supported stereolithographic guides in totally edentulous jaws: surgical and post-operative outcomes of computer-aided vs. standard techniques / V. Arisan, Z. C. Karabuda, T. Ozdemir // *Clin. Oral Implants Res.* – 2010. – Vol. 21, iss. 9. – P. 980–988.

224. Arteaga, S. Single-tooth replacement with a chairside prefabricated fiber-reinforced resin composite bridge: a case study / S. Arteaga, J. C. Meiers // *Gen. Dent.* – 2004. – Vol. 52, iss. 6. – P. 517–519.

225. Association between maxillary sinus fungus ball and sinus bone grafting with deproteinized bovine bone substitutes: a case-control study / P. Scolozzi, A. Perez, R. Verdeja [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2016. – Vol. 121, iss. 6. – P. e143–147.

226. Attia, M. Effect of thyroid hormones on the oral mucosa and submucosa / M. Attia, M. M. Soliman, Y. George // *Egypt. Dent. J.* – 1978. – Vol. 24, iss. 2. – P. 139–151.

227. Attitudes of general dental practitioners towards implant dentistry in an environment with widespread provision of implant therapy / B. H. Lang-Hua, N. P. Lang, E. C. Lo, C. P. McGrath // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 3. – P. 278–284.

228. Avadhanam, V. S. A brief review of Boston type-1 and osteo-odonto keratoprostheses / V. S. Avadhanam, C. S. Liu // *Br. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99, iss. 7. – P. 878–887.

229. Babbush, C. A. Clinical evaluation of 262 osseointegrated implants placed in sites grafted with calcium phosphosilicate putty: a retrospective study / C. A. Babbush, A. Kanawati // *J. Oral Implantol.* – 2015. – Vol. 41, iss. 1. – P. 63–69.

230. Badalian, V. A. Ergonomics in oral surgery and dental implantology / V. A. Badalian, A. A. Kulakov // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 34–37.

231. Baig, M. R. Intraoral framework pick-up technique to improve fit of a

metal-resin implant prosthesis / M. R. Baig, R. Gunaseelan // *Indian. J. Dent. Res.* – 2012. – Vol. 23, iss. 3. – P. 435–436.

232. Bassett, J. L. Predictable tooth replacement in the aesthetic zone / J. L. Bassett // *Dent. Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 3. – P. 76–80.

233. Behavior of endosseous one-piece yttrium stabilized zirconia dental implants placed in posterior areas / A. E. Borgonovo, V. Vavassori, R. Censi [et al.] // *Minerva Stomatol.* – 2013. – Vol. 62, iss. 7-8. – P. 247–257.

234. Bell, C. Immediate restoration of Nobel Active implants placed into fresh extraction sites in the anterior maxilla / C. Bell, R. E. Bell // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 4. – P. 455–458.

235. Bell, C. New grafting procedure for oral implantation / C. Bell, R. E. Bell // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2014. – Vol. 42, iss. 7. – P. 440.

236. Bert, M. Endosteal stimulation in implantology. Study and results after 2 years / M. Bert, J. Itic, R. Serfaty // *Cah. Prothese.* – 1989. – Vol. 65. – P. 22–31.

237. Bidra, A. Preprosthetic orthodontic intervention for management of a partially edentulous patient with generalized wear and malocclusion / A. S. Bidra, F. Uribe // *J. Esthet. Restor. Dent.* – 2012. – Vol. 24, iss. 2. – P. 88–100.

238. Bindl, A. Cerec guide: rapid and streamlined manufacture of surgical guides in dental practice / A. Bindl, L. Ritter, A. Mehl // *Int. J. Comput. Dent.* – 2012. – Vol. 15, iss. 1. – P. 45–54.

239. Bindl, A. Clinical application of fully digital Cerec surgical guides made in-house / A. Bindl // *Int. J. Comput. Dent.* – 2015. – Vol. 18, iss. 2. – P. 163–175.

240. Biologic agents for periodontal regeneration and implant site development / A. F. del Suárez-López, A. Monje, M. Padial-Molina [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 957518.

241. Biomaterials with antibacterial and osteoinductive properties to repair infected bone defects / H. Lu, Y. Liu, J. Guo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, iss. 3. – P. 334.

242. Bio-Oss(®) for delayed osseointegration of implants in dogs: a histological study / H. Y. Liu, H. Zheng, X. P. Hou [et al.] // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. –

Vol. 52, iss. 8. – P. 729–734.

243. Blaeser, B. A report of immediate molar implant placement / B. Blaeser // Alpha Omegan. – 2014. – Vol. 107, iss. 2. – P. 34–36.

244. Block, M. S. Sinus augmentation at the time of molar tooth removal: modification of jensen technique / M. S. Block // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2015. – Vol. 73, iss. 6. – P. 1078–1083.

245. Bone level change of extraction sockets with Bio-Oss collagen and implant placement: a clinical study / F. Heinemann, I. Hasan, C. Schwahn [et al.] // Ann. Anat. – 2012. – Vol. 194, iss. 6. – P. 508–512.

246. Bone level changes in dental implants with platform-switched design after immediate and delayed placement in the maxilla / F. Heinemann, R. Biffar, C. Schwahn, T. Mundt // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2013. – Vol. 33, iss. 3. – P. 365–372.

247. Bone physiology in human grafted and non-grafted extraction sockets – an immunohistochemical study / S. Nahles, C. Nack, K. Gratecap [et al.] // Clin. Oral Implants Res. – 2013. – Vol. 24, iss. 7. – P. 812–819.

248. Bone tissue restoration after tooth removal by means of tissue-engineering construction based on multipotent stromal adipose cells / I. S. Alekseeva, A. A. Kulakov, D. V. Gol'dshtein, A. V. Volkov // Stomatologiya (Mosk.). – 2012. – Vol. 91, iss. 4. – P. 32–35.

249. Boyne, P. J. Transplantation, implantation, and grafts / P. J. Boyne // Dent. Clin. North. Am. – 1971. – Vol. 15, iss. 2. – P. 433–453.

250. Branemark, P. I. Capillary form and function. The microcirculation of granulation tissue / P. I. Branemark // Bibl. Anat. – 1965. – Vol. 7. – P. 9–28.

251. Breuning, K. H. A suitable location for the placement of miniscrews / K. H. Breuning // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. – 2014. – Vol. 121, iss. 2. – P. 81–85.

252. Brüll, F. Zirconia dental implants: a clinical, radiographic, and microbiologic evaluation up to 3 years / F. Brüll, A. J. van Winkelhoff, M. S. Cune // Int. J. Oral Maxillofac Implants. – 2014. – Vol. 29, iss. 4. – P. 914–920.

253. Bryce, G. Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the

failure of an immediately placed dental implant: a case report / G. Bryce, N. MacBeth // *J. R. Nav. Med. Serv.* – 2014. – Vol. 100, iss. 3. – P. 328–332.

254. Buccal and lingual bone level alterations after immediate implantation of four implant surfaces: a study in dogs / E. A. Bonfante, M. N. Janal, R. Granato [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 12. – P. 1375–1380.

255. Buccal bone plate in the immediately placed and restored maxillary single implant: a 7-year retrospective study using computed tomography / M. Degidi, D. Nardi, G. Daprile, A. Piattelli // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, iss. 1. – P. 62–66.

256. Buchner, A. Amalgam tattoo (amalgam pigmentation) of the oral mucosa: clinical manifestations, diagnosis and treatment / A. Buchner // *Refuat. Hapeh. Vehashinayim.* – 2004. – Vol. 21, iss. 2. – P. 19–22.

257. Butterworth, C. J. Elective dental extractions and osseointegrated implant replacement to facilitate transoral endoscopic ENT surgical procedures / C. J. Butterworth, J. Lancaster, H. S. Shah // *J. Laryngol. Otol.* – 2015. – Vol. 129, iss. 12. – P. 1234–1237.

258. Caiazzo, A. Buccal plate preservation with immediate post-extraction implant placement and provisionalization: preliminary results of a new technique / A. Caiazzo, F. Brugnami, P. Mehra // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2013. – Vol. 42, iss. 5. – P. 666–670.

259. Calderone, R. A. Adherence of *Candida albicans* to buccal and vaginal epithelial cells: ultrastructural observations / R. A. Calderone, N. Lehrer, E. Segal // *Can. J. Microbiol.* – 1984. – Vol. 30, iss. 8. – P. 1001–1007.

260. Calvarial bone grafting for three-dimensional reconstruction of severe maxillary defects: a case series / A. Restoy-Lozano, J. L. Dominguez-Mompell, P. Infante-Cossio [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2015. – Vol. 30, iss. 4. – P. 880–890.

261. Campelo, L. D. Flapless implant surgery: a 10-year clinical retrospective analysis / L. D. Campelo, J. R. Camara // *Int. J. Oral. Maxillofac Implants.* – 2002. – Vol. 17. – P. 271–276.

262. Canullo, L. Peri-implant hard tissue response to glow-discharged

abutments: prospective study. Preliminary radiological results / L. Canullo, W. Gotz // *Ann. Anat.* – 2012. – Vol. 194, iss. 6. – P. 529–532.

263. Carrao, V. Maxillary sinus bone augmentation techniques / V. Carrao, I. de Matteis // *Oral Maxillofac Surg. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 27, iss. 2. – P. 245–253.

264. Caspase-11 is not necessary for chemotherapy-induced intestinal mucositis / S. J. Kang, R. Papat, C. Bragdon [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2004. – Vol. 23, iss. 8. – P. 490–495.

265. Cavallaro, J. Immediate dental implant placement: technique. Part 2 / J. Cavallaro, G. Greenstein // *Dent. Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 2. – P. 94, 96–99.

266. Celenza, F. Implant interactions with orthodontics / F. Celenza // *J. Evid. Based Dent. Pract.* – 2012. – Vol. 12, iss. 3. – P. 192–201.

267. Chackartchi, T. Ridge preservation after tooth extraction: what do we know today / T. Chackartchi, A. Stabholz // *Refuat Hapeh Vehashinayim.* – 2013. – Vol. 30, iss. 2. – P. 65–75, 83.

268. Changes in the distribution of laminin-5 during peri-implant epithelium formation after immediate titanium implantation in rats / I. Atsuta, T. Yamaza, M. Yoshinari [et al.] // *Biomaterials.* – 2005. – Vol. 26, iss. 14. – P. 1751–1760.

269. Chaves, E. S. Gingival esthetic outcome around a bone-level implant – a case report / E. S. Chaves, W. Garine, S. Lovell // *Gen. Dent.* – 2011. – Vol. 59, iss. 5. – P. 384–388.

270. Chen, P. The psychosocial impacts of implantation on the dental aesthetics of missing anterior teeth patients / P. Chen, S. Yu, G. Zhu // *Br. Dent. J.* – 2012. – Vol. 213, iss. 11. – P. e20.

271. Chen, S. Esthetic outcomes following immediate and early implant placement in the anterior maxilla – a systematic review / S. T. Chen, D. Buser // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2014. – № 29. – P. 186–215.

272. Chen, Z. F. Periodontal treatment must be carried out before implant restoration in patients with periodontal disease / Z. F. Chen // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 46, iss. 11. – P. 669–672.

273. Chiapasco, M. N. Quality and quantity of bone following alveolar distraction osteogenesis in the human mandible / M. Chiapasco, N. P. Lang, D. D. Bosshardt // *Clin. Oral Implants Res.* – 2006. – Vol. 17, iss. 4. – P. 394–402.

274. Chiu, G. S. Bimaxillary protrusion with an atrophic alveolar defect: orthodontics, autogenous chin-block graft, soft tissue augmentation, and an implant / G. S. Chiu, C. H. Chang, W. E. Roberts // *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* – 2015. – Vol. 147, iss. 1. – P. 97–113.

275. Cho, Y. S. Postoperative effects of anterior nasal spine bone harvesting on overall nasal shape / Y. S. Cho, K. G. Hwang, C. J. Park // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 6. – P. 618–622.

276. Chowdhary, R. A survey on the use of techniques, materials in dental implantology practice / R. Chowdhary, S. R. Hosadettu, N. Chandrakar // *Indian. J. Dent. Res.* – 2012. – Vol. 23, iss. 2. – P. 297.

277. Chrcanovic, B. R. Immediately loaded non-submerged versus delayed loaded submerged dental implants: a meta-analysis / B. R. Chrcanovic, T. Albrektsson, A. Wennerberg // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – Vol. 44, iss. 4. – P. 493–506.

278. Chronological changes in the microstructure of bone during peri-implant healing: a microcomputed tomographic evaluation / L. Fang, X. Ding, H. M. Wang, X. H. Zhu // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 52, iss. 9. – P. 816–821.

279. *Citrobacter rodentium* infection in mice elicits a mucosal Th1 cytokine response and lesions similar to those in murine inflammatory bowel disease / L. M. Higgins, G. Frankel, G. Douce [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, iss. 6. – P. 3031–3039.

280. Clinical accuracy of 3 different types of computed tomography-derived stereolithographic surgical guides in implant placement / O. Ozan, I. Turkyilmaz, A. E. Ersoy [et al.] // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2009. – Vol. 67, iss. 2. – P. 394–401.

281. Clinical and esthetic outcomes of single-tooth implants in the anterior maxilla / D. Furze, A. Byrne, N. Donos, N. Mardas // *Quintessence Int.* – 2012. – Vol. 43, iss. 2. – P. 127–134.

282. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin

socket filling: a prospective randomized controlled study / F. Hauser, N. Gaydarov, I. Badoud [et al.] // *Implant. Dent.* – 2013. – Vol. 22, iss. 3. – P. 295–303.

283. Clinical and radiographic evaluation of a small-diameter dental implant used for the restoration of patients with permanent tooth agenesis (hypodontia) in the maxillary lateral incisor and mandibular incisor regions: a 36-month follow-up / P. King, C. Maiorana, R. G. Luthardt [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2016. – Vol. 29, iss. 2. – P. 147–153.

284. Clinical and radiographic evaluation of early loaded narrow-diameter implants: 3 years follow-up / C. Maiorana, P. King, S. Quaas [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2015. – Vol. 26, iss. 1. – P. 77–82.

285. Clinical and radiographic evaluation of osseotite-expanded platform implants related to crestal bone loss: a 10-year study / J. L. Calvo-Guirado, G. Gómez-Moreno, R. A. Delgado-Ruiz [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 3. – P. 352–358.

286. Clinical and radiological study on tissue regeneration after alveolar bone augmentation with various osteoplastic materials and membranes / A. A. Mikhailovskii, A. A. Kulakov, V. M. Korolev, O. Iu. Vinnichenko // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2014. – Vol. 93, iss. 4. – P. 37–40.

287. Clinical aspects of bone augmentation procedures in complex topography in patients with partial or full teeth loss / A. A. Kulakov, T. V. Braïlovskaja, I. I. Stepanova [et al.] // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 30–33.

288. Clinical evaluation of short and wide-diameter implants immediately placed into extraction sockets of posterior areas: a 2-year retrospective study / H. Jiansheng, X. Dongying, W. Xianfeng [et al.] // *J. Oral Implantol.* – 2012. – Vol. 38, iss. 6. – P. 729–737.

289. Clinical evaluation of submerged and non-submerged implants for posterior single-tooth replacements: a randomized split-mouth clinical trial / S. K. Nemli, M. B. Güngör, C. Aydın [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 43, iss. 12. – P. 1484–1492.

290. Clinical management of dens invaginatus in a maxillary lateral incisor with

the aid of cone-beam computed tomography-a case report / T. Kaneko, H. Sakaue, T. Okiji, H. Suda // *Dent. Traumatol.* – 2011. – Vol. 27, iss. 6. – P. 478–483.

291. Clinical observation of alveolar bone status of ankylos dental implants with completion of restoration / T. Chen, Y. Li, Z. Li, R. Lai // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 26, iss. 6. – P. 712–716.

292. Clinical results of autologous bone augmentation harvested from the mandibular ramus prior to implant placement. An analysis of 104 cases / A. Sakkas, K. Ioannis, K. Winter[et al.] // *GMS Interdiscip. Plast. Reconstr. Surg. DGPW.* – 2016. – Vol. 6, iss. 5. – P. 21.

293. Clinical safety and efficacy of implantation of octacalcium phosphate collagen composites in tooth extraction sockets and cyst holes [Электронный ресурс] / T. Kawai, Y. Tanuma, K. Matsui [et al.] // *J. Tissue Eng.* – 2016. – Vol. 3, iss. 7. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051665/>.

294. Clinical study on thread-tooth arc-track screw plate system through expandable channels in the treatment of lumbar instability diseases / J. Liu, H. P. Lin, J. X. Sun [et al.] // *Zhongguo Gu Shang.* – 2012. – Vol. 25, iss. 11. – P. 910–914.

295. Closure of 1.5-cm alveolar oral antral fistula with intra-alveolar sinus membrane elevation and bone morphogenetic protein-2/collagen graft followed by dental implant restoration: case report / J. R. Cottam, O. T. Jensen, L. Beatty, J. Ringeman // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 5. – P. e277–e282.

296. Co-delivery and controlled release of stromal cell-derived factor-1 α chemically conjugated on collagen scaffolds enhances bone morphogenetic protein-2-driven osteogenesis in rats / H. Sun, J. Wang, F. Deng [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 14, iss. 1. – P. 737–745.

297. Coexistence of two talon cusps and two dens invaginatus in a single tooth with associated radicular cyst – a case report and review of literature / V. O. Kasat, M. Singh, H. Saluja, R. Ladda // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2014. – Vol. 6, iss. 4. – P. e430–e434.

298. Collins, R. Restoration of congenitally missing maxillary lateral incisors using mini implants / R. Collins // *Tex. Dent. J.* – 2013. – Vol. 130, iss. 7. – P. 610–616.

299. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials / S. N. Papageorgiou, P. N. Papageorgiou, J. Deschner, W. Gotz // *J. Dent.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1–8.

300. Comparative evaluation of simultaneous maxillary sinus floor elevation and implant placement with residual bone heights greater or less than 5 mm / S. S. Soydan, S. Cubuk, B. Bayrak, S. Uckan // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2015. – Vol. 30, iss. 1. – P. 179–183.

301. Comparative study between porcine small intestinal submucosa and buccal mucosa in a partial urethra substitution in rabbits / P. R. Kawano, O. E. Fugita, H. A. Yamamoto [et al.] // *J. Endourol.* – 2012. – Vol. 26, iss. 5. – P. 427–432.

302. Comparison of cone-beam and conventional multislice computed tomography for image-guided dental implant planning / P. W. Poeschl, N. Schmidt, G. Guevara-Rojas [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2013. – Vol. 17, iss. 1. – P. 317–324.

303. Comparison of immediate and delayed implants in the maxillary molar region: a retrospective study of 123 implants / D. Peñarrocha-Oltra, C. L. Demarchi, L. Maestre-Ferrín [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 3. – P. 604–610.

304. Comparison of soft tissue healing around implants in beagle dogs: flap surgery versus flapless surgery / Q. Lei, J. Chen, J. Jiang [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2013. – Vol. 115, iss. 3. – P. e21–e27.

305. Comparison of two different abutment designs on marginal bone loss and soft tissue development / R. C. Patil, L. den Hartog, C. van Heereveld [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac Implants.* – 2014. – Vol. 29, iss. 3. – P. 675 –681.

306. Complex endodontic treatment of an immature type III dens invaginatus. A case report / E. R. Fregnani, L. F. Spinola, J. R. Sônego [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2008. – Vol. 41, iss. 10. – P. 913–919.

307. Computed tomographic evaluation of alterations of the buccolingual width of the alveolar ridge after immediate implant placement associated with the use of a

synthetic bone substitute / J. H. Assaf, F. B. Zanatta, R. B. Jr. de Brito, F. M. França // *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 3. – P. 757–763.

308. Computed tomography and optical imaging of osteogenesis-angiogenesis coupling to assess integration of cranial bone autografts and allografts / D. Yakubovich Cohn, W. Tawackoli, D. Sheyn [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2015. – Vol. 22, iss. 106. – P. e53459.

309. Computer technology applications in surgical implant dentistry: a systematic review / R. E. Jung, D. Schneider, J. Ganeles [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2009. – № 24. – P. 92–109.

310. Computer-assisted implant restoration of free-end partially edentulous mandible with severe vertical bone deficiency / X. Jiang, Y. Lin, X. L. Hu [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2014. – Vol. 46, iss. 2. – P. 294–298.

311. Computer-assisted implant surgery and immediate loading in edentulous ridges with dental fresh extraction sockets. Two years results of a prospective case series study / S. M. Meloni, G. de Riu, M. Pisano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17, iss. 21. – P. 2968–2973.

312. Cone beam computed tomographic evaluation of implants with platform-switched Morse taper connection with the implant-abutment interface at different levels in relation to the alveolar crest / T. Koutouzis, R. Neiva, M. Nair [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2014. – Vol. 29, iss. 5. – P. 1157–1163.

313. Consensus statements and clinical recommendations for implant loading protocols / G. O. Gallucci, G. I. Benic, S. E. Eckert [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac Implants.* – 2014. – № 29. – P. 287-290.

314. Cook, D. C. Histologic comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using two different xenograft protocols / D. C. Cook, B. L. Mealey // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, iss. 5. – P. 585–594.

315. Cooper, L. F. «Rules of Six» – diagnostic and therapeutic guidelines for single-tooth implant success / L. F. Cooper, O. C. Pin-Harry // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2013. – Vol. 34, iss. 2. – P. 94–98, 100–102, 117.

316. Cordaro, L. Alveolar reconstruction for implant placement: different

techniques for different defects / L. Cordaro // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, iss. 10. – P. 580–583.

317. Correction of malocclusion and oral rehabilitation in a case of amelogenesis imperfecta by insertion of dental implants followed by Le Fort I distraction osteogenesis of the edentulous atrophic maxilla / A. Apaydin, B. Sermet, S. Ureturk, A. Kundakcioglu // *BMC Oral. Health.* – 2014. – Vol. 14. – P. 116.

318. Correction of mucosal defects of periapical origin with periodontal surgical techniques / T. Nakagawa, T. Tagawa, M. Inui [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 1997. – Vol. 26, iss. 1. – P. 49–50.

319. Correction of postsurgical alveolar ridge defect with vertical alveolar distraction of the onlay block graft / I. D. Kocyigit, H. H. Tuz, Y. E. Alp [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2012. – Vol. 23, iss. 5. – P. 1550–1552.

320. Cosyn, J. A systematic review on the frequency of advanced recession following single immediate implant treatment / J. Cosyn, N. Hooghe, H. de Bruyn // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39, iss. 6. – P. 582–589.

321. Cosyn, J. Predictors of inter-proximal and midfacial recession following single implant treatment in the anterior maxilla: a multivariate analysis / J. Cosyn, M. M. Sabzevar, H. de Bruyn // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39, iss. 9. – P. 895–903.

322. Cough reflex under intravenous sedation during dental implant surgery is more frequent during procedures in the maxillary anterior region / H. Hanamoto, M. Sugimura, Y. Morimoto [et al.] // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – Vol. 71, iss. 4. – P. e158– e163.

323. Crespi, R. Electrical mallet in implants placed in fresh extraction sockets with simultaneous osteotome sinus floor elevation / R. Crespi, P. Capparè, E. F. Gherlone // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 3. – P. 869–874.

324. Crestal bone level changes around immediately placed implants: a systematic review and meta-analyses with at least 12 months' follow-up after functional loading / B. M. Kinaia, M. Shah, A. L. Neely, H. E. Goodis // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, iss. 11. – P. 1537–1548.

325. Creugers, N. H. Single and multi-teeth fixed prostheses: it is costly, but you

have something in return as well! / N. H. Creugers // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2012. – Vol. 119, iss. 12. – P. 593.

326. Cumulative survival rate and complication rates of single-tooth implant; focused on the coronal fracture of fixture in the internal connection implant / H. S. Cha, Y. S. Kim, J. H. Jeon, J. H. Lee // *J. Oral Rehabil.* – 2013. – Vol. 40, iss. 8. – P. 595–602.

327. Cutbirth, S. T. Immediate mini implant placement following extractions / S. T. Cutbirth // *Dent. Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 2. – P. 100, 102, 104–105.

328. Davydova, O. B. Experience of using short Bicon implants for treatment of partial and complete teeth loss / O. B. Davydova, I. O. Kostin // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2012. – Vol. 91, iss. 6. – P. 59–62.

329. Dayanik, S. Resin-bonded bridges – can we cement them «high»? / S. Dayanik // *Dent. Update.* – 2016. – Vol. 43, iss. 3. – P. 243–244, 247–250, 253.

330. Definitive abutment-driven stage-two surgery as a means to reduce peri-implant soft tissue changes: introduction of a new concept / S. Pelekanos, A. Ntounis, S. A. Jovanovic, E. Euwe // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2013. – Vol. 33, iss. 2. – P. 193–199.

331. Degidi, M. Prospective study with a 2-year follow-up on immediate implant loading in the edentulous mandible with a definitive restoration using intra-oral welding / M. Degidi, D. Nardi, A. Piattelli // *Clin. Oral Implants Res.* – 2010. – Vol. 21. – P. 379–385.

332. Deng, F. L. Clinical observation of implant immediate loading in periodontitis patients / F. L. Deng, H. Zhang, Q. Zhang // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 46, iss. 11. – P. 646–649.

333. Dental implants and diabetes: conditions for success / F. Marchand, A. Raskin, A. Dionnes-Hornes [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 38, iss. 1. – P. 14–19.

334. Dental implants in complex oral rehabilitation in patients with class III occlusion and partial teeth loss / S. Iu. Ivanov, A. A. Muraev, M. I. Fomin, A. B. Dymnikov // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 38–42.

335. Dental implants placed by undergraduate students: clinical outcomes and patients'/students' perceptions / S. Vandeweghe, S. Koole, F. Younes [et al.] // *Eur. J. Dent. Educ.* – 2014. – Vol. 18, iss. 1. – P. 60–69.

336. Dental pulp can be a good candidate for nerve grafting in a xeno-graft model / K. Matsushita, W. Wang, S. Itoh [et al.] // *J. Neurosci. Methods.* – 2012. – Vol. 205, iss. 2. – P. 246–251.

337. Depth deviation and occurrence of early surgical complications or unexpected events using a single stereolithographic surgi-guide / M. Cassetta, L. V. Stefanelli, M. Giansanti [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2011. – Vol. 40, iss. 12. – P. 1377–1387.

338. Detection of fascin and CCR-7 positive mature dendritic cells in oral lichen planus / S. Mukae, Y. Okazaki, H. Tsuda [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2009. – Vol. 38, iss. 4. – P. 334–342.

339. Determinants of alveolar ridge preservation differ by anatomic location / B. Leblebicioglu, M. Salas, Y. Ort [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, iss. 4. – P. 387–395.

340. Development and application of a direct method to observe the implant/bone interface using simulated bone / Y. Yamaguchi, M. Shiota, M. Fuji [et al.] // *Springerplus.* – 2016. – Vol. 5. – P. 494.

341. Development and preclinical studies of insulating membranes based on poly-3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate for guided bone regeneration / S. Y. Ivanov, A. P. Bonartsev, Y. V. Gazhva [et al.] // *Biomed. Khim.* – 2015. – Vol. 61, iss. 6. – P. 717–723.

342. Development of a novel spike-like auxiliary skeletal anchorage device to enhance miniscrew stability / S. Miyawaki, H. Tomonari, T. Yagi [et al.] // *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* – 2015. – Vol. 148, iss. 2. – P. 338–344.

343. Development of highly functional biomaterials by decoupling and recombining material properties / C. Danoux, L. Sun, G. Koçer [et al.] // *Adv. Mater.* – 2016. – Vol. 28, iss. 9. – P. 1803–1808.

344. Development of nasopalatine duct cyst in relation to dental implant

placement / H. M. Al-Shamiri, S. Elfaki, S. A. Al-Maweri [et al.] // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 8, iss. 1. – P. 13–16.

345. Dhima, M. Correction of bone and softtissue deformity of the single implant in the aesthetic zone: a case treated with alveolar ridge preservation, modified roll technique and a digitally coded healing abutment / M. Dhima // *Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent.* – 2014. – Vol. 22, iss. 2. – P. 51–55.

346. Dilated odontome in the mandibular third molar region / I. Cukovic-Bagic, D. Macan, J. Dumancic [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral. Radiol. Endod.* – 2010. – Vol. 109, iss. 2. – P. e109–e113.

347. Dmitrova, A. G. The atraumatic restorative treatment approach in pediatric dental care: a comparative clinical study / A. G. Dmitrova, A. A. Kulakov // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2015. – Vol. 94, iss. 2. – P. 30–33.

348. Durack, C. The use of cone beam computed tomography in the management of dens invaginatus affecting a strategic tooth in a patient affected by hypodontia: a case report / C. Durack, S. Patel // *Int. Endod. J.* – 2011. – Vol. 44, iss. 5. – P. 474–483.

349. Durnovo, E. A. Immediate implantation after extraction of teeth with chronic apical periodontitis / E. A. Durnovo, A. S. Klochkov, A. V. Kazakov // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 88–92.

350. Effect of estrogen deficiency on implant osseointegration in dogs / N. Hua, Y. Xu, X. Tang [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2014. – Vol. 29, iss. 5. – P. 1204–1207.

351. Effect of flapless surgery on single-tooth implants in the esthetic zone: a randomized clinical trial / J. D. Bashutski, H. L. Wang, I. Rudek [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, iss. 12. – P. 1747–1754.

352. Effect of lentiviral vector overexpression α -calcitonin gene-related peptide on titanium implant osseointegration in α -CGRP-deficient mice / L. Xiang, L. Ma, N. Wei [et al.] // *Bone.* – 2015. – Vol. 8, iss. 94. – P. 135–140.

353. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw / J. Abtahi, F. Agholme, O. Sandberg, P.

Aspenberg // *J. Dent. Res.* – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 279–283.

354. Effect of provisional restoration on shaping the contour of the soft tissue during maxillary single tooth implant procedure / P. Di, Y. Lin, J. Luo [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2012. – Vol. 44, iss. 1. – P. 59–64.

355. Effects of a new implant abutment design on peri-implant soft tissues / H. H. Chien, R. L. Schroering, H. S. Prasad, D. N. Tatakis // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 5. – P. 581–588.

356. Effects of heterodimeric bone morphogenetic protein-2/7 on osteogenesis of human adipose-derived stem cells / X. Zhang, J. Guo, G. Wu, Y. Zhou // *Cell Prolif.* – 2015. – Vol. 48, iss. 6. – P. 650–660.

357. Effects of type I collagen coating on titanium osseointegration: histomorphometric, cellular and molecular analyses / A. T. Sverzut, G. E. Crippa, M. Morra [et al.] // *Biomed Mater.* – 2012. – Vol. 7, iss. 3. – P. 035007.

358. Emergency dental treatment of a patient with sturge-weber syndrome / M. C. de Oliveira, V. N. Maia, J. B. Franco, M. P. de Melo Peres // *J. Craniofac. Surg.* – 2015. – Vol. 26, iss. 4. – P. e305–e306.

359. Enamel matrix derivative promotes healing of a surgical wound in the rat oral mucosa / T. Maymon-Gil, E. Weinberg, C. Nemcovsky, M. Weinreb // *J. Periodontol.* – 2016. – Vol. 87, iss. 5. – P. 601–609.

360. Endoscopic cyclophotocoagulation in refractory glaucoma after osteo-odonto-keratoprosthesis in Stevens-Johnson syndrome: a case report / M. Forlini, T. Adabache-Guel, A. Bratu [et al.] // *Retin. Cases Brief. Rep.* – 2014. – Vol. 8, iss. 3. – P. 193–196.

361. Endoscopically-assisted zygomatic implant placement: a novel approach / R. González-García, A. Monje, C. Moreno-García, F. Monje // *J. Maxillofac Oral Surg.* – 2016. – Vol. 15, iss. 2. – P. 272–276.

362. Enhancing extraction socket therapy with a biphasic calcium sulfate / R. A. Horowitz, M. D. Rohrer, H. S. Prasad [at al.] // *Compend Contin Educ Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 6. – P. 420–426, 428.

363. Erdoğan, S. Anatomical and histological structure of the tongue and

histochemical characteristics of the lingual salivary glands in the Chukar partridge (*Alectoris chukar*, Gray 1830) / S. Erdoğan, H. Sağsöz, M. E. Akbalik // *Br. Poult. Sci.* – 2012. – Vol. 53, iss. 3. – P. 307–315.

364. Esposito, M. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus [Электронный ресурс] / M. Esposito, P. Felice, H. V. Worthington // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 13, iss. 5. – Art. CD003815 – DOI: 10.1002/14651858.CD008397.pub2. – Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008397.pub2/full>.

365. Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet / S. Krakowka, D. R. Morgan, W. G. Kraft, R. D. Leunk // *Infect. Immun.* – 1987. – Vol. 55, iss. 11. – P. 2789–2796.

366. Esthetic dentistry in patients with bilaterally missing maxillary lateral incisors: a multidisciplinary case report / B. Mummidi, C. H. Rao, A. L. Prasanna [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2013. – Vol. 14, iss. 2. – P. 348–354.

367. Esthetic outcome and tissue stability of maxillary anterior single-tooth implants following reconstruction with mandibular block grafts: a 5-year prospective study / F. Pieri, N. N. Aldini, C. Marchetti, G. Corinaldesi // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 1. – P. 270–280.

368. Evaluation of a compression resistant matrix for recombinant human bone morphogenetic protein-2 / S. X. Lu, T. Fiorini, J. Lee [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, iss. 7. – P. 688–697.

369. Evaluation of preoperative model surgery and the use of a maxillary sinus surgical template in sinus floor augmentation surgery / I. D. Kocyigit, F. M. Coskunes, O. Ozgul [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2013. – Vol. 24, iss. 6. – P. e606–e6010.

370. Eversole, L. R. Keratinocyte expression of calprotectin in oral inflammatory mucosal diseases / L. R. Eversole, K. T. Miyasaki, R. E. Christensen // *J. Oral. Pathol. Med.* – 1993. – Vol. 22, iss. 7. – P. 303–307.

371. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets / C. H. Hämmerle, M. G. Araújo, M. Simion; Osteology Consensus Group-2011 // *Clin. Oral Implants Res.* – 2012. – Vol. 23, iss. 5. – P. 80–82. 373

372. Extraoral implants for orbit rehabilitation: a comparison between one-stage and two-stage surgeries / M. C. de Mello, R. Jr. Guedes, J. A. de Oliveira [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 43, iss. 3. – P. 341–347.

373. Fabrication of a fixed provisional implant restoration. A report of three cases / C. Partalis, P. Kamposiora, G. Papavasiliou, A. Doukoudakis // *Eur. J. Prosthodont Restor. Dent.* – 2010. – Vol. 18, iss. 2. – P. 55–59.

374. Fabrication of interconnected porous calcite by bridging calcite granules with dicalcium phosphate dihydrate and their histological evaluation / K. Ishikawa, N. Koga, K. Tsuru, I. Takahashi // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2015. – Vol. 104, iss. 3. – P. 652–658. – DOI: 10.1002/jbm.a.35604.

375. Factors influencing treatment decision-making for maintaining or extracting compromised teeth / B. H. Lang-Hua, C. P. McGrath, E. C. Lo, N. P. Lang // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 1. – P. 59–66.

376. Fan, T. W. Comparison of dexmedetomidine and midazolam for conscious sedation in dental surgery monitored by bispectral index / T. W. Fan, L. K. Ti, I. Islam // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – Vol. 51, iss. 5. – P. 428–433.

377. Farmer, M. Ridge dimensional changes following single-tooth extraction in the aesthetic zone / M. Farmer, I. Darby // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 2. – P. 272–227.

378. Fernández, V. J. Placement of screw-type implants in the pterygomaxillary-pyramidal region: surgical procedure and preliminary results / J. V. Fernández, J. V. Fernández // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 1997. – Vol. 12, iss. 6. – P. 814–819.

379. Fier, M. A. You can't always get what you want / M. A. Fier // *Dent. Today.* – 2012. – Vol. 31, iss. 3. – P. 100–105.

380. Finne, K. Prospective multicenter study of marginal bone level and soft tissue health of a one-piece implant after two years / K. Finne, E. Rompen, J. Toljanic // *J. Prosthet Dent.* – 2007. – Vol. 97, iss. 6. – P. 79–85.

381. Fixed full-arch implant-supported prostheses in a patient with epidermolysis bullosa: a clinical case history report / R. Agustín-Panadero, S. Gomar-Vercher, D. Peñarrocha-Oltra [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2015. – Vol. 28, iss. 1. – P.

33–36.

382. Flapless approach for removal of bone graft fixing screws and placement of dental implants using computerized navigation: a technique and case report / N. Casap, B. Kreiner, A. Wexler, D. Kohavi // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2006. – Vol. 21, iss. 2. – P. 314–319.

383. Flynn, M. B. Use of carbon dioxide laser for the treatment of premalignant lesions of the oral mucosa / M. B. Flynn, M. White, R. J. Tabah // *J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 37, iss. 4. – P. 232–234.

384. Forbes-Haley, C. E. Markers for implant placement in CBCT: a technical overview / C. E. Forbes-Haley, P. A. King // *Eur. J. Prosthodont. Restor. Dent.* – 2013. – Vol. 21, iss. 4. – P. 157–160.

385. Fortin, T. Placement of posterior maxillary implants in partially edentulous patients with severe bone deficiency using CAD/CAM guidance to avoid sinus grafting: a clinical report of procedure / T. Fortin, M. Isidori, H. Bouchet // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2009. – Vol. 24, iss. 1. – P. 96–102.

386. Four modalities of single implant treatment in the anterior maxilla: a clinical, radiographic, and aesthetic evaluation / J. Cosyn, A. Eghbali, L. Hanselaer [et al.] // *Int. J. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2013. – Vol. 15, iss. 4. – P. 517–530.

387. Friberg, B. Branemark system implants and rare disorders: a report of six cases / B. Friberg // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2013. – Vol. 33, iss. 2. – P. 139–148.

388. Friedland, B. Virtual technologies in dentoalveolar evaluation and surgery / B. Friedland, B. Donoff, D. Chenin // *Atlas Oral Maxillofac Surg. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 20, iss. 1. – P. 37–52.

389. Fugazzotto, P. A retrospective analysis of immediately placed implants in 418 sites exhibiting periapical pathology: results and clinical considerations / P. Fugazzotto // *Int. J. Oral. Maxillofac Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 1. – P. 194–202.

390. Full mouth implant-supported rehabilitation of a patient with ectodermal dysplasia: clinical report and literature review / A. Kutkut, R. Abu-Eid, L. Sharab [et al.] // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2015. – Vol. 17, iss. 2. – P. 34–41.

391. Full-mouth rehabilitation for a patient with dentinogenesis imperfecta: a clinical report / S. Bencharit, M. B. Border, C. R. Mack [et al.] // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 5. – P. 593–600.

392. Funato, A. Photofunctionalized dental implants: a case series in compromised bone / A. Funato, T. Ogawa // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 6. – P. 1589–15601.

393. Galindo, D. F. Immediately loaded mandibular fixed implant prostheses using the all-on-four protocol: a report of 183 consecutively treated patients with 1 year of function in definitive prostheses / D. F. Galindo, C. C. Butura // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 3. – P. 628–633.

394. Gamble, E. The role of dental implants in the management of dento-alveolar trauma. Part 2 / E. Gamble, S. Shahdad // *Dent. Update.* – 2015. – Vol. 42, iss. 1. – P. 68–70, 72–74, 76–77.

395. Ganz, S. D. The replacement of a unilateral partial denture with an implant-supported fixed prosthesis: a clinical report / S. D. Ganz // *Implant. Dent.* – 1998. – Vol. 7, iss. 3. – P. 159–165.

396. Garg, A. K. Single-tooth implant-supported restorations in the anterior maxilla / A. K. Garg, J. Finley, L. S. Dorado // *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.* – 1997. – Vol. 9, iss. 8. – P. 903–910.

397. Gaspar, L. Comparative study on wound healing in the oral cavity following experimental surgery using a scalpel, electrocauterization and CO2 laser beam / L. Gaspar, J. Toth // *Fogorv. Sz.* – 1991. – Vol. 84, iss. 11. – P. 339–343.

398. Gehrke, S. A. Correction of esthetic complications of a malpositioned implant: a case letter / S. A. Gehrke // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 6. – P. 737–743.

399. Gene array of PDL cells exposed to osteogain in combination with a bone grafting material / R. J. Miron, Y. Shuang, A. Sculean [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2016. – Vol. 20, iss. 8. – P. 2037–2043.

400. Gene delivery of c-myb increases bone formation surrounding oral implants / G. Bhattarai, Y. H. Lee, M. H. Lee, H. K. Yi // *J. Dent. Res.* – 2013. – Vol.

92, iss. 9. – P. 840–845.

401. Giusto, T. J. Extractions, immediate implant placement and ridge preservation utilizing alloplastic bone graft material. Report of a case / T. J. Giusto, D. J. Conover // *J. N. J. Dent Assoc.* – 2012. – Vol. 83, iss. 1. – P. 24–25.

402. Goldberg, P. V. Periodontal considerations in restorative and implant therapy / P. V. Goldberg, F. L. Higginbottom, T. G. Wilson // *Periodontol.* – 2000. – Vol. 2001, iss. 25. – P. 100–109.

403. Goldstein, M. B. Two-stage mini dental implants: is it time to join the party? / M. B. Goldstein // *Dent Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 7. – P. 138–141.

404. Grageda, E. Metal-reinforced single implant mandibular overdenture retained by an attachment: a clinical report / E. Grageda, B. Rieck // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 111, iss. 1. – P. 16–19.

405. Greenstein, G. Immediate dental implant placement: technique.Pt. 1 / G. Greenstein, J. Cavallaro // *Dent. Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 1. – P. 98, 100–104, 105.

406. Greenstein, G. Managing the buccal gap and plate of bone: immediate dental implant placement / G. Greenstein, J. Cavallaro // *Dent. Today.* – 2013. – Vol. 32, iss. 3. – P. 70–79.

407. Greer, R. O. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions / R. O. Greer // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 39, iss. 2. – P. 249–275.

408. Grover, M. OHRQoL, masticatory performance and crestal bone loss with single-implant, magnet-retained mandibular overdentures with conventional and shortened dental arch / M. Grover, A. K. Vaidyanathan, P. T. Veeravalli // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 5. – P. 580–586.

409. Guazzi, P. Implant site preparation using a single bur versus multiple drilling steps: 4-month post-loading results of a multicenter randomised controlled trial / P. Guazzi, T. Grandi, G. Grandi // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2015. – Vol. 8, iss. 3. – P. 283–290.

410. Guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using chitosan/collagen membranes in dogs / X. Li, X. Wang, Y. Miao [et al.] // *Zhonghua*

Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2014. – Vol. 49, iss. 4. – P. 204–209.

411. Guided bone regeneration using chitosan-collagen membranes in dog dehiscence-type defect model / X. Li, X. Wang, T. Zhao [et al.] // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 72, iss. 2. – P. 304.

412. Guidelines for staged maxilla bone and soft tissue augmentation / M. V. Lomakin, A. A. Kuziukova, V. N. Geroev [et al.] // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 65–68.

413. Gupta, R. Early dental implant failure in patient associated with oral bisphosphonates / R. Gupta // *Indian. J. Dent. Res.* – 2012. – Vol. 23, iss. 2. – P. 298.

414. Gurrea, A. J. Multidisciplinary treatment plans in the adult patient - step by step and rationale / A. J. Gurrea, I. G. Bollain, C. P. Esquiú // *Eur. J. Esthet. Dent.* – 2012. – Vol. 7, iss. 1. – P. 18–35.

415. Haeberle, C. B. Prosthodontic rehabilitation of a patient diagnosed with multiple idiopathic root resorption / C. B. Haeberle // *J. Prosthet. Dent.* – 2013. – Vol. 110, iss. 6. – P. 442–446.

416. Haplotypes in BMP4 and FGF genes increase the risk of peri-implantitis / R. B. Coelho, R. J. Gonçalves, Rde M. Villas-Boas [at al.] // *Braz. Dent. J.* – 2016. – Vol. 27, iss. 4. – P. 367–374.

417. Harbitz, E. Cytochrome c-554 from *Methylosinus trichosporium* OB3b; a protein that belongs to the cytochrome c2 family and exhibits a HALS-Type EPR signal / E. Harbitz, K. K. Andersson // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, iss. 7. – P. e22014.

418. Harris, R. J. Histologic evaluation of connective tissue grafts in humans / R. J. Harris // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2003. – Vol. 23, iss. 6. – P. 575–583.

419. Häyrynen-Immonen, R. Immune-activation in recurrent oral ulcers (ROU) / R. Häyrynen-Immonen // *Scand. J. Dent. Res.* – 1992. – Vol. 100, iss. 4. – P. 222–227.

420. Herpesviral-bacterial co-infection in mandibular third molar pericoronitis / A. Jakovljevic, M. Andric, A. Knezevic [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2017. – Vol. 21, iss. 5. – P. 1639–1646.

421. Hertz, P. Making implant dentistry easier and less costly / P. Hertz // *Dent.*

Today. – 2012. – Vol. 31, iss. 5. – P. 114–116.

422. Histological study on gland tissue in the median region of the lingual root – morphology of the foramen cecum and posterior lingual gland / T. Kamata, K. Z. Yao, H. Takahasi [et al.] // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 1991. – Vol. 94, iss. 6. – P. 779–785.

423. Histology of the digestive tract of the freshwater stingray *Himantura signifer* Compagno and Roberts, 1982 (elasmobranchii, dasyatidae) / K. Chatchavalvanich, R. Marcos, J. Poonpirom [et al.] // *Anat. Embryol. (Berl.).* – 2006. – Vol. 211, iss. 5. – P. 507–518.

424. Histomorphometric analysis following augmentation of the anterior atrophic maxilla with cancellous bone block allograft / J. Nissan, V. Marilena, O. Gross [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 1. – P. 84–89.

425. Histopathologic clues in diagnosing oral mucosal grafts to the conjunctiva / F. A. Jakobiec, A. M. Stagner, M. B. Raizman, M. P. Hatton // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* – 2017. – Vol. 33, iss. 3S. – P. S6–S9. – DOI: 10.1097/IOP.0000000000000534.

426. Hsu, Y. T. Using soft tissue graft to prevent mid-facial mucosal recession following immediate implant placement / Y. T. Hsu, C. H. Shieh, H. L. Wang // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2012. – Vol. 14, iss. 3. – P. 76–82.

427. Huang, S. Experimental study on aqueous areca nut extracts inducing oral submucous fibrosis in rats. I. Observation of histomorphology / S. Huang, T. Ling, H. Wu // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 1997. – Vol. 15, iss. 2. – P. 91–93, 96.

428. Imaging technique for the complete edentulous patient treated conventionally or with mini implant overdenture / I. M. Meleşcanu, E. Preoteasa, A. Tancu, C. T. Preoteasa // *J. Med. Life.* – 2013. – Vol. 6, iss. 1. – P. 86–92.

429. Imburgia, M. Patient and team communication in the iPad era – a practical appraisal / M. Imburgia // *Int. J. Esthet. Dent.* – 2014. – Vol. 9, iss. 1. – P. 26–39.

430. Immediate and early function of Brånemark System implants placed in the esthetic zone: a 1-year prospective clinical multicenter study / P. Maló, B. Friberg, G. Polizzi [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2003. – Vol. 5, iss. 1. – P. 37–46.

431. Immediate dentoalveolar restoration of compromised sockets: a novel

technique / J. C. da Rosa, A. C. Rosa, D. M. da Rosa, C. M. Zardo // *Eur. J. Esthet. Dent.* – 2013. – Vol. 8, iss. 3. – P. 432–443.

432. Immediate implant placement in endodontically infected sites: an alternative treatment for compromised teeth / S. Corbella, S. Taschieri, M. del Fabbro [et al.] // *Refuat. Hapeh. Vehashinayim.* – 2011. – Vol. 28, iss. 4. – P. 25–29, 36.

433. Immediate implant placement without bone grafting: a retrospective study of 110 cases with 5 years of follow-up / B. Atalay, B. Oncu, Y. Emes [et al.] // *Implant. Dent.* – 2013. – Vol. 22, iss. 4. – P. 360–365.

434. Immediate loading of an implant with fine threaded neck-bone resorption and clinical outcome of single tooth restorations in the maxilla / A. Blaszczyszyn, F. Heinemann, T. Gedrange [et al.] // *Biomed. Tech. (Berl.).* – 2012. – Vol. 57, iss. 1. – P. 3–9.

435. Immediate non-occlusal loading of immediate post-extractive versus delayed placement of single implants in preserved sockets of the anterior maxilla: 4-month post-loading results from a pragmatic multicentre randomised controlled trial / P. Felice, E. Soardi, M. Piattelli [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2011. – Vol. 4, iss. 4. – P. 329–344.

436. Immediate placement and loading of maxillary single-tooth implants: a 3-year prospective study of marginal bone level / A. N. Berberi, Z. N. Noujeim, W. H. Kanj [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2014. – Vol. 15, iss. 2. – P. 202–208.

437. Immediate postextraction implant placement with immediate loading for maxillary full-arch rehabilitation: a two-year retrospective analysis / M. Mozzati, V. Arata, G. Gallesio [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2012. – Vol. 143, iss. 2. – P. 124–133.

438. Immediate postextractive dental implant placement with immediate loading on four implants for mandibular-full-arch rehabilitation: a retrospective analysis / M. Mozzati, V. Arata, G. Gallesio [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2013. – Vol. 15, iss. 3. – P. 332–340.

439. Immediate provisional restoration of single-piece zirconia implants: a prospective case series – results after 24 months of clinical function / M. Payer, V.

Arnetzl, R. Kirmeier [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 5. – P. 569–575.

440. Immediate provisionalisation of single post-extractive implants versus implants placed in healed sites in the anterior maxilla: 1-year results from a multicentre controlled cohort study/ / T. Grandi, P. Guazzi, R. Samarani, G. Grandi // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2013. – Vol. 6, iss. 3. – P. 285–295.

441. Immediate provisionalization of 3.0-mm-diameter implants replacing single missing maxillary and mandibular incisors: 1-year prospective study / K. Oyama, J. Y. Kan, K. Rungcharassaeng, J. Lozada // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2012. – Vol. 27, iss. 1. – P. 173–180.

442. Immediate provisionalization of dental implants placed in fresh extraction sockets using a flapless technique / R. Crespi, P. Capparè, E. Gherlone, G. Romanos // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2012. – Vol. 32, iss. 1. – P. 29–37.

443. Immediate single implant restorations in mandibular molar extraction sockets: a controlled clinical trial / M. A. Atieh, N. H. Alsabeeha, W. J. Duncan [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 5. – P. 484–496.

444. Immediate versus conventional loading for the maxilla with implants placed into fresh and healed extraction sites to support a full-arch fixed prosthesis: nonrandomized controlled clinical study / D. Peñarrocha-Oltra, U. Covani, A. Aparicio [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 4. – P. 1116–1124.

445. Immediate, early (3 weeks) and conventional loading (4 months) of single implants: preliminary data at 1 year after loading from a pragmatic multicenter randomised controlled trial / T. Grandi, P. Guazzi, R. Samarani [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2015. – Vol. 8, iss. 2. – P. 115–126.

446. Immunomodulation stimulates the innervation of engineered tooth organ / T. Kokten, T. Becavin, L. Keller [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, iss. 1. – P. e86011.

447. Impact of dental implant insertion method on the peri-implant bone tissue—an experimental study / N. Stamatovic, S. Matic, Z. Tatic [et al.] // *Vojnosanit Pregl.* – 2013. – Vol. 70, iss. 9. – P. 807–816.

448. Impact of immediate loading on early bone healing at two-piece implants placed in fresh extraction sockets: an experimental study in the beagle dog / J. Blanco, S. Mareque, A. Liñares [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, iss. 4. – P. 421–429.

449. Impact of various second-stage implant surgery methods on adjacent gingival tissues microcirculation / A. A. Kulakov, E. K. Krechina, A. S. Kasparov [et al.] // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2014. – Vol. 93, iss. 6. – P. 52–56.

450. Implant over implant: an alternative method for solving malpositioned osseointegrated implants at the sinus floor / Y. Man, T. Wang, A. Mo, Y. Qu // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 112, iss. 4. – P. 731–735. 530.

451. Implant stability in posterior maxilla: bone-condensing versus bone-drilling: a clinical study / A. Marković, D. Calasan, S. Colić [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2011. – Vol. 112, iss. 5. – P. 557–563.

452. Implant-assisted dental rehabilitation of a patient with maxillary rhabdomyosarcoma / K. Bektaş-Kayhan, G. Karagöz, O. Bayrak [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2012. – Vol. 23, iss. 5. – P. e384–e386.

453. Implant-associated vertical root fracture in adjacent endodontically treated teeth: a case series and systematic review / E. Rosen, I. Beitlitum, A. Tamse [et al.] // *J. Endod.* – 2016. – Vol. 42, iss. 6. – P. 948–952.

454. Implant-retained overdentures for young children with severe oligodontia: a series of four cases / M. A. Filius, A. Vissink, G. M. Raghoobar, A. Visser // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 72, iss. 9. – P. 1684–1690.

455. Implant-supported single- and multi-unit fixed dental prostheses in periodontally compromised patients / D. A. Oortgiesen, D. J. Witter, C. de Baat, N. H. Creugers // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2013. – Vol. 120, iss. 5. – P. 270–275.

456. Implant-supported single tooth restoration in the aesthetic zone: transmucosal and submerged healing provide similar outcome when simultaneous bone augmentation is needed / L. Cordaro, F. Torsello, S. Chen [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 10. – P. 1130–1136.

457. In quest of optimal drug-supported and targeted bone regeneration in the

cranio facial area: a review of techniques and methods / O. Lucaciu, B. Crisan, L. Crisan [et al.] // *Drug Metab. Rev.* – 2015. – Vol. 47, iss. 4. – P. 455–469.

458. In vitro studies on human periodontal ligament stem cell sheets enhanced by enamel matrix derivative / Z. Wang, Z. Feng, G. Wu [et al.] // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* – 2016. – Vol. 1, iss. 141. – P. 102–111.

459. In vivo evaluation of adipogenic induction in fibrous and honeycomb-structured atelocollagen scaffolds / A. P. Rodríguez, B. Felice, M. A. Sánchez [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol.* – 2016. – Vol. 63. – P. 125–130.

460. In vivo monitoring of the bone healing process around different titanium alloy implant surfaces placed into fresh extraction sockets / J. S. Colombo, S. Satoshi, J. Okazaki [et al.] // *J. Dent.* – 2012. – Vol. 40, iss. 4. – P. 338–346.

461. Incision design in implant dentistry based on vascularization of the mucosa / J. Kleinheinz, A. Büchter, B. Kruse-Lösler [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2005. – Vol. 16, iss. 5. – P. 518–523.

462. Indonesian undergraduate dental students' perceptions toward implant treatment and education / N. Ariani, S. Mursid, R. W. Odang [et al.] // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2013. – Vol. 4, iss. 2. – P. 107–112.

463. Inferior alveolar nerve laceration after implant site preparation: a case report / M. Galli, C. Barausse, I. Masi [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2015. – Vol. 8, iss. 3. – P. 293–296.

464. Inferior alveolar neurosensory deficiency associated with placement of dental implants / N. Givol, O. Peleg, N. Yarom [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, iss. 4. – P. 495–501.

465. Inflammatory acquired oral hyperpigmentation: association with melanophages demonstrating phenotypic characteristics of antigen presenting cells and activated monocytes / W. D. James, K. D. Cooper, R. F. Todd [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – Vol. 16, iss. 1, Pt. 2. – P. 220–226.

466. Influence of buccal bony crest width on marginal dimensions of peri-implant hard and soft tissues after implant installation. An experimental study in dogs / G. M. Baffone, D. Botticelli, F. P. Pereira [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. –

Vol. 24, iss. 3. – P. 250–254.

467. Influence of nanocoated calcium phosphate on two different types of implant surfaces in different bone environment: an animal study / J. Y. Choi, U. W. Jung, C. S. Kim [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 9. – P. 1018–1022.

468. Influence of orthodontic treatment on temporomandibular disorders. A systematic review / F. J. Fernández-González, A. Canigral, J. L. López-Caballo [et al.] // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2015. – Vol. 7, iss. 2. – P. e320–e327.

469. Influence of placement depth on bone remodeling around tapered internal connection implant: a clinical and radiographic study in dogs / B. Huang, H. Meng, M. Piao [et al.] // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 83, iss. 9. – P. 1164–1171.

470. Influence of platelet-derived growth factor on osseous remodeling properties of a variable-thread tapered dental implant in vivo / P. W. Kämmerer, E. Schiegnitz, V. Palarie [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2017. – Vol. 28, iss. 2. – P. 206–207. – DOI: 10.1111/clr.12782.

471. Influence of surgical and prosthetic techniques on marginal bone loss around titanium implants. Part I. Immediate loading in fresh extraction sockets / A. N. Berberi, G. E. Tehini, Z. F. Noujeim [at al.] // *J. Prosthodont.* – 2014. – Vol. 23, iss. 7. – P. 521–527.

472. Influence of thread design on implant positioning in immediate implant placement / T. Koticha, J. H. Fu, H. L. Chan, H. L. Wang // *J. Periodontol.* – 2012. – Vol. 83, iss. 11. – P. 1420–1424.

473. Interdisciplinary management of dental implant patient: a case report / C. M. Chen, Y. C. Tseng, I. Y. Huang [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 20, iss. 8. – P. 415–418.

474. Interdisciplinary rehabilitation of a root-fractured maxillary central incisor: a 12-year follow-up case report / G. A. Bonetti, S. I. Parenti, M. Ciocci, L. Checchi // *Korean. J. Orthod.* – 2014. – Vol. 44, iss. 4. – P. 217–225.

475. Intramandibular course of the mandibular nerve; clinical significance for distraction and implantology / N. Lautner, M. McCoy, A. Gaggl, C. Krenkel // *Rev.*

Stomatol. Chir. Maxillofac. – 2012. – Vol. 113, iss. 3. – P. 161–168.

476. Involvement of CX3CL1 in the migration of osteoclast precursors across osteoblast layer stimulated by Interleukin-1 β / T. Matsuura, S. Ichinose, M. Akiyama [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2017. – Vol. 232, iss. 7. – P. 1739–1735. – DOI: 10.1002/jcp.25577.

477. Iyer, G. Glaucoma with modified osteo-odonto keratoprosthesis / G. Iyer, B. Srinivasan // *Cornea.* – 2012. – Vol. 31, iss. 9. – P. 1092.

478. Jackson, B. J. Small-diameter implants: a treatment consideration for the maxillary edentulous patient / B. J. Jackson // *Dent. Today.* – 2013. – Vol. 32, iss. 11. – P. 86, 88, 90–92.

479. Jackson, B. J. Treatment of congenitally missing maxillary lateral incisors: an interdisciplinary approach / B. J. Jackson, M. R. Slavin // *J. Oral Implantol.* – 2013. – Vol. 39, iss. 2. – P. 187–192.

480. Jain, D. Flapless implant placement: a case report / D. Jain, G. Gaur // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 3. – P. 321–324.

481. Janas, A. Central giant cell granuloma located in the maxilla in a 8-year old boy / A. Janas, P. Osica // *Dev. Period. Med.* – 2015. – Vol. 19, iss. 2. – P. 189–192.

482. Jensen, O. T. Maxillary full-arch alveolar split osteotomy with island osteoperiosteal flaps and sinus grafting using bone morphogenetic protein-2 and retrofitting for immediate loading with a provisional: surgical and prosthetic procedures and case report / O. T. Jensen, K. L. Kuhlke // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 5. – P. e260–e271.

483. Jensen, O. T. Posterior maxillary sandwich osteotomy combined with sinus grafting with bone morphogenetic protein-2 for alveolar reconstruction for dental implants: report of four cases / O. T. Jensen, J. Cottam // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 6. – P. e415–e423.

484. Jensen, O. T. Segmental alveolar split combined with dental extractions and osteotome sinus floor intrusion in posterior maxilla using BMP-2/ACS allograft for alveolar reconstruction: technical note and report of three cases / O. T. Jensen // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – Vol. 71, iss. 12. – P. 2040–2047.

485. Jokstad, A. Immediate function on the day of surgery compared with a delayed implant loading process in the mandible: a randomized clinical trial over 5 years / A. Jokstad, H. Alkumru // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 12. – P. 1325–1335.

486. Jones, P. E. Accurate implant placement. Digital scanning and use of tooth-guided, tooth-supported surgical guides / P. E. Jones // *Dent. Today.* – 2013. – Vol. 32, iss. 11. – P. 124, 126, 128.

487. Jung, M. Endodontic treatment of dens invaginatus type III with three root canals and open apical foramen / M. Jung // *Int. Endod. J.* – 2004. – Vol. 37, iss. 3. – P. 205–213.

488. Kadkhodazadeh, M. Management of maxillary sinus perforation at the time of immediate implantation with sinus-socket osteotomy (SSO) technique / M. Kadkhodazadeh, R. Amid // *J. Long. Term. Eff. Med. Implants.* – 2013. – Vol. 23, iss. 4. – P. 269–274.

489. Karateew, E. D. MAC and ZAC: clinical protocols for predictable implant aesthetics / E. D. Karateew // *Dent. Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 9. – P. 90, 92, 94.

490. Khouly, I. Insufficient evidence for sinus lifts over short implants for dental implant rehabilitation / I. Khouly, A. Veitz-Keenan // *Evid. Based. Dent.* – 2015. – Vol. 16, iss. 1. – P. 21–22.

491. Khoury, F. The bony lid approach in pre-implant and implant surgery: a prospective study / F. Khoury // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2013. – Vol. 6, iss. 4. – P. 375–384.

492. Kim, H. Maxillary implant-retained partial overdenture with Dolder bar attachment: a clinical report / H. Kim, R. J. Buhite, E. A. Monaco // *N-Y. State Dent J.* – 2015. – Vol. 8, iss. 2. – P. 34–37.

493. Kim, Y. K. A retrospective study on the prognosis of single implant placed at the sinus bone graft site / Y. K. Kim, K. J. Ahn, P. Y. Yun // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2014. – Vol. 118, iss. 2. – P. 181–186.

494. Kinsel, R. P. Retrospective analysis of 56 edentulous dental arches restored with 344 single-stage implants using an immediate loading fixed provisional protocol:

statistical predictors of implant failure / R. P. Kinsel, M. Liss // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2007. – Vol. 22, iss. 5. – P. 823–830.

495. Kosinski, T. F. Sinus tenting for posterior maxillary implant placement / T. F. Kosinski // *Dent. Today.* – 2014. – Vol. 33, iss. 8. – P. 58–61.

496. Kosinski, T. Single tooth-by-tooth crowns over Frialit-2 implants / T. Kosinski // *J. Oral Implantol.* – 2000. – Vol. 26, iss. 1. – P. 20–27.

497. Kotenko, M. V. Morphological features of peri-implant tissue after placement of dental implants into the extraction socket / M. V. Kotenko, L. L. Meysner // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 151, iss. 4. – P. 492–497.

498. Kulakov, A. A. Advantages of multidisciplinary approach to diagnosis and treatment of mandible fractures in alcohol abusing patient / A. A. Kulakov, A. S. Khandzratian, V. M. Korolev // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2013. – Vol. 92, iss. 1. – P. 50–53.

499. Kulakov, A. A. Biodegradable polymers in medicine (main research directions and perspectives / A. A. Kulakov, A. S. Grigor'ian // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2014. – Vol. 93, iss. 2. – P. 63–66.

500. Kulakov, A. A. Comparative study bone tissue temperature changes by using conventional and piezosurgical methods in dental implantology / A. A. Kulakov, O. Y. Vinnichenko, V. A. Badalyan // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2015. – Vol. 94, iss. 6. – P. 8–10.

501. Kulakov, A. A. Dental implantation by low-density bone / A. A. Kulakov, A. V. Arkhipov // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2012. – Vol. 91, iss. 5. – P. 31–33.

502. Kulakov, A. A. Elaboration of health care quality criteria in maxillofacial surgery / A. A. Kulakov, V. G. Butova, T. Z. Chkadua // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2015. – Vol. 94, iss. 2. – P. 20–22.

503. Kulakov, A. A. Experimental assessment of biodegradable polyglycolic and polylactic acid polymers for medical use / A. A. Kulakov, A. S. Grigor'ian, A. V. Arkhipov // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2013. – Vol. 92, iss. 5. – P. 4–8.

504. Kulakov, A. A. Reaction of bone tissue elements on synthetic bioresorbable materials based on lactic and glycolic acids / A. A. Kulakov, A. S. Grigor'ian //

Stomatologiya (Mosk.). – 2014. – Vol. 93, iss. 4. – P. 4–7.

505. Kulakov, A. A. Surgical treatment of mandible fractures in heavy drinkers / A. A. Kulakov, A. S. Khanzdratsian // *Stomatologiya* (Mosk.). – 2014. – Vol. 93, iss. 1. – P. 28–30.

506. Kulakov, A. A. The history of development of medical information systems / A. A. Kulakov, S. S. Seregin // *Stomatologiya* (Mosk.). – 2015. – Vol. 94, iss. 6. – P. 50–53.

507. Kulakov, A. A. Various tooth pastes efficiency in children living in orphan institutions / A. A. Kulakov, A. G. Dmitrova // *Stomatologiya* (Mosk.). – 2013. – Vol. 92, iss. 4. – P. 62–65.

508. Kunihiro, T. Endoscopic sinus surgery for otolaryngological complications associated with dental and oral surgical treatment: a report of three illustrative cases / T. Kunihiro, T. Oba // *Fukuoka Igaku Zasshi*. – 2013. – Vol. 104, iss. 6. – P. 205–213.

509. Kurbad, A. CAD/CAM-based implant abutments / A. Kurbad, S. Kurbad // *Int. J. Comput. Dent.* – 2013. – Vol. 16, iss. 2. – P. 125–141.

510. Kutkut, A. Clinical and radiographic evaluation of single-tooth dental implants placed in grafted extraction sites: a one-year report / A. Kutkut, S. Andreana, E. Jr. Monaco // *J. Int. Acad Periodontol.* – 2013. – Vol. 15, iss. 4. – P. 113–124.

511. Kutkut, A. Esthetic consideration for alveolar socket preservation prior to implant placement: description of a technique and 80-case series report / A. Kutkut, S. Andreana, E. Monaco // *Gen. Dent.* – 2012. – Vol. 60, iss. 6. – P. e398–e403.

512. Lam, D. Is it safe to perform dental and cardiac valve surgeries concomitantly? / D. Lam, K. Wright, B. Archer // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – Vol. 71, iss. 6. – P. 1000–1004.

513. Lang, N. P. Clinical research in implant dentistry: evaluation of implant-supported restorations, aesthetic and patient-reported outcomes / N. P. Lang, N. U. Zitzmann ; Working Group-3 VIII Eur. Workshop Periodontology // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39, iss. 12. – P. 133–138.

514. Lanis, A. The combination of digital surface scanners and cone beam computed tomography technology for guided implant surgery using 3Shape implant

studio software: a case history report / A. Lanis, C. O. del Álvarez // *Int. J. Prosthodont.* – 2015. – Vol. 28, iss. 2. – P. 169–178.

515. Lasers: the magic wand in esthetic dentistry!! / P. A. Shajahan, P. R. Kumar, A. Hariprasad [et al.] // *J. Int. Oral Health.* – 2015. – Vol. 7, iss. 6. – P. 119–121.

516. Leukocyte adhesion molecules in oral lichen planus: a T cell-mediated immunopathologic process / L. R. Eversole, J. Dam, G. Ficarra, C. Y. Hwang // *Oral Microbiol. Immunol.* – 1994. – Vol. 9, iss. 6. – P. 376–383.

517. Levin, B. Changes in peri-implant soft tissue thickness with bone grafting and dermis allograft: A case series of 15 consecutive patients / B. P. Levin, S.J. Chu // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2018. – Vol. 38, iss. 5. – P. 719–727.

518. Levine, R. A. 10 Keys for Successful Esthetic-Zone Single Implants: Importance of Biotype Conversion for Lasting Success / R. A. Levine, J. Ganeles, J. Kan, P.L. Fava // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2018. – Vol. 39, iss. 8. – P. 522–529.

519. Leziy, S. Implant-supported reconstruction in the esthetic zone / S. Leziy, B. Miller // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2011. – Vol. 32, iss. 5. – P. 25–32.

520. Li, B. A feasibility study of applying cone-beam computed tomography to observe dimensional changes in human alveolar bone / B. Li, Y. Wang, J. Li // *J. Zhejiang Univ Sci. B.* – 2014. – Vol. 15, iss. 4. – P. 393–398.

521. Li, F. F. Application of extraction site preservation in implant prosthodontics / F. F. Li, W. Gao // *Zhonghua Kou. Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2013. – Vol. 48, iss. 7. – P. 444–446.

522. Li, J. Management of a dens in dente by apical surgery: a case report / J. Li, X. Q. Jin // *Shanghai Kou. Qiang Yi Xue.* – 2010. – Vol. 19, iss. 5. – P. 558–560.

523. Li, L. Cytotoxic and cytokine-inducing properties of *Candida glabrata* in single and mixed oral infection models / L. Li, H. Kashleva, A. Dongari-Bagtzoglou // *Microb. Pathog.* – 2007. – Vol. 42, iss. 4. – P. 138–147.

524. Lin, G. Effects of currently available surgical and restorative interventions on reducing midfacial mucosal recession of immediately placed single-tooth implants: a systematic review / G. Lin, H. L. Chan, H. L. Wang // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85,

iss. 1. – P. 92–102.

525. Lin, Y. When to extract tooth in patients with periodontitis based on the viewpoint of implantologist / Y. Lin // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 46, iss. 11. – P. 641–645.

526. Linkow, L. An honest evaluation of blade type implants / L. Linkow // *Bull. Hudson. Cty. Dent. Soc.* – 1972. – Vol. 41, iss. 6. – P. 22–24.

527. Linkow, L. The endosseous blade: a new dimension in oral / L. Linkow // *Rev. Tri. Implant.* – 1968. – Vol. 5. – P. 13–24.

528. Local delivery of rhVEGF165 through biocoated nHA/coral block grafts in critical-sized dog mandible defects: a histological study at the early stages of bone healing / B. Du, Y. Gao, Y. Deng [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, iss. 4. – P. 4940–4953.

529. Long-term follow-up of severely resorbed mandibles reconstructed using tent pole technique without platelet-rich plasma / J. T. Korpi, V. T. Kainulainen, G. K. Sándor, K. S. Oikarinen // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – Vol. 70, iss. 11. – P. 2543–2548.

530. Long-term outcome of one-piece implants. Part I: implant characteristics and loading protocols. A systematic literature review with meta-analysis / J. M. Barrachina-Diez, E. Tashkandi, S. Stampf, W. Att // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 2. – P. 503–518.

531. Long-term stability of contour augmentation in the esthetic zone: histologic and histomorphometric evaluation of 12 human biopsies 14 to 80 months after augmentation / S.S. Jensen, D.D. Bosshardt, R. Gruber, D. Buser // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, iss. 11. – P. 1549–1556.

532. Losev, F. F. Clinical experience based guidelines for one-step dental implantation / F. F. Losev, N. A. Bondarenko, A. V. Kirsanov // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 77–79.

533. Majewski, P. Piezoelectric surgery in autogenous bone block grafts / P. Majewski // *Int. J. Periodont. Restorat. Dent.* – 2014. – Vol. 34, iss. 3. – P. 355–363.

534. Makhmalbaf, A. Soft- and hard-tissue augmentation by orthodontic

treatment in the esthetic zone / A. Makhmalbaf, W. Chee // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 4. – P. 302–306.

535. Makridis, S. D. Reconstruction of alveolar defects before implant placement / S. D. Makridis // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 1997. – Vol. 18, iss. 5. – P. 457–460, 462, 464, 466.

536. Malament, K. A. Reflections on modern dental ceramics. // *Dent. Today.* – 2015. – Vol. 34, iss. 11: 10,12.

537. Malanchuk, V. A. Mandible regional blood circulation peculiarities by dental implants placement / V. A. Malanchuk, O. L. Tsilenko, P. V. Grabovetskiĭ // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 59–62.

538. Mandibular reconstruction using the free vascularized fibula graft: an overview of different modifications / G. Kokosis, R. Schmitz, D. B. Powers, D. Erdmann // *Arch. Plast. Surg.* – 2016. – Vol. 43, iss. 1. – P. 3–9.

539. Marchack, C. B. A subtractive radiographic template for computer-guided surgery / C. B. Marchack, A. Charles, A. J. Matosian // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 112, iss. 4. – P. 1006–1008.

540. Marginal bone levels alterations of loaded zirconia and titanium dental implants: an experimental study in the dog mandible / D.S. Thoma, G.I. Benic, F. Munoz, R. Kohal // *Clin. Oral Implants Res.* – 2016. – Vol. 27, iss. 4. – P. 412–420.

541. Marx, R. Philosophy and particulars of autogenous bone grafting / R. Marx // *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* – 1993. – Vol. 5. – P. 599.

542. McCrea, S. J. The «washing line» suture technique for securing the subepithelial connective tissue graft / S. J. McCrea // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, spec. iss. – P. 381–390.

543. McFarland, B. The single-visit implant crown technique / B. McFarland // *Dent. Today.* – 2012. – Vol. 31, iss. 6. – P. 78, 80–82.

544. McRory, M. E. A technique for fabricating single screw-retained implant-supported interim crowns in conjunction with implant surgery / M. E. McRory, D. R. Cagna // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 111, iss. 6. – P. 455–459.

545. Metal-on-metal hip joint prostheses: a retrospective case series Investigating the association of systemic toxicity with serum cobalt and chromium concentrations / J.H. Ho, J.B. Leikin, P.I. Dargan, J.R.H. Archer [et al.] // *J. Med. Toxicol.* – 2017. – Vol. 13, iss. 4. – P. 323-328.

546. Michalakis, K. Conversion of an existing metal ceramic crown to an interim restoration and nonfunctional loading of a single implant in the maxillary esthetic zone: a clinical report / K. Michalakis, C. D. Kalpidis, H. Hirayama // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 111, iss. 1. – P. 6–10.

547. MicroRNA-137 suppresses tongue squamous carcinoma cell proliferation, migration and invasion / L. Sun, J. Liang, Q. Wang [et al.] // *Cell Prolif.* – 2016. – Vol. 49, iss. 5. – P. 628–635.

548. Mirza, T. Re: M. Stimmelmayer, J-F. Güth, G. Iglhaut, F. Beuer Preservation of the ridge and sealing of the socket with a combination epithelialised and subepithelial connective tissue graft for management of defects in the buccal bone before insertion of implants: a case series / T. Mirza, A. Majumdar // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – Vol. 51, iss. 4. – P. 368.

549. Preservation of the ridge and sealing of the socket with a combination epithelialised and subepithelial connective tissue graft for management of defects in the buccal bone before insertion of implants: a case series / M. Stimmelmayer, J. F. Güth, G. Iglhaut, F. Beuer // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2012. – Vol. 50, iss. 6. – P. 550–555.

550. MMP13, TIMP2 and TGFB3 gene polymorphisms in Brazilian chronic periodontitis and periimplantitis subjects / R. Gonçalves, A. R Pinheiro, J. J. Schoichet [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2016. – Vol. 27, iss. 2. – P. 128–134.

551. Morphological aspect and iNOS and Bax expression modification in bone tissue around dentalimplants positioned using piezoelectric bone surgery versus conventional drill technique / V. L. Zizzari, D. Berardi, F. Congedi [et al.] // *J. Craniofac Surg.* – 2015. – Vol. 26, iss. 3. – P. 741–744.

552. Mucogingival therapy to treat implant fenestration in the esthetic zone: a case report after 2 year follow up / E. Dominguez, M. Vazquez, O. González-Martín, J. Alandez // *Int. J. Esthet. Dent.* – 2014. – Vol. 9, iss. 1. – P. 40–53.

553. Multidisciplinary treatment of congenitally missing maxillary lateral incisors: a case report / A. G. Pereira, P. V. Soares, L. Zeola [et al.] // *Bioscience Journal*. – 2015. – Vol. 31, iss. 2. – P. 657-662.
554. Multiple and relapsing supernumerary teeth associated to dens invaginatus. Review of the literature and case report / G. Panetta, F. Favaretti, M. G. Cerulli, R. Gatto // *Minerva Stomatol.* – 2005. – Vol. 54, iss. 5. – P. 321–332.
555. Multiscale design of surface morphological gradient for osseointegration / J. Chen, C. Rungsiyakull, W. Li [et al.] // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* – 2013. – Vol. 20. – P. 387–397.
556. Mysore, A. R. Retrieval of a separated implant screwdriver fragment / A. R. Mysore, M. A. Aras, V. Chitre // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 6. – P. 733–737.
557. Narayanan, V. Osteo-odonto-keratoprosthesis – a maxillofacial perspective / V. Narayanan, N. Nirvikalpa, S. K. Rao // *J. Craniomaxillofac Surg.* – 2012. – Vol. 40, iss. 8. – P. e426–e4231.
558. Netto, H. D. Bone formation in maxillary sinus lift using autogenous bone graft at 2 and 6 months / H. D. Netto, M.D. Miranda Chaves , B. Aatrstrup [et al.] // *Int J Morphol.* – 2016. – Vol. 34, iss. 3. – P. 1069–1075.
559. Nevins, M. Adopting Technology // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 2016. – Vol. 36, iss. 3. – P. 307.
560. No influence of simultaneous bone-substitute application on the success of immediately loaded dental implants: a retrospective cohort study / S. Kopp, D. Behrend, G. Kundt [et al.] // *Biomed. Tech. (Berl.)*. – 2013. – Vol. 58, iss. 3. – P. 315–321.
561. Novel implant design for initial stability of dental implants inserted in fresh extraction sockets: a preliminary study / L. Levin, S. Frankenthal, H. Zigdon [et al.] // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, iss. 4. – P. 302–305.
562. Numerical and experimental analyses on the temperature distribution in the dental implantpreparation area when using a surgical guide / Y. F. Liu, J. L. Wu, J. X. Zhang [et al.] // *J. Prosthodont.* – 2018. – Vol. 27, iss. 1. – P. 42–51. – DOI: 10.1111/jopr.12488.

563. Oncofetal fibronectins in oral carcinomas: correlation of two different types / U. Mandel, B. Gaggero, J. Reibel [et al.] // *APMIS*. – 1994. – Vol. 102, iss. 9. – P. 695–702.
564. Oncu, E. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability / E. Oncu, E. Alaaddinoglu // *Int. J. Oral Maxillofac Implants*. – 2015. – Vol. 30, iss. 3. – P. 578–582.
565. One-piece zirconia oral implants: one-year results from a prospective case series. 2. Three-unit fixeddental prosthesis (FDP) reconstruction / R. J. Kohal, S. B. Patzelt, F. Butz, H. Sahlin // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40, iss. 5. – P. 553–562.
566. Oral manifestations of diabetes / M S. Indurkar, A. S. Maurya, S. Indurkar // *Clinical Diabetes* – 2016. – Vol. 34, iss. 1. – P. 54–57.
567. Orbital soft tissue surgery for patients with Treacher-Collins or Nager syndrome. A new surgical approach with early correction of soft tissue: prospective study / G. Franchi, N. Kadlub, P. A. Diner [et al.] // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 53, iss. 5. – P. 421–425.
568. Organic nanomaterials and their applications in the treatment of oral diseases / M. J. Virlan, D. Miricescu, R. Radulescu [et al.] // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, iss. 2. – P. 207.
569. Organogenesis of the juxta-oral organ in mice / M. Ito, M. Nakashima, M. Yoshioka, J. Imaki // *J. Anat.* – 2009. – Vol. 215, iss. 4. – P. 452–461.
570. Osseointegrated dental implants in growing children: a literature review / N. Mankani, R. Chowdhary, B. A. Patil [et al.] // *J. Oral Implantol.* – 2014. – Vol. 40, iss. 5. – P. 627–631.
571. Osteoblast-targeting-peptide modified nanoparticle for siRNA/micro RNA delivery / Y. Sun, X. Ye, M. Cai [et al.] // *ACS Nano*. – 2016. – Vol. 10, iss. 6. – P. 5759–5768.
572. Osteogenic potential of rhBMP9 combined with a bovine-derived natural bone mineral scaffold compared to rhBMP2 / M. Fujioka-Kobayashi, K. Sawada, E. Kobayashi [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2017. – Vol. 28, iss. 4. – P. 381–387. – DOI: 10.1111/clr.12804.
573. Ozdemir, E. Management of interproximal soft tissue with a resin-bonded

prosthesis after immediate implant placement: a clinical report / E. Ozdemir, W. S. Lin, S. Erkut // *J. Prosthet. Dent.* – 2012. – Vol. 107, iss. 1. – P. 7–10.

574. Papaspyridakos, P. Flapless CAD/CAM-guided surgery for staged transition from failing dentition to complete arch implant rehabilitation: a 3-year clinical report / P. Papaspyridakos, G. S. White, K. Lal // *J. Prosthet. Dent.* – 2012. – Vol. 107, iss. 3. – P. 143–150.

575. Papaspyridakos, P. Full mouth Implant rehabilitation with staged approach: 6-Year clinical follow-up // *J. Esthet. Restor. Dent.* – 2015. – Vol. 27, iss. 4. – P. 213–223.

576. Parfenov, S. A. Use of metabolic drugs and psychotherapy in dental implantation in elderly patients / S. A. Parfenov, K. I. Volodina, N. V. Vorob'eva // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 5. – P. 40–43.

577. Pasoff, M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases / M. Pasoff // *J. Can. Dent. Assoc.* – 2013. – Vol. 79. – P. d51.

578. Patel, K. Radiographic and clinical outcomes of implants placed in ridge preserved sites: a 12-month post-loading follow-up / K. Patel, N. Mardas, N. Donos // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 6. – P. 599–605.

579. Patel, P. B. The solid zirconia implant-retained prosthesis: an excellent full-arch alternative to the fixed hybrid denture / P. B. Patel // *Dent Today*. – 2015. – Vol. 34, iss. 10. – P. 122–125.

580. Patient attitudes and expectations of dental implant treatment – a questionnaire study / A. Johannsen, U. Wikesjö, G. Tellefsen, G. Johannsen // *Swed. Dent. J.* – 2012. – Vol. 36, iss. 1. – P. 7–14.

581. Patient satisfaction and esthetic outcome after immediate placement and provisionalization of single-tooth implants involving a definitive individual abutment / J. Hartlev, P. Kohberg, S. Ahlmann [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2014. – Vol. 25, iss. 11. – P. 1245–1250.

582. Patient selection and treatment planning for implant restorations / M. I. Bryington, J. de Kok, G. Thalji, L. F. Cooper // *Dent. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol.

58, iss. 1. – P. 193–206.

583. Patil, A. C. Management of intrusive luxation of maxillary incisors with dens in dente: a case report / A. C. Patil, R. R. Patil // *Dent. Traumatol.* – 2010. – Vol. 26, iss. 5. – P. 438–442.

584. Peng, B. Severe periodontitis teeth after extraction of the alveolar ridge preservation and comprehensive treatment / B. Peng, S. Q. Zang, F. Chen // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, iss. 5. – P. 314–317.

585. Pennington, J. Improving quality of life using removable and fixed implant prostheses / J. Pennington, S. Parker // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 4. – P. 268–270, 272, 274–276.

586. Periotest values of implants placed in sockets augmented with calcium phosphosilicate putty graft: a comparative analysis against implants placed in naturally healed sockets / L. Mahesh, T. Narayan, G. Kostakis, S. Shukla // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2014. – Vol. 15, iss. 2. – P. 181–185.

587. Perlmutter, S. Correction of mucosal defects of periapical origin with periodontal surgical techniques / S. Perlmutter, M. Tagger, H. Tal // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1988. – Vol. 65, iss. 5. – P. 592–597.

588. Persistent pain and neurosensory disturbance after dental implant surgery: pathophysiology, etiology, and diagnosis / M. Al-Sabbagh, J. P. Okeson, M. W. Khalaf, I. Bhavsar // *Dent. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 59, iss. 1. – P. 131–142.

589. Philipsen, H. P. The adenomatoid odontogenic tumour: an update of selected issues / H. P. Philipsen, P. Khongkhunthiang, P. A. Reichart // *J. Oral Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 45, iss. 6. – P. 394–398.

590. Piermatti, J. Considerations in abutment selection / J. Piermatti // *Dent Today.* – 2017. – Vol. 36, iss. 3. – P. 74–75.

591. Piezosurgery Versus Conventional Method Alveoloplasty / K.D. Gangwani, L. Shetty, D. Kulkarni [et al.] // *Ann Maxillofac Surg.* – 2018. – Vol. 8, iss. 2. – P. 181–187.

592. Pinho, T. Esthetic Assessment of the Effect of Gingival Exposure in the Smile of Patients with Unilateral and Bilateral Maxillary Incisor Agenesis / T. Pinho, C.

Bellot-Arc's, JM Montiel-Company, M. Neves // *J Prosthodont.* – 2015. – Vol. 24, iss. 5. – P. 366–372.

593. Placement angle effects on the success rate of orthodontic microimplants and other factors with cone-beam computed tomography / Y. R. Jung, S. C. Kim, K. H. Kang [et al.] // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 2013. – Vol. 143, iss. 2. – P. 173–181.

594. Platelet-rich plasma-assisted guided bone regeneration for ridge augmentation: a randomized, controlled clinical trial / M. A. Eskin, H. Greenwell, M. Hill [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, iss. 5. – P. 661–668.

595. Popularity of suture materials among residents and faculty members of a postdoctoral periodontology program / M. Maksoud, S. Koo, K. Barouch, N. Karimbux // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2014. – Vol. 5, iss. 1. – P. 45–50.

596. Posterior atrophic jaws rehabilitated with prostheses supported by 6 mm long × 4 mm wide implants or by longer implants in augmented bone. 3-year post-loading results from a randomised controlled trial / P. Felice, C. Barausse, V. Pistilli [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2018. – Vol. 11, iss. 2. – P. 175–187.

597. Postextraction socket preservation using epithelial connective tissue graft vs porcine collagen matrix. 1-year results of a randomised controlled trial / S. M. Meloni, M. Tallarico, F. M. Lolli [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2015. – Vol. 8, iss. 1. – P. 39–48.

598. Posttraumatic use of dental implants immediately after tooth extraction: clinical study / U. Covani, S. Marconcini, F. Ferrini [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2014. – Vol. 25, iss. 3. – P. 796–798.

599. Pozzi, A. Minimally invasive treatment of the atrophic posterior maxilla: a proof-of-concept prospective study with a follow-up of between 36 and 54 months / A. Pozzi, G. Sannino, A. Barlattani // *J. Prosthet. Dent.* – 2012. – Vol. 108, iss. 5. – P. 286–297.

600. Pozzi, A. Clinical reliability of CAD/CAM cross-arch zirconia bridges on immediately loaded implants placed with computer-assisted/template-guided surgery: a retrospective study with a follow-up between 3 and 5 years / Pozzi A, Holst S, Fabbri G,

Tallarico M. // *J. Prosthet. Dent. Clin Implant Dent Relat Res.* – 2015. – Suppl 1 – P. 86-96.

601. Precipitation of calcium phosphates in the presence of collagen type 1 on four different bioactive titanium surfaces: an in vitro study / V. F. Stenport, J. Olander, P. Kjellin [et al.] // *J. Oral Maxillofac Res.* – 2015. – Vol. 31, iss. 6 (4). – P. e1.

602. Predoctoral fixed implant patient satisfaction outcome and challenges of a clinical implant competency / M. Moghadam, R. Dias, E. Kuyinu [et al.] // *J. Dent. Educ.* – 2012. – Vol. 76, iss. 4. – P. 437–442.

603. Preliminary 2-year report on treatment outcomes for 6-mm-long implants in posterior atrophic mandibles / F. Pieri, N. N. Aldini, M. Fini [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2012. – Vol. 25, iss. 3. – P. 279–289.

604. Premolar axial wall height effect on Cad/Cam Crown retention / C. Gillette, R. Buck, N. duVall [et al.] // *Oper. Dent.* – 2016. – Vol. 41, iss. 6. – P. 666–671.

605. Preparation and characterization of lanthanum-incorporated hydroxyapatite coatings on titanium substrates / W. Lou, Y. Dong, H. Zhang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, iss. 9. – P. 21070–21086.

606. Preserving soft tissue after placing implants in fresh extraction sockets in the maxillary esthetic zone and a prosthetic template for interim crown fabrication: a prospective study / V. Bruno, D. O'Sullivan, M. Badino, S. Catapano // *J. Prosthet. Dent.* – 2014. – Vol. 111, iss. 3. – P. 195–202.

607. Prospects of dental implantation at patient with insular diabetes / P. Razumov, V. E. Tolmachev, E. Rusakova, G. Reva // *Infection diseases : new aspects of epidemiology, pathogenesis, treatment, prevention : Japan-Russia International Workshop 2013 (JRIW 2013), Tokyo, 26 October, 2013.* – Tokyo, 2013. – P. 60–61.

608. Prosthodontic treatment of an edentulous epileptic patient with an implant-retained overdenture. A case report / K. Károlyházy, P. Schmidt, S. Bogdán [et al.] // *Ideggyogy Sz.* – 2014. – Vol. 67, iss. 9-10. – P. 342–326.

609. Rare periodontal ligament drainage for periapical inflammation of an adjacent tooth: a case report and review of the literature / H. Guo, W. Lu, Q. Han [et al.] // *Case Rep. Dent.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 879562.

610. Recombinant human bone morphogenetic Protein 9 (rhBMP9) induced osteoblastic behavior on a collagen membrane compared with rhBMP2 / M. Fujioka-Kobayashi, K. Sawada, E. Kobayashi [et al.] // *J. Periodontol.* – 2016. – Vol. 87, iss. 6. – P. e101–e107.
611. Reconstruction of mandibular vertical defects for dental implants with autogenous bone block grafts using a tunnel approach: clinical study of 50 cases / A. Restoy-Lozano, J. L. Dominguez-Mompell, P. Infante-Cossio [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 44, iss. 11. – P. 1416–1422.
612. Reconstruction of the defective mandible / P. I. Branemark, J. Lindstrom, O. Halleho [et al.] // *Scand. J. Plast. Reconst. Surg.* – 1995. – Vol. 9, iss. 2. – P. 116–128.
613. Rehabilitation with 4 zygomatic implants with a new surgical protocol using ultrasonic technique / M. Mozzati, C. Mortellaro, V. Arata [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2015. – Vol. 26, iss. 3. – P. 722–728.
614. Reinforcement of anchorage during orthodontic brace treatment with implants or other surgical methods / S. Jambi, T. Walsh, J. Sandler [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 19, iss. 8. – P. 5098.
615. Reliability of implant placement with stereolithographic surgical guides generated from computed tomography / A. E. Ersoy, I. Turkyilmaz, O. Ozan, E. A. McGlumphy // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, iss. 8. – P. 1339–1345.
616. Repositioning of proximally mislocated biliary metallic stent using rat-tooth forceps / H. Matsubayashi, S. Sugimoto, K. Igarashi [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 37, iss. 1. – P. e42–e43.
617. Retrospective clinical evaluation of tapered implants: 10-year follow-up of delayed and immediate placement of maxillary implants / Z. Ormianer, D. Piek, S. Livne [et al.] // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, iss. 4. – P. 350–356.
618. Reva, G. V. Futures immune homeostasis of oral mucosa / G. V. Reva, V. E. Tolmachev, I. V. Reva // *Moderne aspecte der prophylaxe, behandlung und rehabilitation : materialien des Int. kongr. ; Euromedica-Hannover-2014 : Fachmesse.* – Hannover, 2014. – P. 145–146.

619. Ridge preservation at implants installed immediately after molar extraction. An experimental study in the dog / G. Favero, N. P. Lang, E. de Santis [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 3. – P. 255–261.
620. Ridge preservation comparing socket allograft alone to socket allograft plus facial overlay xenograft: a clinical and histologic study in humans / E. Poulias, H. Greenwell, M. Hill [et al.] // *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, iss. 11. – P. 1567–1575.
621. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants / F. I. Broekema, B. van Minnen, J. Jansma, R. R. Bos // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 52, iss. 3. – P. e15–e19.
622. Russian dental implants system LIKO-M – 5 years clinical experience / S. Iu. Ivanov, V. G. Solodkiĭ, A. A. Muraev, P. V. Starostin // *Stomatologĭia (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 6. – P. 53–55.
623. Self-assembled monolayers of alendronate on Ti_6AL_4V alloy surfaces enhance osteogenesis in mesenchymal stem cells / L. Rojo, B. Gharibi, R. McLister [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 29, iss. 6. – P. 30548.
624. Sinus lift and dental implant treatment as an option for enhancing the quality of life of our patients / S. Bran, F. Onișor-Gligor, D. Lucaciu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, iss. 1. – P. 121–124.
625. Skin epithelial cells as possible substitutes for ameloblasts during tooth regeneration / Y. Liu, M. Jiang, W. Hao [et al.] // *J. Tissue Eng Regen. Med.* – 2013. – Vol. 7, iss. 12. – P. 934–943.
626. Soft and hard tissue histologic dimensions around dental implants in the canine restored with smaller-diameter abutments: a paradigm shift in peri-implant biology / D. L. Cochran, L. P. Mau, F. L. Higginbottom [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 2. – P. 494–502.
627. Successful mandible rehabilitation of lower incisors with one-piece implants / D. Lauritano, R. Grassi, D. di Stasio [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2014. – Vol. 5, iss. 8. – P. 406.
628. Support immersion endoscopy in post-extraction alveolar bone chambers: a new window for microscopic bone imaging in vivo / W. Engelke, M. Lazzarini, W.

Stühmer, V. Beltrán // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, iss. 12. – P. e0145767.

629. Surgical and prosthetic management of ridge deficiency for an implant-supported restoration in the esthetic zone / D. E. Papadimitriou, K. M. Chochlidakis, D. S. Weitz [et al.] // J. Prosthet. Dent. – 2014. – Vol. 112, iss. 3. – P. 409–413.

630. Surgical elevation of bilateral maxillary sinus floor with a combination of autogenous bone and lyophilized bovine bone / D. B. Araujo, E. de Jesus Campos, M. A. Oliveira [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. – 2013. – Vol. 14, iss. 3. – P. 445–450.

631. Survival and success of ITI implants and prostheses: retrospective study of cases with 5-year follow-up / B. Gokcen-Rohlig, M. Yaltirik, S. Ozer [et al.] // Eur. J. Dent. – 2009. – Vol. 3, iss. 1. – P. 42–49.

632. Survival, function, and complications of oral implants placed in bone flaps in jaw rehabilitation: a systematic review / L. Zhang, Q. Ding, C. Liu [et al.] // Int. J. Prosthodont. – 2016. – Vol. 29, iss. 2. – P. 115–125.

633. Systematic review of some prosthetic risk factors for periimplantitis / P. Pesce, L. Canullo, M. G. Grusovin [et al.] // J. Prosthet. Dent. – 2015. – Vol. 114, iss. 3. – P. 346–350.

634. Telemedicine consulting in the patient preparation and planning of prosthetic tooth replacement / D. Mladenović, G. Tosić, D. Zivković [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2013. – Vol. 70, iss. 9. – P. 866–870.

635. The dual-zone therapeutic concept of managing immediate implant placement and provisional restoration in anterior extraction sockets / S. J. Chu, M. A. Salama, H. Salama [et al.] // Compend. Contin. Educ Dent. – 2012. – Vol. 33, iss. 7. – P. 524–532, 534.

636. The dynamin inhibitor dynasore inhibits bone resorption by rapidly disrupting actin rings of osteoclasts / G. J. Thirukonda, S. Uehara, T. Nakayama [et al.] // J. Bone Miner. Metab. – 2016. – Vol. 34, iss. 4. – P. 395–405.

637. The effect of age, gender, and insertion site on marginal bone loss around endosseous implants: results from a 3-year trial with premium implant system / M. Negri, C. Galli, A. Smerieri [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 369051.

638. The effect of guided flapless implant procedure on heat generation from implant drilling / S. M. Jeong, J. H. Yoo, Y. Fang [et al.] // *J. Craniomaxillofac Surg.* – 2014. – Vol. 42, iss. 6. – P. 725–729.

639. The effectiveness of immediate, early, and conventional loading of dental implants: a cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials / M. Esposito, M. G. Grusovin, M. Willings [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2007. – Vol. 22, iss. 6. – P. 893–904.

640. The ELAM-1 ligand sialosyl-Le(X) is present on Langerhans cells isolated from stratified epithelium / K. Nylander, J. K. Larsen, J. Larsen [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 1992. – Vol. 1, iss. 5. – P. 236–241.

641. The evaluation of the heat generated by the implant osteotomy preparation using a modified method of the measuring temperature / T. Yamaba, T. Suganami, K. Ikebe [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2015. – Vol. 30, iss. 4. – P. 820–826.

642. The influence of initial alveolar ridge defect morphology on the outcome of implants in augmented atrophic posterior mandible: an exploratory retrospective study / A. Khojasteh, S. R. Motamedian, N. Sharifzadeh, H. H. Zadeh // *Clin. Oral Implants Res.* – 2017. – Vol. 28, iss. 10. – P. e208–e217. – DOI: 10.1111/clr.12991.

643. The mechanical effect of various types of tooth brushes on the alveolar mucosa and the gingiva (scanning electron microscopic studies / H. C. Plagmann, B. Goldkamp, D. E. Lange, K. Morgenroth // *Dtsch. Zahnärztl. Z.* – 1978. – Vol. 33, iss. 1. – P. 14–20.

644. The results of patients questioning regarding dental implantation procedures / A. V. Lepilin, D. A. Smirnov, O. S. Mostovaia, O. V. Zhilkina // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2013. – Vol. 92, iss. 3. – P. 112–113.

645. The results of resonance frequency analysis by dental implantation after bone augmentation for alveolar bone atrophy / A. A. Kulakov, T. V. Braïlovskaja, B. M. Osman [et al.] // *Stomatologiya (Mosk.)*. – 2014. – Vol. 93, iss. 4. – P. 30–32.

646. The role of immune cells in carcinogenesis of HPV associated etiology / I. V. Reva, T. Yamamoto, V. E. Tolmachev, G. V. Reva // *Moderne aspecte der prophylaxe, behandlung und rehabilitatation : materialien des Int. Kongr. ; Euromedica-*

Hannover-2014 : Fachmesse. – Hannover, 2014. – P. 25–27.

647. The success rate of immediate implant placement of mandibular molars: a clinical and radiographic retrospective evaluation between 2 and 8 years / R. M. Hayacibara, C. S. Gonçalves, J. Garcez-Filho [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2013. – Vol. 24, iss. 7. – P. 806–811.

648. The use of a magnesium-based bone cement to secure immediate dental implants / B. M. Sehlke, T. G. Wilson, A. A. Jones [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 6. – P. e357– e367.

649. The use of indirect composite veneers to rehabilitate patients with dental erosion: a case report / R. Asensio-Acevedo, J. M. Suarez-Feito, C. Suárez Tuero [et al.] // *Eur. J. Esthet. Dent.* – 2013. – Vol. 8, iss. 3. – P. 414–431.

650. The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) to facilitate implant placement in bone-deficient sites: a report of two cases / M. T. Peck, J. Marnewick, L. X. Stephen [at al.] // *SADJ.* – 2012. – Vol. 67, iss. 2. – P. 54–56, 58–59.

651. The use of light/chemically hardened polymethylmethacrylate, polyhydroxyethylmethacrylate, and calcium hydroxide graft material in combination with polyanhydride around implants and extraction sockets in minipigs. Pt. II. Histologic and micro-CT evaluations / H. Hasturk, A. Kantarci, M. Ghattas [et al.] // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, iss. 9. – P. 1230–1239.

652. The use of physiotherapy in the regeneration of periapical bone structures of the teeth, prepared to load the prosthetic / D. Lietz-Kijak, E. Kijak, Z. Śliwiński, K. Opalko // *Postepy Hig. Med. Dosw* – 2013. – Vol. 19, iss. 67. – P. 643–647.

653. The use of stereolithographic surgical templates in oral implantology / M. Cassetta, S. di Carlo, N. Pranno [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 2013. – Vol. 84, iss. 5. – P. 589–593.

654. Tightening of healing abutments: influence of torque on bacterial proliferation risk, an in vitro investigation / P. Bousquet, I. C. Bennisar, P. Tramini [et al.] // *Biomed. Tech. (Berl.)*. – 2014. – Vol. 59, iss. 6. – P. 495–500.

655. Tissue remodeling after bone expansion in grafted and ungrafted sockets / R. Crespi, P. Cappare, E. M. Polizzi, E. F. Gherlone // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.*

– 2014. – Vol. 29, iss. 3. – P. 699–704.

656. Tissue-integrated prostheses : osseointegration in clinical dentistry / eds P. L. Branemark, G. Zarb, T. Albrektsson. – Chicago : Quintessence Publishing Company, Inc., 1985. – 352 p.

657. Transition from hopeless dentition to full-arch fixed-implant-supported rehabilitation by a staged extraction approach: rationale and technique / E. Mijiritsky, Z. Mazor, A. Lorean [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2014. – Vol. 25, iss. 3. – P. 847–850.

658. Treatment outcomes of implants performed after regenerative treatment of absorbed alveolar bone due to the severe periodontal disease and endoscopic surgery for maxillary sinus lift without bone grafts / K. Kiyokawa, H. Rikimaru, M. Kiyokawa [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2013. – Vol. 24, iss. 5. – P. 1599–1602.

659. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future / R. J. Miron, A. Sculean, D. L. Cochran [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2016. – Vol. 43, iss. 8. – P. 668–683.

660. Urist, M. The search for and discovery of bone morphogenetic protein (BMP) / M. Urist // *Bone grafts, derivations and substitutes* / eds. U. R. Marshal, T. o'Connor, R. Burwell. – Oxford : Butterworth-Heinemann, 1994. – P. 315–362.

661. Use of a perforated scaffold-retaining abutment to achieve vertical bone regeneration around dental implants in the minipig / S. Catros, B. Wen, P. Schleier [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac Implants.* – 2013. – Vol. 28, iss. 2. – P. 432–443.

662. Use of alveolar bone mucosa-periosteal bone flap in dental implantation / P. Xu, X. N. Li, X. Xu [et al.] // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 51, iss. 11. – P. 688–690.

663. Use of cone beam computed tomography and a laser intraoral scanner in virtual dental implant surgery. Part 1 / C. Y. Lee, S. D. Ganz, N. Wong, J. B. Suzuki // *Implant. Dent.* – 2012. – Vol. 21, iss. 4. – P. 265–271.

664. Use of erbium laser for treatment of dental implant complications / A. A. Kulakov, T. K. Khamraev, A. S. Kasparov, A. R. Amirov // *Stomatologiya (Mosk.).* – 2012. – Vol. 91, iss. 6. – P. 55–58.

665. Vitreoretinal complications and vitreoretinal surgery in osteo-odonto-

keratoprosthesis surgery / L. S. Lim, C. L. Ang, E. Wong [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 157, iss. 2. – P. 349–354.

666. Volumetric measurement of root resorption following molar mini-screw implant intrusion using cone beam computed tomography / W. Li, F. Chen, F. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, iss. 4. – P. e60962.

667. Wang, Q. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells and possible mechanisms / Q. Wang, G. Ding, X. Xu // *Histol Histopathol.* – 2016. – Vol. 31, iss. 9. – P. 949–959.

668. Yousef, H. A clinical investigation of the Rescue internal implant / H. Yousef, M. Khaimov, S. Weiner // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2012. – Vol. 33, iss. 2. – P. 17–24.

669. Zeymer, U. Antithrombotic therapy and atrial fibrillation. Dual or triple therapy after acute coronary syndrome and stent? / U. Zeymer, R. Zahn // *Herz.* 2014. – Vol. 39, iss. 7. – P. 814–818.