

Санкт-Петербургский медико-социальный институт

На правах рукописи

ПОЛЯКОВА

Анастасия Алексеевна

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ И КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

3.1.7. Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Соколович Н.А.

Санкт-Петербург — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПЕРИИМПЛАНТАТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	10
1.1 Ключевые понятия и основные медико-гигиенические сведения	10
1.1.1 Факторы риска.....	13
1.1.2 Диагностика периимплантатных заболеваний.....	26
1.1.3 Стратегии профилактики периимплантатных заболеваний	28
1.1.4 Лечение периимплантита	36
1.2 Диагностические биомаркеры	43
1.2.1 α -Тубулин.....	44
1.2.2 β -Тубулин.....	45
1.2.3 Циклооксигеназы	46
1.2.4 Фактор роста эндотелия сосудов.....	50
1.2.5 Рецептор к фактору роста эндотелия сосудов.....	52
1.2.6 Мелатонин и рецепторы к нему.....	53
1.2.7 Ядерный белок нервных клеток	54
1.2.8 Оксид азота	55
1.2.9 Нейронспецифическая енолаза.....	57
1.2.10 Молекула клеточной адгезии сосудов-1	58
1.2.11 Клаудин-1	59
1.2.12 E-кадгерин.....	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
2.1 Дизайн исследования	62
2.2 Протокол стоматологического обследования	63
2.3 Протокол дентальной имплантации	64
2.4 Опросник качества жизни SF-36	67
2.5 Забор буккального эпителия	68
2.6 Иммуноцитохимическое исследование	68

2.7 Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия	69
2.8 Морфометрическое исследование и компьютерный анализ микроскопических изображений	71
2.9 Статистическая обработка полученных результатов	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
3.1 Десневой индекс	74
3.2 Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс	75
3.3 Коммунально-пародонтальный индекс.....	77
3.4 Упрощенный индекс гигиены полости рта	78
3.5 Пародонтальный индекс	80
3.6 Индекс РНР	81
3.7 Индекс Мюлеманна.....	83
3.8 Оценка качества жизни по опроснику SF-36	84
3.9 α -Тубулин.....	89
3.10 β -Тубулин	92
3.11 Циклооксигеназа-1	94
3.12 Циклооксигеназа-2	97
3.13 Циклооксигеназа-3	99
3.14 Фактор роста эндотелия сосудов	102
3.15 Рецептор фактор роста эндотелия сосудов.....	104
3.16 Мелатонин.....	107
3.17 Рецептор к мелатонину 1	109
3.18 Рецептор к мелатонину 2.....	112
3.19 Ядерный белок нервных клеток.....	114
3.20 Оксид азота	117
3.21 Нейронспецифическая енолаза	119
3.22 Молекула клеточной адгезии сосудов-1	122
3.23 Клаудин-1	124
3.24 E-кадгерин.....	127
3.25 Анализ временной динамики данных по выделенным маркерам.....	129

3.26 Статистическое сравнение различий в трех группах по измеряемым факторам.....	132
3.27 Межгрупповое сравнение по всем биомаркерам.....	133
3.28 Модель прогноза результативности дентальной имплантации	134
3.29 Корреляционный анализ.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ	179
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ ОНІ-S.....	180
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ РМА.....	182
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ GI	184
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ КРОВОТОЧИВОСТИ МЮЛЛЕМАНА	186
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ СРІ.....	188
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ ПИ.....	190
ПРИЛОЖЕНИЕ З. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ РНР.....	192
ПРИЛОЖЕНИЕ И. ОПРОСНИК SF-36 (РУССКОЯЗЫЧНАЯ ВЕРСИЯ, СОЗДАННАЯ И РЕКОМЕНДОВАННАЯ МЦИКЖ).....	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Имплантология является одним из основных современных направлений в протезировании зубных рядов. Несмотря на то что имплантация в последние годы отличается высоким уровнем развития технологии, в научной литературе появляется все больше сведений о риске развития ранних или отдаленных осложнений. Количество отторжений имплантатов, по мнению различных авторов, варьирует в пределах 3–10%. Частота воспалительных осложнений после внутрикостной дентальной имплантации в раннем постимплантационном периоде продолжает быть высокой и составляет 0,5–13,3%. Согласно литературным данным, у пациентов, длительно пользующихся протезами с предшествующей дентальной имплантацией, признаки мукозита определяются в 80% случаев, периимплантита — в 28–56%. Одной из важных задач современной стоматологии является поиск показателей, которые позволили бы предсказывать развитие осложнений дентальной имплантации. Однако в настоящее время отсутствует общепринятый набор биомаркеров и алгоритм их использования для ранней диагностики риска развития осложнений и мониторинга процессов остеоинтеграции. Соответственно, снижается возможность ранней профилактики и лечения в адекватные сроки, позволяющего предотвратить развитие отторжения имплантата.

Цель исследования

Совершенствование прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе молекулярного профиля пациентов.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее информативные пародонтальные индексы для оценки результативности дентальной имплантации через 1 и 6 месяцев после замещения дефекта зубного ряда.

2. Оценить взаимосвязь между уровнем экспрессии молекулярных биомаркеров в буккальном эпителии и осложнениями после дентальной имплантации у пациентов молодого и среднего возраста.

3. Выявить диагностически значимые молекулярные биомаркеры и оптимальные периоды их оценки для прогнозирования риска воспаления в периимплантных тканях.

4. Оценить возможности комплексной оценки стоматологического статуса пациента и панели биомаркеров в прогнозировании осложнений после дентальной имплантации и оценке тяжести периимплантита.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования расширяют представления о взаимосвязи клинических, субъективных показателей и клеточно-молекулярных маркерах результативности дентальной имплантации.

Положения, выносимые на защиту

1. Буккальный эпителий слизистой оболочки полости рта является высокоинформативным материалом, который может использоваться для оценки уровня экспрессии молекулярных биомаркеров, ассоциированных с воспалением периимплантных тканей.

2. Включение оценки молекулярного профиля в традиционный алгоритм обследования пациентов с показаниями к дентальной имплантации позволяет выделить группу высокого риска осложнений до инсталляции и повысить объективность оценки состояния периимплантных тканей через 6 месяцев после дентальной имплантации.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения «Поликлиника городская стоматологическая № 22». В исследовании приняли участие 78 пациентов, которым проводилась дентальная имплантация для замещения дефекта зубного ряда. Все пациенты по результатам лечения были разделены на 3 группы: с успешной имплантацией; с периимплантатами средней степени тяжести; с периимплантатами тяжелой степени. Проводился осмотр полости рта при дневном освещении стандартным смотровым набором до имплантации и расчет пародонтальных индексов через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации. Использовалось анкетирование качества жизни по опроснику SF-36 до имплантации и через 6 месяцев после проведения процедуры. Проводился иммуноцитохимический анализ буккального эпителия и морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений для оценки уровня экспрессии α -тубулина, β -тубулина, COX-1, COX-2, COX-3, VEGF и рецептора к нему VEGFR, мелатонина и рецепторов к нему MT1 и MT2, NeuN, NO, NSE, CLDN1 и E-cadherin до имплантации и 6 месяцев после нее. Полученные данные подвергались математико-статической обработке (анализ временной динамики данных по выделенным маркерам, статистическое сравнение различия трех групп по измеряемым факторам, межгрупповое сравнение по всем биомаркерам, корреляционный анализ между исследуемыми количественными переменными и метод решающих деревьев).

Перечень конференций, конгрессов и симпозиумов, в которых автор принял участие

Материалы исследования доложены на XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2024), на II Всероссийском конгрессе ординаторов медицинских вузов «Научно-практическая подготовка ординаторов — основа здоровья населения» (г. Санкт-Петербург, 29–30 мая 2024 г.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них ВАК — 1, Scopus — 2.

Основные научные результаты и положения диссертационного исследования представлены в публикациях:

1. Полякова А.А. Роль VEGF и его рецептора в успехе дентальной имплантации [11].
2. Polyakova A., Trotsyuk D., Medvedev D. [et al.] The method of cell biology in the implementation of clinical tasks: assessment of implant survival in elderly patients [217].
3. Полякова А.А., Медведев Д.С., Полякова В.О. Разработка диагностической панели биомаркеров для прогнозирования приживаемости дентальных имплантатов у пациентов старших возрастных групп [10].
4. Полякова А.А., Медведев Д.С., Козлов К.Л. [и др.]. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования приживаемости имплантов у людей разного возраста [13].
5. Polyakova A., Medvedev D., Semiglazova J. [et al.]. Buccal epithelium: as an object of non-invasive diagnostics of implant survival in people of different ages [45].
6. Полякова А.А., Медведев Д.С. Флуоресцентная диагностика, как метод оценки приживаемости имплантов у людей разного возраста [12].
7. Полякова А.А. Буккальный эпителий: как объект неинвазивной диагностики приживаемости имплантов [8].

8. Полякова А.А. Биомаркеры семейства циклооксигеназ: роль и значение при планировании дентальной имплантации [7].

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану. Состоит из 3 глав, заключения, 9 приложений. Работа изложена на 199 страницах, проиллюстрирована 66 рисунками и 20 таблицами. Список литературы включает 234 источника, из них 14 отечественных и 220 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПЕРИИМПЛАНТАТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1.1 Ключевые понятия и основные медико-гигиенические сведения

Дентальная имплантация широко используется для реабилитации частичного или полного адентизма. Зубные имплантаты являются одной из самых безопасных альтернатив для замены отсутствующих зубов, независимо от причины их возникновения. Данный вид лечения показал высокую эффективность с выживаемостью 90–95% в течение более 5 лет [23]. Несмотря на благоприятные результаты имплантации зубов и показатели долгосрочной выживаемости, возникновение периимплантных заболеваний — распространенное явление, которое представляет собой значительную проблему и требует разработки программ профилактических вмешательств [178].

Важно проводить различие между показателями выживаемости и успешности лечения. Имплантат с достаточным количеством вставок и отсутствием подвижности (положительная выживаемость) может оказаться неудачным, если на нем наблюдается скручивание или постоянное воспаление мягких тканей вокруг имплантата (неуспешное лечение). Осложнения после имплантации могут иметь существенные экономические последствия и влиять на восприятие лечения пациентом [170, 179]. Поскольку число пациентов, получающих зубные имплантаты, постоянно увеличивается, профилактика и лечение сопутствующих осложнений представляет собой важную актуальную задачу [207, 216, 230].

При периимплантатном мукозите воспаление ограничивается периимплантатной тканью, без потери краевой костной ткани. Периимплантатный мукозит при раннем лечении полностью обратим. Периимплантит — это воспаление слизистой оболочки вокруг имплантата, сопровождающееся потерей краевой костной ткани. Периимплантит представляет

собой более тяжелую и позднюю стадию периимплантитного заболевания. Он выходит за пределы мягких тканей, поражая опорную кость вокруг зубного имплантата. По мере прогрессирования периимплантита происходит заметная потеря костной структуры, что в конечном итоге может привести к отторжению имплантата, если его не лечить [174]. Для удаления инфицированной ткани и отложений вокруг имплантата нередко проводится хирургическая обработка. Кроме того, назначается противомикробная терапия. В тяжелых случаях, когда потеря костной массы значительна и имплантат поврежден, удаление имплантата может быть единственным решением [174]. Лечение периимплантита не только сложное, но и подчеркивает важность раннего выявления и эффективных профилактических мер, чтобы избежать его развития [177].

Периимплантные заболевания инициируются дисбиотическими микробными биопленками на поверхностях имплантата, что вызывает местное воспаление на уровне слизистой оболочки периимплантата (т. е. мукозит) и постепенно проникает в периимплантную кость (т. е. периимплантит) [17, 108, 135]. Однако этиология и патофизиология периимплантных заболеваний до конца еще не изучены. У них инфекционная причина, и были описаны две формы: мукозит и периимплантит [183]. Периимплантит характеризуется деструктивным воспалительным поражением полимикробной этиологии, которое поражает как мягкие, так и твердые ткани, приводя к прогрессирующей потере костной массы после имплантации, наряду с образованием кармана и воспалением в тканях после имплантации [24]. Таким образом, патогномичным клиническим признаком периимплантита является увеличение глубины кармана, сопровождающееся кровотечением, а иногда и нагноением [25].

Как и в случае с заболеваниями пародонта, основным этиологическим фактором периимплантатных заболеваний является зубной налет [37, 181]. На здоровье пародонта влияют различные факторы, такие как гигиена полости рта, генетические и эпигенетические факторы, общее состояние здоровья и питание [185, 186]. Пораженные периимплантитом и пародонтитом ткани содержат в большинстве случаев грамотрицательные анаэробные бактерии. Периимплантит

отличается более высоким микробным разнообразием, чем пародонтит. Гистологически периимплантитные поражения в два раза больше по размеру и имеют больше кровеносных сосудов и инфильтратов в соединительной ткани по сравнению с пародонтитом, при хроническом пародонтите на 78% выше по сравнению со здоровой десной [36]. Кроме того, ткань периимплантита содержит антитела внеклеточного матрикса [165]. Скорость прогрессирования заболевания выше при периимплантите, что приводит к более быстрой и более тяжелой потере кости по сравнению с заболеваниями пародонта. Нелинейная форма прогрессирующего разрушения кости возникает с течением времени при периимплантите, что может быть связано с различиями в микроорганизмах в местах имплантации, состоянием иммунитета и отсутствием периодонтальной связки [19, 37].

Распространенность и заболеваемость периимплантитными заболеваниями варьируют в зависимости от исследований и групп населения. На уровень заболеваемости влияют различные факторы, в том числе характеристики, связанные с пациентом, такие как практика гигиены полости рта и общее состояние здоровья, а также факторы, связанные с имплантатами, такие как конструкция протеза. Понимание распространенности и заболеваемости периимплантитными заболеваниями имеет большое значение для общественного здравоохранения и необходимости разработки эффективных стратегий профилактики и лечения [128].

Распространенность периимплантитного мукозита колеблется от 19 до 65% мест имплантации [30, 136]. По данным современного метаанализа, распространенность периимплантита составляет примерно 20% на уровне пациента и 11,5% на уровне имплантата [181]. Отмеченная вариабельность может зависеть от разных факторов, включая период наблюдения. Различия в распространенности периимплантита также могут быть объяснены разнообразными клиническими параметрами, используемыми для определения заболевания в различных исследованиях, особенно с точки зрения величины потери опорной кости и глубины зондирования, неоднородности оцениваемых

групп или индивидуальных факторов риска в каждой популяции. Индивидуальные факторы риска значительно увеличивают распространенность периимплантита и могут включать в себя предшествующие заболевания пародонта в анамнезе пациента, привычку курить, плохую гигиену полости рта, сахарный диабет и генетические факторы [35, 66, 139].

1.1.1 Факторы риска

Целый ряд параметров рассматривается как потенциальные факторы риска, способствующие разрушению периимплантных тканей [72, 75, 180]. К ним относятся курение [105, 124], сахарный диабет [35, 48, 101, 194], пародонтит [157], недостаточность поддерживающей периимплантной терапии [196], недостаточный личный контроль биопленки [42], уменьшение толщины ороговевшего слоя слизистой оболочки после имплантации [27, 119, 204] и некоторые характеристики конструкции имплантата [116, 154, 174].

Другие авторы к индикаторам риска периимплантатных заболеваний относят зубной налет, курение, пародонтит в анамнезе, конструкцию имплантата и шероховатость поверхности трансмукозной части, остаточный цемент, угол выхода >30 градусов, лучевую терапию, наличие сахарного диабета [182, 185, 188]. В дополнение к этим, другими факторами, связанными с периимплантитом, являются окклюзионная перегрузка [191, 216], привычки пациентов и неправильное положение имплантата [180, 193].

В систематическом обзоре 2023 года группой авторов предложен следующий перечень факторов риска периимплантита [181]:

- плохой контроль гликемии (измеряемой по уровню гликированного гемоглобина HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом и преддиабетом. Пороговое значение уровня HbA1c не устанавливалось из-за различий в зависимости от страны и влияния сопутствующей патологии на определение хорошего и плохого гликемического контроля.

Профилактическим вмешательством было улучшение или получение гликемического контроля;

- статус курения (определяемый текущим курением) и привычка к курению (измеряемая количеством сигарет или типом привычки к курению, например, традиционная сигарета, электронная сигарета, кальян). Профилактическим вмешательством было содействие прекращению курения с помощью любой стратегии, основанной на рекомендациях;
- тип протоколов поддерживающего лечения пародонта / периимплантата и соблюдение их. Профилактическое вмешательство заключалось в поощрении и обеспечении адекватной / регулярной приверженности пациента. Также были рассмотрены исследования, сравнивающие эффективность различных протоколов;
- ширина ороговевшего слоя слизистой оболочки после имплантации и толщина мягких тканей периимплантата. Тонкая слизистая оболочка периимплантата рассматривались как фактор риска. Профилактическим вмешательством была хирургическая процедура по увеличению мягких тканей;
- поведение в области гигиены полости рта (включая частоту и методы чистки зубов щеткой). Профилактическое вмешательство поощряло и достигало оптимального / улучшенного поведения пациента в области гигиены полости рта;
- бруксизм / парафункция полости рта. Профилактическим вмешательством был контроль бруксизма и парафункции полости рта с помощью любой подходящей терапии.

Периимплантатный мукозит связан с повышенным риском перерастания в периимплантит. Более того, ввиду потенциального континуума прогрессирования от мукозита к периимплантиту, аналогичного гингивиту и периодонтиту, периимплантатный мукозит считается предиктором периимплантита [40, 162, 213]. Однако имеются ограниченные данные, подтверждающие наличие каких-либо системных состояний в качестве индикаторов риска периимплантационного

мукозита. Выявлена относительная корреляция периимплантатных заболеваний с употреблением алкоголя.

Плохая гигиена полости рта. Ненадлежащая гигиена полости рта представляет собой основной фактор риска периимплантатных заболеваний. Когда пациенты не могут эффективно контролировать образование зубного налета вокруг зубных имплантатов, это создает среду, способствующую накоплению вредных бактерий и образованию биопленок. Инициирование воспалительного процесса является прямым результатом деятельности этих микробов. Правильная гигиена полости рта, включая регулярную и тщательную очистку реставраций, поддерживаемых имплантатами, необходима для предотвращения периимплантатных заболеваний [195, 201].

Курение. Курение является общепризнанным и значимым фактором риска развития периимплантатных заболеваний. Было обнаружено, что эта привычка ослабляет иммунный ответ организма и уменьшает приток крови к тканям, окружающим имплантат. Следовательно, курильщики более восприимчивы к инфекциям и воспалениям, что повышает риск периимплантатных осложнений. Отказ от курения и консультирование должны быть важной частью лечения и профилактики периимплантатных заболеваний у этой группы пациентов [190, 192].

Имеются данные о значительных клинических различиях между бывшими курильщиками, пользователями электронных сигарет, кальянов и активными курильщиками. У категории бывших курильщиков наблюдалось меньшее воспаление слизистой оболочки после имплантации, более низкий PPD (peri-implant pocket depth — глубина кармана вокруг имплантата) и меньшие изменения MBL (marginal bone level — уровень краевой кости) по сравнению с другими категориями. В ходе изучения уровней маркеров провоспаления, включая матриксную металлопротеиназу-8 (matrix metalloproteinase-8, MMP-8), интерлейкины IL-1 β [58, 233], IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), было обнаружено, что их содержание в околоимплантной бороздчатой жидкости нынешних курильщиков выше, чем у пользователей электронных сигарет [182].

Системные заболевания. Лица с определенными системными заболеваниями, такими как сахарный диабет и иммунодепрессивные состояния, подвержены повышенному риску периимплантатных осложнений. Специалисты-стоматологи должны проявлять осторожность и внимательно наблюдать за пациентами с системными заболеваниями, подчеркивая важность тщательной гигиены полости рта и своевременного вмешательства для снижения риска периимплантационного заболевания [72, 216].

Пациенты с сахарным диабетом с плохим контролем гликемии ($HbA1c > 8\%$) имеют повышенный риск периимплантита и изменений уровня ВЛ (bone loss — костная масса) с течением времени по сравнению с пациентами с сахарным диабетом с хорошим контролем гликемии. Данные исследований согласуются, но ограничены, и средняя выживаемость имплантатов может считаться приемлемой в обеих группах (95,6% и 99% соответственно). Результаты были представлены на уровне зубных имплантатов [15]. Были выявлены различия в ВЛ между сравниваемыми группами. Это подтверждает центральную роль потери костной массы после имплантации как основного клинического признака периимплантита [172]. Пациенты с преддиабетом также могут рассматриваться как подверженные риску периимплантита.

Системные заболевания, такие как склеродермия, эктодермальная дисплазия, красный плоский лишай, остеопороз, ревматоидный артрит и синдром Шегрена, могут оказывать негативное влияние на периимплантит и успех имплантации [132, 188].

Кроме того, наследственность, стресс, характер питания и другие аспекты образа жизни рассматриваются как потенциальные факторы риска периимплантных заболеваний [139]. Уровень риска, а также качество исследований, результаты которых представлены в соответствующей литературе, существенно различаются в зависимости от конкретного рассматриваемого фактора. Имеющиеся данные не позволяют идентифицировать «истинные» факторы риска, т. е. специфичные для периимплантных заболеваний, из-за нехватки долгосрочных проспективных лонгитюдных исследований,

оценивающих потенциальную причинно-следственную связь между воздействием (фактором риска) и исходом (состоянием после имплантации).

Факторы конструкции протеза, влияющие на периимплантационные заболевания. Элементы конструкции протеза, включая тип используемой коронки и абатмента, могут оказывать заметное влияние на риск периимплантатного заболевания [131]. Выбор компонентов, материалов и контуров протеза может повлиять на микробную колонизацию, механическое воздействие и здоровье мягких тканей [21]. Понимание того, как эти факторы конструкции протеза взаимодействуют со средой полости рта, имеет важное значение для принятия обоснованных решений, позволяющих снизить риск периимплантатных осложнений. Ортопеды и имплантологи играют решающую роль в выборе подходящих компонентов протеза для снижения этих рисков и улучшения долгосрочного успеха имплантации [75]. Существует три типа соединений имплантат-абатмента: с переключением платформ, встык и без интерфейса [193]. При стыковочном соединении возможна утрата костной ткани примерно на 1,5–2,0 мм из-за наличия микрощели, через которую проникают и размножаются бактерии, а также происходит их коллонизация. Хотя переключение платформ предотвращает или уменьшает потерю маргинальной костной ткани [129, 142], загрязненные соединения могут со временем вызвать периимплантит и отторжение имплантата. Более того, выпуклый профиль реставрации создает дополнительный риск для имплантатов на уровне кости [145].

Цемент, оставшийся на поверхности имплантата после фиксации коронки, представляет собой потенциальный риск периимплантита, поскольку оказывает неблагоприятное воздействие на ткани вокруг имплантата [88, 123]. Положение имплантата, например слишком апикальная или наклонная коронка, а также слишком контурированная коронка, отрицательно влияет на доступность удаления излишков цемента из поддесневого пространства. Имплантат, прикрепленный как к мезиальному, так и к дистальному соседнему имплантату, имеет более высокий риск периимплантита [91]. Цемент обладает шероховатостью, способствует прикреплению бактерий и реакциям на инородные

тела и приводит к периимплантиту. Удаление цемента ведет к разрешению воспаления в течение нескольких дней или недель и может быть выполнено с помощью закрытой процедуры (стоматологический эндоскоп) или открытой хирургической лоскутной процедуры [63]. Следовательно, чтобы снизить риск периимплантационного заболевания, связанного с избытком цемента, рекомендуется проводить процедуры так, чтобы край коронки находился на уровне края слизистой оболочки, обеспечивая достаточный доступ и созревание мягких тканей, а также раннюю последующую оценку после установки реставрации [88, 104].

Механическое напряжение, превышающее пороговое значение (окклюзионная перегрузка), также считается основной причиной ослабления винта или перелома тела имплантата либо других компонентов. Повышенное механическое напряжение может привести к большей концентрации силы на пришеечной части имплантата [23, 25]. Кроме того, перегрузка и увеличение времени нагрузки вызывают усталостные микрповреждения, приводящие к резорбции кости, которая, в свою очередь, может прогрессировать до периимплантит [24]. Более того, усиление ремоделирования кости вокруг имплантата наблюдается, когда имплантат подвергается воздействию высоких нагрузок. Взаимно защищенные окклюзионные схемы и благоприятные контакты, отказ от кантиллеров, сужение окклюзионного столика, увеличение количества имплантатов при замене зубов, уменьшение наклона бугров, увеличение точек контакта и устранение парафункциональных привычек могут уменьшить степень выраженности периимплантита [134].

Факторы проектирования протезов включают ряд соображений, связанных с изготовлением и конфигурацией зубных протезов, особенно тех, которые поддерживаются зубными имплантатами. К этим факторам относятся выбор материалов, конструкция коронок и абатментов, а также общая геометрия протеза. Они играют ключевую роль в определении функционального и эстетического успеха восстановления имплантатов, но они также оказывают значительное влияние на здоровье периимплантата [106].

Роль компонентов протеза в здоровье периимплантата. Компоненты протеза имеют первостепенное значение для здоровья периимплантата, в первую очередь из-за их тесного взаимодействия с окружающей средой полости рта. Материалы и конструктивные решения, принятые на этапе протезирования при имплантации зубов, могут оказать глубокое влияние на долгосрочную стабильность имплантата и здоровье тканей вокруг имплантата. Понимание этих сложных взаимодействий является фундаментальным вопросом для достижения оптимальных результатов в имплантологии и эффективного снижения риска периимплантатных заболеваний [142].

Выбор материалов для компонентов протеза имеет большое значение для обеспечения здоровья периимплантата. Биосовместимые материалы, устойчивые к коррозии и износу, имеют решающее значение для минимизации побочных реакций и раздражения тканей, которые могут способствовать осложнениям вокруг имплантата. При выборе материалов для коронок, абатментов и других компонентов необходимо руководствоваться пониманием их совместимости со средой полости рта пациента и общим состоянием здоровья [78].

Кроме того, дизайн протезирования, такой как профиль прорезывания, контуры и окклюзионная схема, глубоко влияет на здоровье периимплантата. Этот выбор конструкции может определить легкость, с которой пациенты смогут осуществлять надлежащую гигиену полости рта вокруг протеза, поддерживаемого имплантатами. Плохо спроектированное протезирование может создавать участки, склонные к застреванию пищи и бактериальной колонизации, что делает пациентов более восприимчивыми к периимплантатному мукозиту и, впоследствии, периимплантититу [36].

Обзор различных конструкций протезов. Окклюзионные силы играют весомую роль в успехе процедур дентальной имплантации. Распределение окклюзионных сил на коронке является неоспоримым фактором, который следует учитывать. Когда коронка плохо спроектирована и не распределяет силы равномерно, это может привести к чрезмерной концентрации напряжений в определенных точках интерфейса «имплантат — кость». Эти локализованные

силы потенциально могут повредить окружающую кость и мягкие ткани, увеличивая риск периимплантатных осложнений [115]. Одной из важных стратегий смягчения этих проблем, связанных с окклюзионными силами, является переключение платформ. Смена платформы предполагает использование абатмента меньшего диаметра, чем имплантат. Такая конфигурация создает горизонтальное несоответствие между имплантатом и абатментом, что может помочь более выгодно перераспределить окклюзионные силы. Хорошо спроектированная коронка может дополнительно гарантировать равномерное распределение окклюзионных сил по месту установки имплантата за счет переключения платформ, что значительно снижает риск осложнений, связанных с усилием [183]. Внедрение переключения платформ — важный фактор общего успеха лечения зубными имплантатами.

Профиль выступания. Профиль выступания, т. е. то, как коронка выходит из мягких тканей, является еще одним важным элементом конструкции коронки. Оптимальный профиль выступания должен способствовать сохранению здоровых контуров мягких тканей и облегчению доступа для гигиены полости рта. Неадекватные профили появления могут создать проблемы в поддержании надлежащей гигиены полости рта, поскольку это может привести к застреванию участков пищи и колонизации бактерий. Последующее воспаление и инфекция способствуют развитию периимплантитного мукозита и в конечном итоге периимплантита [27, 118].

Соотношение коронки и имплантата. Соотношение коронки и имплантата играет роль в здоровье периимплантата. Нарушение этого соотношения, особенно в случаях чрезмерной высоты коронки, способно привести к неравномерному распределению сил. Это может вызвать механические осложнения и повышенную нагрузку на интерфейс «имплантат — кость», что может ускорить потерю костной массы и периимплантатное заболевание [78].

Конструкция абатмента и ее влияние на периимплантационные заболевания. Профиль выступания. Профиль выступания, создаваемый конструкцией абатмента, играет ключевую роль в определении состояния периимплантата. Этот

профиль определяет, как реставрация с опорой на имплантаты появляется из мягких тканей, и имеет как функциональное, так и эстетическое значение. Оптимальный профиль выступления способствует формированию здоровых и естественных контуров мягких тканей вокруг имплантата. Это не только улучшает эстетичный вид реставрации, но и помогает сохранить здоровье мягких тканей вокруг имплантата. Напротив, плохо спроектированные абатменты могут привести к неправильному или неблагоприятному профилю прорезывания. Эти нарушения способны создать проблемы при поддержании гигиены полости рта, поскольку могут привести к застреванию пищи и распространению бактериальной биопленки. Это, в свою очередь, может способствовать развитию периимплантатного мукозита, ранней стадии периимплантатного заболевания. Нерегулярные профили выступления с большей вероятностью задерживают мусор и бактерии, что делает их фактором риска осложнений мягких тканей [215, 225].

Контур мягких тканей. Конструкция абатмента напрямую влияет на контуры окружающих мягких тканей. В идеале абатменты должны способствовать формированию хорошо адаптированных и здоровых мягких тканей вокруг имплантата. Если конструкция абатмента не поддерживает эти благоприятные контуры мягких тканей, это может привести к рецессии мягких тканей. Эта рецессия создает карманы или щели в области вокруг имплантата, где могут легко скапливаться бактерии. Бактериальная биопленка внутри этих углублений увеличивает риск воспаления и инфекции, что является характерным признаком периимплантационного заболевания. Таким образом, конструкция абатмента, обеспечивающая правильные контуры мягких тканей, имеет важное значение для поддержания здоровья периимплантата [143].

Доступность для гигиены полости рта. Эффективное поддержание гигиены полости рта является краеугольным камнем профилактики периимплантатных заболеваний. Плохо спроектированные абатменты могут помешать пациенту эффективно очищать поверхность протеза, поддерживаемого имплантатом. На это есть несколько причин. Неправильные контуры абатмента могут затруднить доступ к определенным участкам вокруг имплантата, затрудняя доступ пациента к

этим местам и их очистку. Кроме того, наличие подрезов или участков, до которых трудно добраться стоматологическими инструментами, может задерживать мусор, что еще больше затрудняет правильную очистку. Когда пациентам сложно поддерживать надлежащую гигиену полости рта из-за этих проблем, связанных с дизайном, риск периимплантационного мукозита и периимплантита значительно возрастает. Неадекватная очистка может привести к накоплению микробной биопленки, воспалению и прогрессированию периимплантатного заболевания [121, 196].

Взаимодействие протеза с материалом и его последствия. Биосовместимость является важнейшим фактором при выборе материалов для компонентов протеза. Биосовместимые материалы — это те материалы, которые организм хорошо переносит, они не вызывают побочных и/или воспалительных реакций. При использовании биосовместимых материалов значительно снижается риск осложнений, таких как локальное раздражение тканей, реакции на инородное тело и отторжение имплантата. Глубокое понимание биосовместимости материалов необходимо для предотвращения этих осложнений и улучшения общего состояния периимплантата. Биосовместимые материалы особенно важны в имплантологии, поскольку они вступают в прямой контакт с тканями полости рта на длительный период времени [220].

Коррозионная стойкость. Среда полости рта чрезвычайно требовательна и подвержена изменениям pH, температуры и химических агентов. Материалы, выбранные для компонентов протеза, должны противостоять коррозии и разрушению с течением времени. Коррозия может выделять ионы и частицы в окружающие ткани, что потенциально опасно для возникновения воспаления и побочных реакций. Выбор коррозионно-стойких материалов жизненно важен для обеспечения долгосрочной стабильности и здоровья тканей вокруг имплантата. Использование материалов, способных противостоять воздействиям окружающей среды полости рта, помогает минимизировать риск осложнений, связанных с коррозией [85].

Эстетические аспекты. Эстетика играет не последнюю роль, особенно в передней части рта, где протезы на имплантатах должны плавно сочетаться с естественным зубным рядом. Эстетические материалы способствуют удовлетворению и уверенности пациентов, улучшая общее качество жизни. Однако крайне важно сбалансировать эстетику и свойства материала. Эстетические соображения не должны идти в ущерб биосовместимости и долговечности. Поиск материалов, которые обеспечивают приятную эстетику и совместимость с тканями полости рта, имеет важное значение для удовлетворенности пациентов и долгосрочного здоровья тканей вокруг имплантата. Правильный баланс гарантирует, что реставрация с опорой на имплантат выглядит естественно, сохраняет свою структурную целостность и эффективно поддерживает окружающие ткани [97].

Влияние факторов конструкции протеза на периимплантатную болезнь.

Роль микробной колонизации и образования биопленок в периимплантатных заболеваниях является важнейшим аспектом имплантологической стоматологии. Конструкция протеза играет существенную роль в определении степени, в которой вредные микроорганизмы могут прикрепляться к поверхностям имплантатов и компонентам протеза, и эти взаимодействия имеют решающее значение для понимания и предотвращения периимплантатных заболеваний [113].

Шероховатость поверхности. Шероховатость поверхности протезных материалов и компонентов является решающим фактором, влияющим на микробную колонизацию. Неровные и шероховатые поверхности создают ниши, в которых бактерии могут прикрепляться и образовывать биопленки. Протезные материалы с более гладкой поверхностью уменьшают возможности прикрепления бактерий, что затрудняет развитие биопленок. Проектирование и производство компонентов протеза должно быть направлено на минимизацию шероховатости поверхности, что в конечном итоге препятствует микробной колонизации и снижает риск периимплантатных заболеваний [185].

Профиль появления, создаваемый компонентами протеза, такими как абатменты, существенно влияет на микробную колонизацию. Оптимальный

профиль прорезывания должен способствовать плавному переходу от имплантата к протезной коронке, сводя к минимуму области, где могут накапливаться бактерии. Плохо спроектированные профили выступания могут создавать щели и карманы, которые обеспечивают убежище для бактерий, способствуя образованию биопленок. Биопленки могут вызывать воспаление и периимплантатный мукозит, который, если его не контролировать, может прогрессировать до периимплантита [86].

Механический стресс и его влияние на ткани вокруг имплантата. Механический стресс из-за окклюзионных сил, возникающих во время кусания и жевания, является важным фактором, определяющим развитие периимплантационного заболевания. Конструкция протеза и используемая окклюзионная схема существенно влияют на то, как эти силы распределяются по имплантату и окружающей кости. Понимание последствий механического воздействия на ткани вокруг имплантата имеет важное значение для сохранения долгосрочного здоровья периимплантата [56].

Распределение окклюзионных сил. Распределение окклюзионных сил по имплантату и окружающей кости имеет решающее значение для предотвращения заболеваний вокруг имплантата. Когда протез спроектирован неправильно или окклюзионная схема несбалансирована, существует риск создания локализованных концентраций напряжений. Эти области концентрированных сил могут привести к чрезмерному механическому напряжению на границе раздела «имплантат — кость», что со временем может привести к потере костной массы. Правильный дизайн протеза должен учитывать равномерное распределение окклюзионных сил, чтобы снизить риск механических осложнений [161].

Факторы конструкции протеза существенно влияют на управление и распределение окклюзионных сил в реставрациях с опорой на имплантаты. Эти факторы включают в себя конструкцию коронки, угол наклона имплантата и выбор материалов. В протезах с цементной фиксацией конструкция коронки играет решающую роль, поскольку она должна быть тщательно спроектирована, чтобы гарантировать, что она сможет выдерживать и равномерно распределять

окклюзионные силы. Кроме того, угол наклона имплантата жизненно важен для согласования с естественной окклюзией пациента и предотвращения любых неправильно направленных сил. Выбор материалов также становится решающим, поскольку следует учитывать их прочность и способность выдерживать механические нагрузки.

Для протезов с винтовой фиксацией применяются аналогичные принципы. Конструкция коронки имеет первостепенное значение для эффективного управления окклюзионными силами. В этом случае выбор материалов может включать факторы, связанные с винтом и конструкцией абатмента. Угол наклона имплантата должен соответствовать естественной окклюзии пациента, что снижает риск неправильного направления сил. Всестороннее понимание того, как взаимодействуют эти факторы, необходимо для минимизации риска потери костной массы и разрушения имплантата [126].

Контуры протезов и их влияние на здоровье мягких тканей. Застревание пищи и гигиена полости рта. Плохо контурированные протезные элементы способны образовывать пространства и щели, в которых могут застревать частицы пищи. Пациентам может быть сложно справиться с этим препятствием во время процедур гигиены полости рта, поскольку стандартные зубные щетки и нити не могут должным образом очистить эти участки. Накопление мусора и трудности с поддержанием надлежащей гигиены полости рта способствуют росту бактериальных биопленок, что в конечном итоге способствует развитию периимплантатного мукозита [50].

Профиль выхода, т. е. то, как компонент протеза выходит из мягких тканей, является критическим фактором, влияющим на здоровье мягких тканей. Оптимальный профиль выступления обеспечивает естественные и здоровые контуры мягких тканей, обеспечивая плотное прилегание мягких тканей к имплантату и компонентам протеза. Плохо спроектированные профили выступающих частей могут привести к появлению неприглядных черных треугольников, рецессии мягких тканей и недостаточной сохранности сосочков, что отрицательно влияет на эстетику и гигиену полости рта. Такие

неблагоприятные контуры могут сделать пациента предрасположенным к периимплантатным осложнениям [110].

Толщина мягких тканей. На толщину мягких тканей вокруг места имплантата также влияют контуры протеза. Правильно разработанные контуры помогают поддерживать достаточную толщину мягких тканей, обеспечивая лучшую поддержку сосочка и сводя к минимуму риск рецессии. Недостаточная толщина мягких тканей может сделать место имплантата более уязвимым для бактериальной инфильтрации и периимплантатного мукозита [134].

1.1.2 Диагностика периимплантатных заболеваний

Периимплантит может протекать бессимптомно или клинически проявляться в виде эритемы слизистой оболочки, отека, увеличения глубины зондирования (probing depth, PD), кровотечения при зондировании (bleeding on probing, BOP) с последующим нагноением и нелинейной прогрессирующей потерей костной массы (BL) [127]. На Всемирном семинаре 2017 года по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантата была предложена новая классификация заболеваний пародонта и периимплантата, где при отсутствии предыдущего обследования диагноз периимплантита может быть основан на сочетании кровотечения при зондировании (BOP) и/или кровотечения при имплантации, нагноения, глубины зондирования ≥ 6 мм и потери опорной кости ≥ 3 мм [17, 169].

Биомаркеры и выживаемость зубных имплантатов рассматриваются как вторичные исходы [178]. Диагностика периимплантита, особенно на его ранних стадиях, имеет ключевое значение для предотвращения развивающегося патологического процесса, поскольку одного универсального протокола лечения для всех клинических случаев на сегодня нет [68]. Кроме того, диагностика периимплантита является непростой задачей [180]. Согласно консенсусному отчету, наличие BOP не всегда может предсказать развитие периимплантита, и

одного ВОР недостаточно для постановки диагноза [104]. Кроме того, зондирование имплантата может быть полезным для мониторинга ВЛ, но этого может быть недостаточно для определения степени и характера ВЛ с течением времени без рентгенограмм [171].

Наиболее часто используемое определение периимплантита рассматривает его как «воспалительную реакцию, связанную с потерей поддерживающей костной ткани вокруг имплантата» [23]. Новое определение периимплантита, предложенное S. Renvert et al., основано на сопутствующих периимплантных признаках воспаления и рентгенографических признаках ВЛ после первоначального заживления [170].

Однако рентгенологическая оценка уровня костной ткани в периимплантате не всегда трактуется однозначно и имеет ряд ограничений, в том числе в том, что на периапикальных и панорамных рентгенограммах можно оценить лишь мезиальный и дистальный ВЛ. Для измерения изменения уровня кости можно использовать специальное программное обеспечение, а длину имплантата — для коррекции рентгенографических искажений. Однако существует вероятность того, что не все повреждения можно идентифицировать; и таким образом, рентгенографический метод оказывается недостаточно чувствительным [145].

Более того, даже если все клинические параметры и изменения уровня костной ткани были объединены, их совокупность может быть недостаточной для прогнозирования риска развития периимплантита у пациента и его прогноза в начале воспалительного процесса [210].

При установке имплантата требуется базовое клиническое и рентгенологическое обследование. Эта информация служит ориентиром для оценки физических или патологических изменений в тканях вокруг имплантата с течением времени. Как правило, в здоровой ткани вокруг имплантата нет признаков воспаления, кровотечения при зондировании (ВОР) или увеличения глубины зондирования (PD) по сравнению с исходным или базовым обследованием.

Диагностическое определение здоровья периимплантата основано на таких признаках как, отсутствие воспаления мягких тканей вокруг имплантата

(покраснение, отек или обильное кровотечение при зондировании) и отсутствие избыточной потери костной ткани после заживления раны [170]. Увеличение PD может указывать на потерю прикрепления и поддерживающую потерю костной ткани. Верно установленный диагноз крайне важен для для разработки соответствующего плана терапии, ведущего к успешному лечению периимплантатных заболеваний.

Согласно Всемирному семинару по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантата (2017) [170], периимплантатный мукозит можно диагностировать на основании следующих критериев: (1) наличие периимплантатных признаков воспаления (покраснение, отек, линия или кровотечение в течение 30 секунд после зондирования) в сочетании с (2) отсутствием дополнительной потери костной массы после первоначального заживления. Диагноз периимплантита устанавливается по наличию признаков перимплантного воспаления, уменьшения костной ткани по данным рентгенологического исследования после первичного натяжения раны и изменению глубины зондирования в сторону увеличения по сравнению с исходными величинами после установки протезной конструкции. При отсутствии предыдущих рентгенограмм рентгенологический уровень кости ≥ 3 мм в сочетании с BOP и PD ≥ 6 мм указывает на периимплантит.

1.1.3 Стратегии профилактики периимплантатных заболеваний

Европейская федерация пародонтологов (European Federation of Periodontology, EFP) подчеркивает важность профилактики пародонтита [17, 46], перечисляя серию рекомендаций для стоматологов, которые включают управление основными факторами риска развития пародонтита [169].

Действительно, оценка риска является частью профессиональной профилактической помощи. Эффективный профилактический подход должен быть персонализирован с учетом профиля риска конкретного пациента и учитывать все потенциальные местные и системные факторы риска

периимплантных заболеваний, на которые можно повлиять. Этот персонализированный подход к профилактике также требует особых методик обучения пациентов и мотивации к изменению поведения, когда пациенты берут на себя ответственность за собственное здоровье под руководством и при поддержке специалистов по уходу за полостью рта [22]. Профилактические меры можно принять даже до установки имплантата, чтобы предотвратить воздействие факторов риска и в конечном итоге снизить частоту возникновения новых заболеваний. Такая первичная профилактика является самым ранним методом профилактики, нацеленным на основные факторы риска и состояния, способствующие возникновению заболевания [128]. Примером может служить пропаганда здорового поведения, включая отказ от курения табака или повышенную физическую активность для профилактики неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, или наличие вредных привычек, которые могут увеличить риск периимплантных заболеваний [153].

После установки зубного имплантата необходимо поддерживать здоровье периимплантных тканей в течение длительного времени. Это основа первичной профилактики, которая нацелена на людей со здоровыми периимплантными тканями и включает все мероприятия, способствующие контролю факторов риска для предотвращения проявления заболевания [128], например, индивидуальное обучение и мотивация пациента соблюдать надлежащую гигиену полости рта для эффективного контроля накопления биопленки вокруг зубных имплантатов и их надстроек / реставраций. Лечение периимплантного мукозита является профилактической мерой при возникновении периимплантита, но в данной ситуации оно представляет собой форму вторичной профилактики.

Роль протоколов технического обслуживания в предотвращении периимплантатных заболеваний. Регулярные визиты к врачу являются основой эффективных протоколов ухода за протезами, поддерживаемыми имплантатами. Они служат активным механизмом мониторинга и защиты здоровья периимплантата. Во время плановых посещений стоматологи тщательно оценивают состояние тканей вокруг имплантата, что позволяет им обнаружить

любые незначительные изменения или признаки проблем на ранней стадии. Это включает в себя мониторинг стабильности имплантата и отслеживание любых отклонений от нормальной функции или подвижности. Раннее выявление на этой стадии имеет решающее значение, поскольку позволяет своевременно вмешаться и потенциально предотвратить прогрессирование периимплантатного мукозита в более тяжелый периимплантит. Выявляя проблемы в самом начале, врачи могут реализовать соответствующие стратегии лечения и предоставить необходимые рекомендации для смягчения осложнений, сохраняя долговечность и функциональность протеза, поддерживаемого имплантатами [56].

Профессиональная чистка. Значение профессионального ухода в протоколах технического обслуживания невозможно переоценить. Эти клинические вмешательства, включающие удаление зубного камня и планирование корня, играют важную роль в поддержании чистоты и здоровья поверхностей имплантатов и компонентов протеза. Они служат для удаления микробной биопленки и отложений зубного камня, которые могут накапливаться с течением времени. Обычная практика гигиены полости рта в домашних условиях не позволяет эффективно удалить такие отложения, поэтому профессиональная чистка необходима для поддержания здоровья вокруг имплантата [95]. Гарантируя, что поверхность имплантата и окружающие ткани остаются свободными от вредных бактериальных скоплений, профессиональная чистка в значительной степени способствует предотвращению заболеваний вокруг имплантата. Ее роль выходит за рамки гигиены, поскольку она помогает создать благоприятную среду для здоровья имплантатов и способствует долгосрочному успеху реставрации.

Оценка состояния периимплантата. Регулярная оценка состояния периимплантата представляет собой комплексный диагностический подход, используемый во время протоколов обслуживания. Она включает тщательное клиническое обследование, часто дополняемое рентгенографическими исследованиями. Эти оценки являются неотъемлемой частью выявления изменений в состоянии мягких тканей, любых изменений уровня костей и ранних

признаков воспаления или инфекции. Стоматологи часто используют зонды для измерения глубины карманов вокруг имплантатов, что дает ценную диагностическую информацию. Благодаря этим оценкам стоматологические специалисты могут обнаружить осложнения вокруг имплантата на ранней стадии, еще до того, как проявятся клинические симптомы. Такое раннее выявление имеет решающее значение, поскольку оно позволяет своевременно вмешаться для решения проблем и предотвращения их перерастания в более серьезные и сложные состояния. Регулярно оценивая состояние периимплантата, врачи имеют возможность принимать обоснованные решения и оказывать своевременную помощь, в конечном итоге сохраняя здоровье и функцию протеза, поддерживаемого имплантатом [146].

Модификации компонентов протеза. Модификации компонентов протеза представляют собой упреждающий подход к лечению периимплантатных заболеваний. Эти корректировки включают тщательную оценку контуров и материалов коронок и абатментов с целью оптимизации доступа при гигиене полости рта и снижения риска бактериальной колонизации. Этот процесс часто влечет за собой изменение формы или конструкции компонентов для устранения потенциальных участков, подверженных засорению пищевыми продуктами или накоплению микробных биопленок. Создавая гладкие и хорошо очерченные компоненты протеза, стоматологи стремятся свести к минимуму задержку мусора и облегчить пациенту эффективный уход за собой. Эти модификации способствуют общему поддержанию здоровья периимплантата и предотвращают возникновение или прогрессирование периимплантатного заболевания, создавая благоприятную среду для долгосрочной стабильности реставрации, поддерживаемой имплантатом [176].

Минимизация механического напряжения. Корректировки протеза, направленные на минимизацию механического напряжения, имеют решающее значение для обеспечения биомеханического равновесия между имплантатом и костью. Когда несбалансированные окклюзионные силы идентифицируются как потенциальные факторы, способствующие периимплантатному заболеванию,

корректировка окклюзии становится обязательной. Эти регулировки предназначены для достижения более равномерного распределения сил, снижая риск дальнейшего повреждения тканей. Перенастраивая окклюзионную схему, стоматологи могут создать гармоничный баланс, который снижает чрезмерное давление на имплантат и окружающие ткани. Цель состоит в том, чтобы создать биомеханически благоприятные условия, гарантирующие структурную целостность имплантата и сводящие к минимуму вероятность осложнений, которые могут поставить под угрозу здоровье периимплантата [176].

Комплексный терапевтический подход. Модификации и корректировки протеза наиболее эффективны, когда они интегрированы в комплексный терапевтический подход к периимплантатным заболеваниям. Эта интегрированная концепция признает многофакторную природу здоровья периимплантата и рассматривает это состояние с различных точек зрения. Помимо модификаций протеза, этот подход включает и другие терапевтические меры, в том числе профессиональную чистку, антимикробную терапию и обучение пациентов. Объединив эти вмешательства, специалисты-стоматологи могут разработать целостную стратегию, которая контролирует прогрессирование периимплантационного заболевания и смягчает его пагубное воздействие на здоровье периимплантата. Этот объединяющий подход подчеркивает важность комплексного ухода, акцентируя внимание на необходимости многомерных вмешательств для обеспечения долгосрочного успеха и стабильности протеза, поддерживаемого имплантатами [75].

Стратегии обучения пациентов и долгосрочного поддержания гигиены полости рта. Обучение является основой для предотвращения периимплантатных заболеваний. Специалисты-стоматологи должны предоставлять пациентам важную информацию о правильной практике гигиены полости рта. Это включает в себя информирование пациентов о важности эффективной очистки вокруг протеза, поддерживаемого имплантатами, для чего может потребоваться особая очистка. Пациенты должны понимать, что их активное участие в уходе за полостью рта имеет решающее значение для долгосрочного успеха их

имплантатов. Кроме того, пациенты должны быть проинформированы о факторах риска, связанных с периимплантатным заболеванием, и знать о потенциальных признаках, таких как кровоточивость десен или дискомфорт. Обладая этими знаниями, пациенты получают возможность распознавать ранние предупреждающие признаки и принимать своевременные меры. Кроме того, важно подчеркнуть необходимость регулярных стоматологических осмотров и профессиональной чистки. Такое систематическое наблюдение гарантирует, что состояние периимплантата контролируется и профессионально поддерживается [179]. Сотрудничество пациента и врача имеет неоценимое значение для достижения и поддержания здоровья периимплантата [155].

Индивидуальные стратегии гигиены полости рта. Обучение пациентов идет рука об руку с разработкой индивидуальных долгосрочных стратегий поддержания гигиены полости рта. Эти стратегии должны быть адаптированы к конкретным потребностям и обстоятельствам каждого пациента. Примечательно, что следует учитывать способности, предпочтения и любые существующие условия пациента. Например, пациентам с ограничениями ловкости могут быть полезны специальные средства гигиены полости рта, такие как межзубные щетки, адаптивные устройства для чистки зубной нитью или водные ирригаторы. Эти инструменты помогают облегчить эффективную очистку вокруг протезов, поддерживаемых имплантатами, гарантируя, что пациенты поддерживают надлежащую гигиену полости рта, несмотря на потенциальные проблемы [82].

Планы гигиены полости рта. Индивидуальный план гигиены полости рта имеет важное значение для сохранения здоровья периимплантата. План должен учитывать уникальные потребности пациента и состояние здоровья полости рта. Это может включать в себя график регулярных осмотров и профессиональной чистки с учетом любых необходимых дополнительных мер, таких как полоскание противомикробными препаратами или использование зубной пасты, отпускаемой по рецепту. Пациенты должны активно участвовать в разработке своих планов гигиены полости рта, обеспечивая соответствие стратегий своим способностям и предпочтениям. Хорошо структурированный и адаптированный план усиливает

приверженность пациента здоровью полости рта и поощряет активное участие в поддержании здоровья вокруг имплантата [73].

Потенциальные достижения в дизайне протезов для профилактики периимплантационных заболеваний. Одним из наиболее многообещающих направлений снижения риска периимплантатных заболеваний является разработка современных протезных материалов. Исследования в области материаловедения постоянно расширяют границы биосовместимости и коррозионной стойкости. Благодаря этим достижениям могут быть созданы материалы, которые еще более гармонируют со средой полости рта, сводя к минимуму риск побочных реакций или чувствительности. Улучшенные свойства материала также могут способствовать долговечности реставраций на имплантатах, уменьшая необходимость их замены или ревизии. Интеграция новых материалов может привести к созданию протезов на имплантатах, которые не только будут более прочными, но и лучше переносятся тканями хозяина [120].

Цифровые технологии и точное протезирование. Интеграция цифровых технологий, таких как CAD/CAM (компьютерное проектирование/компьютерное производство), трансформирует сферу проектирования протезов. Эти технологии позволяют создавать точные и индивидуальные компоненты протеза. С помощью передовых методов визуализации и компьютерного моделирования врачи могут проектировать реставрации, которые оптимизируют посадку, функцию и эстетику протезов, поддерживаемых имплантатами. Результатом является более индивидуальный подход к проектированию протезов, повышающий комфорт и удовлетворенность пациентов. Точная посадка протеза может помочь свести к минимуму зазоры и щели, которые в противном случае могли бы способствовать застреванию пищи и колонизации бактерий, снижая риск периимплантационного заболевания [21].

Оценка новых решений в области протезирования. Понимание того, как новые протезные материалы и цифровые технологии влияют на здоровье периимплантатов, имеет решающее значение для развития этой области. Регулярные клинические исследования необходимы для оценки безопасности и

эффективности этих инновационных решений. Углубленные оценки могут помочь выявить любые потенциальные риски или преимущества, связанные с новыми материалами и подходами к проектированию. Эта информация помогает клиницистам решить, какие именно варианты протезирования наиболее подходят их пациентам [30].

Многопрофильная команда специалистов-стоматологов. В имплантологии междисциплинарная команда часто состоит из пародонтологов, ортопедов, хирургов-стоматологов и стоматологов-гигиенистов, каждый из которых обладает своим уникальным опытом. Совместные усилия этих специалистов гарантируют комплексное удовлетворение потребностей пациента. Например, пародонтологи специализируются на здоровье опорных структур, ортопеды сосредотачиваются на аспектах протезирования, а хирурги-стоматологи управляют хирургическими этапами имплантационной терапии. Стоматологи-гигиенисты играют решающую роль в поддержании здоровья полости рта, включая ткани вокруг имплантата. Такое сотрудничество приводит к более эффективному планированию и проведению лечения, при этом каждый специалист вносит свои знания и навыки в достижение оптимальных результатов лечения пациентов [26].

Междисциплинарный подход. Многие системные заболевания, такие как сахарный диабет или иммунодепрессивные расстройства, могут влиять на результат имплантационной терапии. Тесно сотрудничая с клиницистами, занимающимися внутренними болезнями, стоматологи могут координировать уход, устранять потенциальные осложнения и оптимизировать планы лечения. Такой подход гарантирует, что общее состояние здоровья пациента будет учтено, а любые конкретные медицинские соображения будут включены в план лечения имплантатами [106]. Опыт междисциплинарной команды позволяет разработать индивидуальный подход, соответствующий обстоятельствам пациента, в результате чего лечение становится не только клинически эффективным, но и ориентированным на пациента [103].

1.1.4 Лечение периимплантита

Заболевания периимплантата имеют схожие клинические особенности и этиологию с заболеваниями пародонта, и для их лечения приняты аналогичные подходы. Лечение мукозита более предсказуемо, при лечении периимплантита результаты варьируют. Поддерживающая терапия на начальном этапе снижает риск возникновения периимплантита [117, 168]. Поддерживающая терапия вокруг имплантата увеличивает его выживаемость. Стратегия лечения должна учитывать местные и системные факторы [87]. При периимплантатных заболеваниях рекомендуется длительная поддерживающая терапия. Ее основные цели — контроль инфекции, предотвращение прогрессирования заболевания и восстановление утраченной кости. Этот протокол подчеркивает необходимость регулярного наблюдения за пациентом с имплантатом с периодической оценкой бляшек и камней, глубины зондирования и радиологической оценкой потери костной массы. Эти параметры указывают на тяжесть и степень заболевания. Согласно современным протоколам, в зависимости от клинических и рентгенологических данных показаны разные подходы к лечению [139].

Консервативное лечение. Различные нехирургические методы лечения периимплантатных заболеваний включают механическое, химическое вмешательство, применение антибиотиков, лазеров и инструкции по гигиене полости рта [175, 208].

Механические методы. Механическая обработка уменьшает воспаление за счет удаления микробного налета на поверхности имплантата. Механические инструменты для удаления зубного налета включают пластиковые кюретки, ультразвуковые скалеры с металлическим наконечником, металлические кюретки, воздушный абразив и металлические (титановые) щетки [224]. Пьезоэлектрические скалеры и ручные инструменты также эффективны для снижения ВОР. Ультразвуковые скалеры с металлическими наконечниками и металлическими кюретками могут удалять поверхностный материал размером до 0,83 мкм и эффективно удалять бактерии [225]. Однако их следует применять

осторожно, поскольку при неправильном использовании они могут оставить царапины на поверхности имплантатов [232]. Хотя доступны пластиковые кюреты, они не способны полностью удалить мусор или биопленку. Механические методы удаления зубного налета можно сочетать с антибиотиками или хирургическими методами для достижения лучшего результата. В рандомизированном исследовании S. Toma et al. [224] сравнили три механических метода лечения периимплантита (воздушно-абразивное устройство, титановую щетку и пластиковые кюретки). Они обнаружили, что устройство воздушной полировки и титановая щетка были более эффективными, чем другие; однако успех был низким.

G.R. Persson et al. [40, 147] провели одинарное слепое продольное рандомизированное исследование для оценки влияния механической обработки на микробиоту вокруг имплантата при периимплантитных поражениях. Был сделан вывод о том, что механическая обработка сама по себе может оказаться неэффективной для уничтожения бактерий, и это лечение следует сочетать с другими методами лечения (антисептиками и хирургическим лечением).

Антисептики. Антисептики в основном показаны для снижения количества бактерий и могут использоваться в виде местного орошения. Глюконат хлоргексидина (chlorhexidine gluconate, СНХ) обычно используется при пародонтите и периимплантатных заболеваниях. СНХ замедляет бактериальную колонизацию, а его концентрация 0,12% эффективно снижает периимплантит [140]. Следовательно, СНХ полезен в качестве антисептического средства при периимплантите. Кроме того, местное и контролируемое высвобождение с использованием чипов СНХ способствует реостеоинтеграции пародонта; однако клинических исследований мало. Именно поэтому необходимы дальнейшие клинические исследования по его применению для реостеоинтеграции кости при периимплантите. СНХ имеет определенные недостатки, поскольку клинически используемый 2% СНХ навсегда останавливает миграцию клеток и значительно снижает выживаемость фибробластов, миобластов и остеобластов *in vitro* [65].

Антибиотики и противомикробные средства. Антибиотики используются в дополнение к механической терапии, поскольку они действуют против инфекции,

подавляя или убивая инфекционный агент. Были исследованы различные местные и системные применения антибиотиков. При периимплантите наиболее часто используемыми местными антибиотиками являются миноциклин (minocyclinum, MNO), доксициклин, гентамицин и цефазолин [50, 201].

Местное применение доксициклина или MNO после обработки и ирригации антисептическим средством полезно при лечении умеренно глубоких поражений тканей вокруг имплантата. Повторное местное введение MNO в сочетании с хирургическим лечением обеспечивает улучшение клинических параметров и рентгенологического заполнения кости, а также более высокий уровень успеха лечения в краткосрочном периоде заживления. Кроме того, различные полимерные пленки с антибиотиками, такими как гидрохлорид тетрациклина, полимолочная кислота, поли(ε-капролактон) и растворы, содержащие полимер/тетрациклин, уменьшают развитие периимплантита и связанных с ним патогенов [109]. Местные антибиотики, такие как MNO, доксициклин, или СНХ эффективно сочетаются с механическим лечением периимплантита, особенно при поражениях от начальной до умеренной степени тяжести. MNO и доксициклин показали лучшие результаты по сравнению с СНХ. Более того, комбинация системных антибиотиков (таких как цефтриаксон или гентамицин) и местных антибиотиков (тобрамицин или гентамицин) демонстрирует лучшие результаты лечения [209].

О. Carcuac et al. [19] исследовали дополнительное использование системных антибиотиков и местное применение СНХ для обеззараживания поверхности имплантата при периимплантите. Они обнаружили, что лечение было успешным у 45% всех имплантатов, но этот показатель был выше у имплантатов с неизменной поверхностью (79%) по сравнению с имплантатами с модифицированной поверхностью (34%). Местное применение СНХ не оказало общего влияния на результаты лечения. Хотя дополнительные системные антибиотики не влияли на успех лечения имплантатов с неизменной поверхностью, положительный эффект на успех лечения наблюдался у имплантатов с модифицированной поверхностью. Существует вероятность успеха

лечения с использованием дополнительных системных антибиотиков у пациентов с имплантатами с измененной поверхностью; однако он был низким. Следовательно, после тщательной оценки рекомендуется использовать антибиотики для лечения периимплантита.

Антимикробная фотодинамическая терапия стала многообещающей альтернативой, способствующей элиминации бактерий и ремоделированию кости гребня при периимплантите [33]. Точно так же биоактивное стекло (bioactive glass, BAG), особенно Bioglass 45S5 и S53P4, является эффективным антимикробным агентом, а его свойства делают BAG, возможно, идеальным заменителем кости для лечения периимплантатных инфекций [42].

Обеззараживание поверхности. Нехирургическая механическая терапия имеет предсказуемый результат в случаях периимплантационного мукозита. Однако ситуация усложняется, когда поверхности имплантатов обнажены в случаях периимплантита. Механическая обработка сама по себе не позволяет полностью удалить бляшку, поскольку инструменты не могут получить доступ между резьбами имплантата [142].

Химические методы. Химические методы включают местную доставку антибактериальных средств. Ниже описаны наиболее часто используемые химические вещества для лечения периимплантатных заболеваний.

Лимонная кислота (citric acid, CA). Хотя CA используется для очистки имплантатов, она также является химиотерапевтическим агентом с наибольшим потенциалом для удаления биопленки с загрязненных поверхностей [225].

Этилдиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). ЭДТА в стоматологии используется в первую очередь в качестве хелатирующего агента для устранения смазанного слоя с целью регенерации пародонта и периимплантита.

Водорода пероксид. Водорода пероксид эффективен для уменьшения количества бактерий и грибов [215]. Натирание имплантатов 3% водородом пероксида в течение 1 минуты значительно снижает уровень липопротеидов *E. coli*. на поверхности имплантата из титанового сплава, обработанного пескоструйной обработкой, и полосок с НА-покрытием по сравнению с

необработанными образцами [225]. Аналогичным образом другое исследование показало, что 10% перекись водорода инактивирует биопленку человека и удаляет 99,9% бактерий с поверхности имплантата [214].

Солевой раствор. Очистка поверхности имплантата с помощью кюрет и физиологического раствора дает клинически стабильные результаты при периимплантите [154].

Лечение лазером. Стимулированное излучение показало положительный терапевтический результат при лечении периимплантата и может применяться в дополнение к стандартной механической терапии [26]. Достоинства данного вида лечебного воздействия заключаются в комфорте для пациента, уменьшении болевых ощущений и достижении лучших исходов при определенных показаниях [34, 133]. Для лечения периимплантата применяются лазер на иттрий-алюминиевом гранате (Er:YAG), легированный эрбием, диодный лазер и лазер на углекислом газе (CO₂) [29, 55]. Лазерная терапия в сочетании с нехирургической или хирургической терапией периимплантата обеспечила минимальную пользу в снижении глубины зондирования, повышении уровня клинического прикрепления, уменьшении рецессии и уменьшении индекса бляшек [99]. Лазеры, когда они используются в качестве дополнения к консервативной терапии, могут привести к большему снижению кровоточивости при зондировании в краткосрочной перспективе.

Повышенный уровень аденозинтрифосфата стимулирует макрофаги, фибробласты, тучные клетки, эндотелиальные клетки, брадикинин, нервные клетки и факторы роста, которые увеличивают синтез коллагена, что приводит к регенерации тканей [14, 140, 142]. В клиническом исследовании L. Chambrone, L.F. Palma [51] оценили эффективный режим лечения периимплантитных поражений с глубокими (≥ 6 мм) дефектами с использованием Er:YAG-лазера для обеззараживания поверхности имплантата, удаления дефектов гранулематозных тканей и трансплантационной терапии костных тканей. Аналогичным образом T. Yoshino et al. [231] обнаружили, что терапия антибиотиками значительно снижает количество бактерий в местах периимплантата, а лазерная терапия,

наряду с увеличением кости, усиливает регенерацию кости в периимплантатных костных дефектах.

Применение низкоинтенсивного диодного лазера ускорило процесс восстановления мягких тканей. J.V. Pai et al. [20] обнаружили, что клинические преимущества лазера подтверждаются другими методами лечения периимплантита в их серии случаев.

Кроме того, систематический обзор показал, что использование лазера привело к такому же снижению кровоточивости при зондировании по сравнению с традиционной механической обработкой в краткосрочной перспективе [57]. Напротив, G.A. Kotsakis et al. [32] рекомендовали использовать лазерную терапию при периимплантите на I этапе терапии. Известно, что комбинация нехирургических методов, включающая выскабливание грануляционной ткани, лазерную детоксикацию, промывание раствором хлоргексидина и введение мази MNO, способствовала формированию костной ткани [76]. Следовательно, комбинированное лечение имеет важное значение для эффективного результата. Аналогично CO₂ лазеры могут использоваться для лечения периимплантита [29].

Хирургическое лечение. В соответствии с консенсусным отчетом 2019 года [85], основанным на четырех обзорах [87], хирургическое лечение периимплантита показано в тех случаях, когда консервативный вариант лечения оказался неэффективным и сопровождается рецидивом кровотечения и нагноения [207].

Воздушно-абразивный метод использует абразивный материал, который приводится в движение сжатым воздухом для удаления биопленки [22]. Обработка абразивным порошком эффективно очищает загрязненные поверхности имплантатов [146, 192, 195]. Значительная реостеоинтеграция (39–46%) была достигнута с улучшением клинических показателей с использованием абразивной обработки как метода очистки поверхности имплантата при периимплантите, в сочетании с хирургическим лечением [22]. На результаты лечения влияют тип используемого порошка, время нанесения, а также тип нанесения порошка — хирургическим или нехирургическим путем [195].

Воздушно-абразивная обработка облегчает механическое удаление бактериальных биопленок, но может повредить поверхность имплантата на микроскопическом уровне. V.H. Matsubara et al. [146] исследовали очищающий потенциал различных абразивных порошков и их влияние на поверхности титановых имплантатов.

Резективная хирургия направлена на уменьшение глубины кармана, что достигается посредством костной пластики и/или остеэктомии, одновременно корректируется костный дефект и обеспечивается оптимальная адаптация лоскута [167].

Имплактопластика. Имплактопластика, также известная как модификация приспособлений, представляет собой процесс удаления инфицированной, обнаженной поверхности имплантата. Целью импактопластики является обеззараживание инфицированной поверхности имплантата и получение гладкой поверхности, что уменьшает прилипание бляшки [25]. Было обнаружено, что боры наиболее эффективны для создания наиболее гладкой поверхности имплантата [206]. Исследование показало, что импактопластика значительно снижает прочность на изгиб узких имплантатов, но не влияет на широкие имплантаты [116].

Регенеративная хирургия. Регенеративный подход направлен на регенерацию кости вокруг участков периимплантита. Используемые материалы представляют собой костные трансплантаты с мембранами или без них, или только мембраны. Можно рассмотреть биологические агенты, такие как факторы роста или костные морфогенные белки [89].

Различные типы трансплантационных материалов с коллагеновой мембраной или без нее часто используются для регенерации и увеличения кости. Использование мембран и погружное заживление не улучшило клинические параметры [68]. Y. Sasada et al. [183] оценили регенеративное лечение с использованием аутологичного и ксеногенного костного трансплантата с факторами роста и обнаружили снижение PD на 4 мм в течение 1 года наблюдения [212].

Исследование показало, что рекомбинантный фактор роста тромбоцитов человека привел к более высокому проценту (40%) костного заполнения из-за его остеокондуктивных свойств, что впоследствии увеличило уровень клинического прикрепления по сравнению с β -трикальцийфосфатом [67]. Костный трансплантат с мембраной может облегчить сохранение пространства, способствуя регенерации кости.

В некоторых случаях периимплантита хирургическое лечение может быть не лучшим вариантом. Когда при периимплантите происходит значительная потеря костной ткани (половина длины имплантата), успех операции маловероятен [17]. Имплантаты, установленные в неправильном положении, могут ограничить результаты лечения. Кроме того, подвижность имплантата указывает на выраженную потерю костной массы (>60%) или отсутствие остеоинтеграции имплантата. В этих случаях рекомендуется удаление имплантата [60]. Если удаление имплантата необходимо, то вторую имплантацию следует провести с использованием имплантата большего диаметра [178].

1.2 Диагностические биомаркеры

Очень важна ранняя диагностика воспаления, патологической подвижности и выявление ранних биомаркеров периимплантационного заболевания. Диагноз может быть уточнен путем выявления иммунологических молекул, таких как хемокины, цитокины, костные маркеры и ферменты, участвующие в обмене тканей вокруг имплантата [48]. Такие биомаркеры, как провоспалительные цитокины (т. е. TNF- α , интерлейкины IL-1 β , IL-6 и IL-17), классически связаны с запуском воспалительного каскада. Маркеры костной ткани, такие как остеопротегерин (OPG) и лиганд растворимого рецептора ядерного фактора карра-В (sRANKL), цитокины, связанные с остеокластогенностью, и хемокины (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), MMP-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1)) являются другими важными

молекулами, которые рассматриваются как маркеры иммуновоспалительного профиля периимплантационных заболеваний [43].

Вместе с тем есть еще целый ряд перспективных молекул, позволяющих более детально оценить успешность дентальной имплантации.

1.2.1 α -Тубулин

Тубулин играет ключевую роль в остеогенезе и ремоделировании костной ткани [92]. Микротрубочки, формирующиеся из тубулина, участвуют в организации цитоскелета остеобластов и остеокластов, что является необходимым условием для их нормальной функциональной активности. Более того, дисрегуляция динамики микротрубочек может привести к нарушению процессов минерализации и резорбции костной ткани.

Выявлена прямая корреляция между экспрессией цитоскелетных белков, включая тубулин [54], и успешным процессом остеоинтеграции зубных имплантатов. Повышенная экспрессия тубулина в клетках периимплантатного пространства ассоциировалась с улучшенной интеграцией имплантата в костную ткань, что указывает на перспективность использования тубулина в качестве прогностического маркера эффективности имплантации.

Установлено, что стабильность микротрубочек необходима для активации сигнальных каскадов, ведущих к дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты. Дестабилизация микротрубочек может снизить эффективность остеогенной дифференцировки, что негативно влияет на результаты дентальной имплантации [196].

Уровень экспрессии α -тубулина в тканях, окружающих имплантат, может служить предиктором успешности имплантации. У пациентов с высокой экспрессией α -тубулина наблюдались более благоприятные исходы приживления имплантатов и меньшее количество послеоперационных осложнений [234].

Стимуляция синтеза α -тубулина ростовыми факторами, такими как BMP-2 (bone morphogenetic protein 2), способствует ускорению процесса остеоинтеграции и улучшению результатов имплантации. Эти данные подтверждают значимость α -тубулина в регенеративных процессах костной ткани и его потенциальное применение для повышения эффективности дентальной имплантации [92].

Таким образом, представленные данные указывают на то, что α -тубулин может быть использован в качестве предиктивного маркера успешности дентальной имплантации благодаря его важной роли в остеогенезе, ремоделировании кости и остеоинтеграции. Тем не менее для окончательного подтверждения его прогностической значимости требуются дополнительные исследования, включающие проведение клинических испытаний и анализ данных большего количества пациентов.

1.2.2 β -Тубулин

β -Тубулин, как компонент микротрубочек, играет важную роль в клеточной функции и может оказать влияние на процессы, связанные с дентальной имплантацией. β -Тубулин может служить предиктором успешности имплантации благодаря своей роли в клеточной адгезии, миграции и дифференциации.

Исследования показывают, что высокий уровень экспрессии β -тубулина ассоциируется с успешной остеоинтеграцией [49, 94]. Это связано с тем, что β -тубулин участвует в формировании микротрубочек, которые играют ключевую роль в процессах клеточной миграции и деления, особенно у остеобластов — клеток, ответственных за формирование новой костной ткани. Чем выше активность этих процессов, тем больше вероятность того, что кость будет успешно интегрироваться с поверхностью имплантата. Низкий уровень β -тубулина, напротив, может указывать на замедление или нарушение процессов остеогенеза, что увеличивает риск неудачной имплантации. Недостаточное количество микротрубочек может привести к нарушению нормальной функции

остеобластов, что негативно скажется на образовании новой костной ткани и ее интеграции с имплантатом. Низкие уровни β -тубулина могут свидетельствовать о повышенном риске неудачи имплантации [112].

β -Тубулин участвует в формировании цитоскелета, что критически важно для клеточной адгезии к поверхности имплантата. Модификация поверхности имплантатов может повысить экспрессию β -тубулина, что в свою очередь увеличивает клеточную адгезию и, как следствие, способствует интеграции имплантата [198].

β -Тубулин также влияет на остеогенез. Регуляция уровня β -тубулина может способствовать дифференциации остеобластов из предшественников, что критично для успешной остеоинтеграции имплантатов [49].

β -Тубулин принимает участие в различных сигнальных путях, таких как Wnt/ β -катенин, которые могут влиять на остеоангиогенез в области имплантации. Взаимодействия между β -тубулином и сигнальными молекулами могут играть важную роль в улучшении имплантационной интеграции [92].

Таким образом, β -тубулин — потенциально важный предиктор успешности дентальной имплантации, влияющий на клеточные процессы, связанные с заживлением и остеоинтеграцией.

1.2.3 Циклооксигеназы

Циклооксигеназы (ЦОГ — cyclooxygenase, COX) катализируют превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны при болевых и воспалительных состояниях. Эти ферменты также связаны с рядом других состояний и болезней, и, следовательно, в стоматологии крайне важно идентифицировать процессы, повышающие уровни этих медиаторов. Повышение уровня ЦОГ связано с воспалительными и злокачественными заболеваниями тканей полости рта, такими как периодонтит, пульпит и рак полости рта [38, 83]. Кроме того, стоматологические материалы провоцируют нежелательное

увеличение экспрессии ЦОГ, что может быть важным фактором, непосредственно влияющим на здоровье пульпы [81].

Циклооксигеназа-1 (COX-1), циклооксигеназа-2 (COX-2) и циклооксигеназа-3 (COX-3) представляют собой три изоформы этого фермента, каждая из которых кодируется разными генами [7, 107].

До недавнего времени о функции третьей изоформы было мало что известно [203]. COX-1 конститутивно экспрессируется во многих тканях и необходима для нормального функционирования клеток, тогда как COX-2 представляет собой индуцируемый фермент [64]. Обе изоформы необходимы в различных физиологических и патофизиологических процессах, таких как воспаление и рак. Кроме того, эти белки ответственны за выработку простагландина E₂ (PGE₂), медиатора воспаления, участвующего в широком спектре эффектов, таких как расширение сосудов, усиление боли и ноцицептивные реакции [200].

COX-1 играет ключевую роль в процессе воспаления и регенерации тканей, что делает ее важным фактором в контексте дентальной имплантации. Пациенты с высоким уровнем экспрессии COX-1 имеют значительно меньшую вероятность успешного приживания имплантатов по сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии этого фермента [122]. Повышенная активность COX-1 ассоциирована с увеличением времени заживления и снижением качества регенерации костной ткани [79]. Снижение активности COX-1 с помощью нестероидных противовоспалительных средств может способствовать улучшению результатов лечения [111].

Таким образом, есть данные о перспективности рассмотрения COX-1 как потенциального предиктора успешности дентальной имплантации.

Повышение уровня экспрессии COX-2 связано со многими состояниями, такими как пародонтит, пульпит, зубная боль и рак полости рта. Кроме того, стоматологические материалы провоцируют нежелательное увеличение экспрессии COX, что может стать фактором, непосредственно влияющим на здоровье пульпы [81].

Сверхэкспрессия СОХ-2 в тканях пародонта ассоциирована с хроническим пародонтитом, индексом кровоточивости, воспалительным инфильтратом, потерей соединительной ткани в собственной пластинке, снижением клинического прикрепления, уменьшением рентгенологической массы альвеолярной кости и воспалением [150, 233]. СОХ-опосредованная резорбция кости является одним из многочисленных факторов, задействованных в ортодонтическом перемещении зубов, оценка его уровня может быть использована для прогнозирования лечения и его использования для усиления или торможения движения зубов с целью уменьшения резорбции костей и корней [81].

Экспрессия СОХ-2 связана с тяжестью пародонтита, и фармакологическое подавление этого фермента может оказывать благотворное влияние на прогрессирование пародонтита [218]. Имеются сообщения о том, как у пациентов, принимавших ингибиторы СОХ для лечения заболеваний пародонта, наблюдалось клиническое улучшение со снижением показателей десневого индекса, зондированием глубины карманов, уменьшением потери прикрепления, индекса зубного налета, объема десневой жидкости, кровотечения при зондировании, покраснения и потери костной массы [39, 81].

Поскольку продукты медиаторов воспаления, синтезируемые циклооксигеназой, ответственны за прогрессирование пародонтита, этот фермент потенциально можно использовать в качестве биомаркера прогрессирования заболеваний пародонта, увеличение ЦОГ также может являться прогностическим маркером успеха имплантации [9]. Изменения продукции СОХ-2 при воспалении пульпы можно использовать для прогнозирования заболевания и результатов эндодонтического лечения.

СОХ-3 может влиять на воспалительные процессы и болевую реакцию пациента, что в свою очередь может повлиять на исход имплантации. СОХ-3 участвует в синтезе простагландинов, которые регулируют воспаление. Генетическая предрасположенность к изменению уровня СОХ или его ингибция

могут оказывать влияние на процессы заживления и интеграции имплантов [100, 211].

СОХ-3 также может влиять на восприятие боли после имплантации. Обнаружена положительная корреляция между уровнями СОХ-3 и восприятием боли после лечебного вмешательства. Ингибирование СОХ-3 может привести к снижению послеоперационного болевого синдрома, что, возможно, улучшает качество жизни пациента в послеоперационном периоде [44, 211].

Пациенты с высокими уровнями СОХ-3 имеют больший риск развития воспалительных реакций и инфекционных осложнений после дентальной имплантации [111].

Генотипы, связанные с высокой экспрессией СОХ-3, были ассоциированы с более низкой вероятностью успешной интеграции имплантатов [196]. Оценка полиморфизмов СОХ-3 может помочь в прогнозировании вероятности успешных результатов имплантации и выборе оптимального протокола лечения.

Пациенты с высокими уровнями СОХ-3 имеют большую вероятность раннего отторжения имплантата, что связано с повышенной воспалительной реакцией и недостаточной интеграцией имплантата в костную ткань. Ранняя оценка уровней СОХ-3 может быть полезной для принятия решений относительно методов профилактики и коррекции лечения, чтобы минимизировать риски неудач [38].

Таким образом, СОХ-3 может быть потенциальным предиктором успешности дентальной имплантации, влияющим как на воспалительные механизмы, так и на болевой контроль.

Оценка СОХ-2 и СОХ-3 в предоперационном периоде позволяет выделить группу высокого риска в отношении воспалительных процессов через 3 и 6 месяцев [7, 9].

1.2.4 Фактор роста эндотелия сосудов

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой гепаринсвязывающий белок, обладающий ангиогенной активностью, оказывающий митогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышающий проницаемость сосудов, способствующий миграции клеток. Благодаря этим эффектам он активно участвует в регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов.

У человека семейство VEGF состоит из нескольких представителей: VEGF-A (который имеет различные изоформы), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (вирусный VEGF), VEGF-F (VEGF змеиного яда), фактор роста плаценты (PlGF), а недавно к этому семейству был добавлен фактор роста эндотелия сосудов, полученный из эндокринных желез (EG-VEGF). VEGF связывается с клеточными рецепторами тирозинкиназы (receptors for VEGF, VEGFRs): VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. В то время как VEGFR-1 и VEGFR-2 экспрессируются преимущественно на эндотелиальных клетках сосудов, VEGFR-3 экспрессируется особенно на лимфатических эндотелиальных клетках. VEGFR-2 обладает сильнейшей проангиогенной активностью и более высокой активностью тирозинкиназы, чем VEGFR-1. Эндотелиальные клетки также экспрессируют корцепторы, такие как нейропилин-1 (NP-1) и нейропилин-2 (NP-2), которые модулируют активность рецепторов тирозинкиназы. Как VEGF, так и VEGFRs экспрессируются не только на эндотелиальных клетках, но и на неэндотелиальных клетках [226].

В течение длительного времени VEGF рассматривался в основном как мощный митогенный фактор для сосудистых эндотелиальных клеток, участвующий в модуляции физиологического ангиогенеза, сосудистой проницаемости, а также в возникновении тканевого воспаления. Относительно недавно была установлена роль VEGF в регуляции развития костей, роста скелета и восстановления после переломов, а также стимулирующим пролиферацию и дифференцировку остеобластов костного происхождения [11, 67]. VEGF высоко

экспрессируется в клетках-предшественниках остеобластов, и теперь известно, что он стимулирует образование кости [62, 229].

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) является ключевой молекулой, связанной с ангиогенезом, и играет важную роль в процессе заживления тканей после дентальной имплантации. VEGF способствует образованию новых кровеносных сосудов в области имплантации, что улучшает перенос кислорода и питательных веществ к костной ткани [227]. Высокие уровни VEGF могут помогать в управлении воспалительными процессами. VEGF может способствовать восстановлению сосудистой проницаемости и снижать риск инфекционных осложнений, что, в свою очередь, способствует лучшему заживлению тканей вокруг имплантатов [93, 228].

В случае имплантации исследование уровней VEGF в периимплантационных жидкостях может служить индикатором успешности процедуры. По данным постклинического метаанализа [158], существует связь между уровнем VEGF и клиническими исходами, такими как интеграция имплантата и отсутствие осложнений.

С помощью малоинвазивной методики показана возможность использования VEGF и VEGFR в прогнозировании развития осложнений при дентальной имплантации в предоперационный период [11].

Было показано, что уровень экспрессии VEGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 снижается у лиц пожилого возраста, что выражается в нарушении васкуляризации и иннервации тканей, участвующих в процессах восстановления после имплантации, а это в свою очередь приводит к снижению количества успешных имплантаций у людей пожилого возраста [10, 217].

VEGF способствует ангиогенезу и стимулирует образование новых кровеносных сосудов вокруг имплантата, что улучшает кровоснабжение и ускоряет процесс заживления. Экспрессия VEGF была коррелирована с улучшением клинической эффективности имплантатов, подтверждая его важную роль в успешности дентальной имплантации [223].

Нанозоли с VEGF и bFGF ускоряли процесс ангиогенеза и улучшали васкуляризацию раневой области, что приводило к более быстрому и эффективному заживлению ран [84].

Эти результаты показывают, что VEGF и другие факторы роста играют ключевую роль в процессе заживления и регенерации тканей.

1.2.5 Рецептор к фактору роста эндотелия сосудов

VEGFR — это рецептор, который связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и играет ключевую роль в ангиогенезе (формирование новых кровеносных сосудов). Ангиогенез важен для обеспечения адекватного кровоснабжения зоны имплантации, что способствует успешной интеграции имплантата в костную ткань. VEGFR является важным фактором, который регулирует ангиогенез и может являться предиктором успешности дентальной имплантации. Уровень выраженности VEGFR и его взаимодействие с VEGF могут оказывать значительное влияние на процесс остеоинтеграции.

VEGFR играет ключевую роль в образовании новых кровеносных сосудов, что, в свою очередь, критично для заживления тканей после имплантации.

Как показано в некоторых работах, повышенный уровень VEGFR может быть связан с улучшением сосудистости вокруг имплантов, что способствует лучшему заживлению [197]. Выявлена прямая зависимость между уровнем экспрессии VEGFR и скоростью образования новых кровеносных сосудов в зоне имплантации [199]. VEGFR влияет на остеобластическую активность и ремоделирование кости. Высокий уровень VEGFR в области имплантации улучшает остеогенные реакции и способствует более успешной интеграции имплантов с окружающей костной тканью [114]. Более высокая экспрессия VEGFR ассоциируется с лучшей регенерацией костной ткани, что ведет к уменьшению риска отторжения имплантата [228].

Ряд клинических исследований также подтвердили, что у пациентов с высоким уровнем VEGFR больше шансов на успех при дентальной имплантации [102]. В ретроспективном анализе было установлено, что высокий уровень экспрессии VEGFR является маркером успешной остеоинтеграции [160]. Пациенты с высоким уровнем экспрессии VEGFR демонстрировали лучшие клинические исходы после установки имплантатов, что указывает на возможность использования VEGFR как прогностического биомаркера для определения вероятности успешной остеоинтеграции.

В систематическом обзоре и метаанализе показано, что уровень экспрессии VEGFR тесно связан с клиническими результатами после установки имплантатов [189]. Высокий уровень экспрессии VEGFR коррелирует с лучшими клиническими исходами, такими как уменьшение воспаления и повышение прочности соединения имплантата с костной тканью.

Таким образом, VEGFR может служить биомаркером для предсказания успеха дентальной имплантации, оказывая влияние на ангиогенез и остеоинтеграцию.

1.2.6 Мелатонин и рецепторы к нему

Мелатонин (melatonin, MT) и его метаболиты обладают антирадикальными эффектами [138, 149] и стимуляторами антиокислительных ферментов. Благодаря его антиокислительным эффектам происходит снижение выраженности последствий негативных эффектов окислительного стресса и протективные эффекты клеток во время типовых патологических процессов [148, 184].

Исследования показывают, что различные вещества оказывают влияние на процесс остеогенеза при имплантации, включая тромбоцитарный фактор роста [96], морфогенетические белки [62] и мелатонин [18]. Особое внимание уделяется роли мелатонина (MT), который способствует дифференцировке остеобластов и стимулирует формирование всех костных структур [90, 151, 219].

В исследовании J.L. Calvo-Guirado et al. (2010) показано, что через один месяц после протезирования мелатонин в сочетании с коллагенами оказывал стимулирующее действие на формирование костных структур и понижал активность костной деструкции альвеолярного гребня по сравнению с костными структурами без введения мелатонина [18]. В хронических опытах с участием лабораторных животных установлено, что при внекишечном пути введения мелатонина в раннем восстановительном периоде после установки имплантата наблюдается повышение активности процессов формирования остеокластов. Мелатонин и фактора роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) оказывает влияние на рост костной ткани в области имплантата у животных из опыта [80]. Мелатонин может оказывать положительное воздействие при лечении некоторых патологий полости рта благодаря своим многочисленным эффектам [16, 164].

Пульпа зуба человека экспрессирует мелатонин и его рецепторы — MT1 и MT2 — в слоях одонтобластов и слоях соединительной ткани пульпы. Мелатонин проявляет антагонистическую активность в отношении индукции COX-2 и IL-1 β в фибробластах пульпы, что указывает на его терапевтический потенциал при воспалении пульпы и роль мелатонина пульпы в иммуномодуляции через функциональные рецепторы мелатонина, экспрессируемые в пульпе зуба [125].

Показана возможность использования мелатонина и его рецептора 1-го типа в прогнозировании развития осложнений при дентальной имплантации в предоперационном периоде [8].

1.2.7 Ядерный белок нервных клеток

Ядерный белок нервных клеток (neuronal nuclei, NeuN) — это белок, который используется в нейробиологии для определения нейронов центральной нервной системы, однако его роль в дентальной имплантации также привлекает

внимание. Хотя NeuN в основном ассоциируется с нервной тканью, исследуется его потенциальное влияние на заживление и остеоинтеграцию вокруг имплантов.

NeuN может влиять на регенерацию тканей, так как его экспрессия ассоциируется с нейронами, которые могут участвовать в процессах восстановления после имплантации. Нейрогенные факторы, которые могут быть связаны с NeuN, способствуют улучшению заживления, что, в свою очередь, положительно влияет на успешность дентальных имплантатов [5, 70]. Уровень NeuN вокруг имплантата может быть признаком активной нейрогенезы, что положительно сказывается на биосовместимости и заживлении. Предварительные результаты показывают связь между уровнем NeuN и качеством заживления костной ткани [71]. Высокий уровень экспрессии NeuN коррелирует с успешным восстановлением чувствительности в десне после дентальной имплантации [59, 156]. Систематический обзор и метаанализ подтвердили, что NeuN может служить предиктором успешности имплантации [3]. Экспрессия NeuN коррелировала с восстановлением чувствительности и успешной интеграцией имплантата.

Таким образом, NeuN может быть потенциальным предиктором успешности дентальной имплантации, действуя через механизмы, связанные с нервной регенерацией и восстановлением окружающих тканей.

1.2.8 Оксид азота

Оксид азота (NO) является сосудорасширяющей и противовоспалительной сигнальной молекулой, которая играет разнообразные роли в поддержании сосудистого гомеостаза. Оксид азота, вырабатываемый эндотелиальными клетками, является критическим регулятором этого баланса, так что эндотелиальная дисфункция определяется как сниженная способность к выработке оксида азота и пониженная чувствительность к оксиду азота [159]. В конечном итоге это приводит к дисбалансу сосудистого гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция занимает центральное место во многих

патофизиологических процессах. В пульпе и пародонте лабораторных животных, которые подверглись иммобилизации на фоне введения блокатора фермента NO-синтазы, наблюдаются очаги повреждения в слое одонтобластов и эндотелии сосудов с гибелью части их клеток. Гемодинамические расстройства сопровождаются распространенными гемостазами, различных размеров кровоизлияниями, отеком, лейкодиapedезом и макрофагальной реакцией [4].

NO синтезируется из L-аргинина под действием семейства ферментов синтазы оксида азота (NOS). У млекопитающих существуют три изоформы фермента: контролируемые кальцием-кальмодулином изоферменты eNOS (эндотелиальные NOS) и nNOS (нейрональные NOS) и индуцируемая изоформа (iNOS), которая является независимым от кальция и кальмодулина ферментом в физиологических концентрациях. Контроль продукции NO iNOS в значительной степени зависит от уровня экспрессии и доступности субстрата и приводит к более высоким уровням NO по сравнению с eNOS и nNOS. NO, полученный из iNOS, связан с патогенезом и прогрессированием ряда заболеваний, включая заболевания печени, инсулинорезистентность, ожирение и заболевания сердечно-сосудистой системы. Накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что NO, полученный из iNOS, играет центральную роль в регуляции нескольких биохимических путей и энергетического обмена, включая метаболизм глюкозы и липидов при воспалительных состояниях [31].

NO может рассматриваться как предиктор успешности дентальной имплантации благодаря своей способности влиять на воспалительные процессы и остеоинтеграцию. NO играет важную роль в модуляции воспалительных ответов, что критично для успешного заживления после имплантации. NO также стимулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов способствуя остеогенезу, а значит, влияет на процесс интеграции имплантата с костью.

Пациенты с высоким уровнем NO в ротовой жидкости имеют более высокую вероятность успешного приживления имплантатов [221].

Предполагается, что NO способствует улучшению микроциркуляции крови вокруг имплантата, а это ведет к лучшему питанию и восстановлению костной ткани.

Показано, что низкий уровень NO ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , что указывает на повышенный риск развития периимплантита [4]. Пациенты с низким уровнем NO имели более высокие шансы на развитие периимплантита и отторжения имплантата [221].

1.2.9 Нейронспецифическая енолаза

Нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE) — это фермент, который присутствует преимущественно в нервных клетках и нейроэндокринных тканях. Он участвует в гликолитическом пути метаболизма глюкозы и играет важную роль в энергетических процессах нервной системы. NSE может высвобождаться в кровь при повреждении нервных клеток, поэтому его концентрация в сыворотке крови часто используется как маркер повреждения мозга, особенно при инсультах и опухолевых заболеваниях. Уровень NSE может коррелировать с состоянием тканей и процессами заживления после установки дентальных имплантатов. NSE является маркером нейронной активности и может указывать на воздействие на стоматологические и околозубные ткани. Уровни NSE могут использоваться для определения состояния здоровья пациента, что, в свою очередь, влияет на результативность имплантации [166].

Пациенты с высоким уровнем NSE перед операцией имели более высокую вероятность успешного приживления имплантатов. Высокий уровень NSE отражает хорошую регенеративную способность организма, что способствует быстрому заживлению раны и интеграции имплантата с костной тканью [228]. Обнаружено, что пациенты с низким уровнем NSE имели более высокий риск развития этого заболевания. Вышесказанное свидетельствует о том, что NSE

может служить не только предиктором успешности имплантации, но и индикатором возможного развития осложнений [59].

1.2.10 Молекула клеточной адгезии сосудов-1

Молекула клеточной адгезии сосудов-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), также обозначаемая как CD106, является адгезионным белком, который играет важную роль в процессах воспаления и ангиогенеза. VCAM-1 может иметь значение для прогнозирования успешности дентальной имплантации, поскольку воспалительные процессы и состояние сосудистой сети вокруг имплантата влияют на процесс остеоинтеграции и долгосрочную стабильность имплантатов.

Исследования последних лет доказывают роль VCAM-1 в прогнозировании успешности дентальной имплантации. Результаты изучения роли VCAM-1 в процессе дифференцировки стволовых клеток периодонтальной связки в остеобласты показали, что экспрессия VCAM-1 коррелирует с активностью остеогенной дифференцировки, что указывает на потенциальную связь между уровнем этого белка и успешной остеоинтеграцией при установке зубных имплантатов [227].

Авторы другого исследования, направленного на изучение уровней экспрессии VCAM-1 и ICAM-1 в тканях вокруг имплантатов в течение раннего периода заживления после установки зубного имплантата, обнаружили, что уровни этих белков были повышены в периимплантатной ткани, что свидетельствует о возможной связи между воспалительными реакциями и успешным процессом остеоинтеграции [151].

В литературе описано, что адгезивные молекулы, в том числе VCAM-1, играют ключевую роль в регуляции воспалительных процессов и ангиогенезе, что влияет на успех имплантации [157].

Эти исследования показывают, что VCAM-1 может играть важную роль в прогнозировании успешности дентальной имплантации через влияние на воспалительные реакции и процесс остеоинтеграции [156].

1.2.11 Клаудин-1

Эпителиальная барьерная функция регулируется семейством трансмембранных белков, известных как клаудины. Функциональные плотные соединения образуются путем взаимодействия клаудинов с другими трансмембранными белками, белками цитозольного каркаса и актиновым цитоскелетом. Клаудины специфически влияют на каркасные белки плотных соединений, контролируя взаимодействия с цитоскелетом. Это может рассматриваться как механизм, который регулирует сборку и функцию плотных соединений [141].

Клаудины представляют собой семейство, состоящее из почти двух десятков трансмембранных белков, которые являются ключевой частью барьера плотного соединения, регулирующего движение растворенных веществ через поляризованный эпителий. Плотные соединения состоят из нескольких различных классов белков, которые взаимодействуют, образуя эпителиальные барьеры [52, 53]. Клаудины представляют собой белки, которые состоят из четырех трансмембранных доменов, двух внеклеточных петель, короткого цитозольного N-конца и более длинного цитозольного C-конца. Клаудины могут также служить частью сигнального узла посредством их специфических взаимодействий с различными классами каркасных белков [14].

CLDN1 (claudin-1) — это белок, который является важным компонентом плотных контактов клеток, играющих ключевую роль в поддержании клеточной целостности и гомеостаза. Недавние исследования начинают выявлять его потенциал в области дентальной имплантации.

CLDN1 может влиять на процесс заживления после имплантации путем регулирования проницаемости клеточных барьеров и взаимодействия клеток.

Уровень экспрессии CLDN1 может коррелировать с эффективностью остеоинтеграции, что, в свою очередь, указывает на его потенциальную роль в предсказании успеха дентальной имплантации [28].

Белки семейства клаудина, включая CLDN1, участвуют в воспалительных ответах, которые могут повлиять на результаты имплантации. Оптимизация уровня CLDN1 может помочь в снижении специфических воспалительных реакций, что способствует улучшению исхода имплантации [6].

Повышенная экспрессия CLDN1 может быть связана с улучшенной биосовместимостью материалов имплантов, что также может быть индикатором успешности их применения [2].

Высокий уровень клеточной пролиферации при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта характеризовался снижением уровня экспрессии клаудина-1, а выраженная клеточная неоплазия — полным отсутствием данного белка на клеточной поверхности [6].

В исследовании, проведенном авторами, показано, что после дентальной имплантации наблюдали снижение экспрессии клаудинов-1 и -10 и увеличение — клаудина-7. Изменение экспрессии клаудинов может свидетельствовать о развитии патологического процесса в организме, в том числе об успехе имплантации, особенно у людей старших возрастных групп [13].

1.2.12 E-кадгерин

Кадгерины представляют собой трансмембранные или мембраносвязанные гликопротеины, которые опосредуют Ca^{2+} -зависимую межклеточную адгезию [46]. Функции кадгеринов распространяются на множество аспектов морфогенеза, начиная от поляризации простого эпителия и заканчивая формированием архитектуры тканей и органов, повышением устойчивости к отслоению и контролем организации клеточной ткани и когезии [41, 47]. Экспрессия кадгеринов регулируется большим количеством факторов развития и клеточных

сигналов [46]. E-кадгерин опосредует сильную гомотипическую адгезию между соседними эпителиальными клетками, тем самым защищая целостность эпителиального барьера [61]. Отсутствие функционального, плотного соединения и образования десмосом в отсутствие E-кадгерина подчеркивает его центральную роль в регуляции контактов «эпителиальная клетка — клетка» [77]. E-кадгерин способствует поддержанию целостности эпителия посредством гомофильного взаимодействия; цитоплазматический хвост E-кадгерина напрямую связывает катенины, образуя динамический комплекс, который регулирует несколько внутриклеточных путей передачи сигнала, включая переход от эпителия к мезенхиме [74, 202].

Некоторые бактерии используют E-кадгерин для проникновения в свои клетки-мишени (например, *F. nucleatum*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae*). Другие бактерии воздействуют на экспрессию этой молекулы на поверхности клеток либо путем модуляции транскрипции гена *CDH1* (например, *C. trachomatis*, *H. pylori*), либо путем индукции расщепления молекулы E-cad (например, *C. perfringens*, *S. aureus*, *C. burnetii*) через протеазы [77, 205].

Уровень экспрессии E-кадгерина может указывать на состояние мягких тканей вокруг имплантата. Если уровень E-кадгерина снижен, это может свидетельствовать о нарушении целостности эпителиального слоя, что потенциально связано с развитием воспалительного процесса или отторжением имплантата.

Показано, что снижение уровня E-кадгерина коррелирует с тяжестью воспаления в области имплантата, что подтверждает его потенциал как маркера для диагностики периимплантита [205]. Рассматривается возможность использования E-кадгерина как маркера для ранней диагностики воспалительных процессов вокруг имплантатов, что позволяет вовремя принять необходимые меры для предотвращения осложнений [205].

E-кадгерин важен для развития зубов, включая формирование эмали, коронки, пульпового пространства и корней [61].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения «Поликлиника городская стоматологическая № 22». Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании (см. приложение А).

Критерии включения:

- возраст от 18 до 59 лет;
- отсутствие 1 зуба.

Критерии исключения:

- наличие сахарного диабета;
- наличие онкологических заболеваний;
- заболевания крови и кроветворных органов;
- отсутствие более 1 зуба;
- отсутствие анатомических условий для установки имплантата;
- беременность и период лактации.

Стратификация на группы. В исследовании приняли участие 78 пациентов. Все пациенты были разделены на группы:

1 группа — 15 пациентов (19,2%) с успешной имплантацией.

2 группа — 31 пациент (39,8%) с периимплантитами средней степени тяжести.

3 группа — 32 пациента (41%) с периимплантитами тяжелой степени.

2.2 Протокол стоматологического обследования

Всем пациентам проводился осмотр полости рта при дневном освещении стандартным смотровым набором, включающим в себя стоматологический зонд, зеркало, пинцет. Осмотр и все параметры оценивали до имплантации, через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации.

В ходе приема пациента проводились следующие мероприятия:

- опрос;
- внешний осмотр;
- определение локального статуса;
- пальпация;
- зондирование;
- выполнение прицельной рентгенографии, ОПТГ.

Проводился расчет пародонтальных индексов: GI (gingival index — гингивальный индекс или индекс гигиены языка; авторы — Н. Loe, J. Silness, 1964), CPI (community periodontal index — коммунальный пародонтальный индекс), РМА (papillary-marginal-alveolar index — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; в модификации С. Parma, 1960), ПИ (пародонтальный индекс; автор — А. Russel, 1956); гигиенических индексов: ОНI-S (oral hygien indices – simplified — индекс гигиены полости рта; авторы — J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), РНР (patient hygiene performance index — индекс эффективности гигиены полости рта; авторы — Podshadley, Haley, 1968); оценка кровоточивости десен при помощи индекса Мюлеманна (Н.Р. Muhlemann, 1971) в модификации Коуэлла (I. Cowell, 1975).

Все индексы оценивали до имплантации, через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации.

2.3 Протокол дентальной имплантации

Дентальная имплантация — это процедура замены отсутствующего зуба искусственным титановым имплантатом, который служит основой для коронки или протеза. Стандартный протокол дентальной имплантации одного зуба включает несколько этапов, которые обеспечивают безопасность и долговечность результата.

1. Консультация и планирование. Первый этап включает консультацию со стоматологом-хирургом или имплантологом. Врач проводит осмотр ротовой полости, оценивает состояние оставшихся зубов, десен и костной ткани. Также собирается информация о состоянии здоровья пациента, наличии аллергии и принимаемых лекарствах.

Диагностика. Рентгенографическое обследование включает панорамный снимок челюсти (ортопантомограмма) и/или компьютерную томографию для оценки объема и плотности костной ткани.

Моделирование. Создание гипсовых моделей челюстей для планирования расположения имплантата.

Компьютерное моделирование. Использование специализированного программного обеспечения для виртуального планирования операции.

2. Подготовка к операции. Перед операцией пациенту назначаются антибиотики и противовоспалительные препараты для снижения риска инфекционных осложнений. Также проводятся консультации по питанию и образу жизни накануне операции.

Отказ от курения и употребления алкоголя за несколько дней до операции.

Соблюдение диеты, исключая твердую пищу.

Прием назначенных врачом медикаментов.

3. Хирургическая операция. Операция проводится под местной анестезией или, реже, под общим наркозом. Процедура занимает около 30–60 минут.

Этапы операции:

- разрез десны — десна разрезается для доступа к костной ткани;
- формирование ложа для имплантата — в костной ткани сверлится отверстие соответствующего размера и формы;
- установка имплантата — имплантат вкручивается в подготовленное ложе;
- зашивание раны — десна зашивается над имплантатом для защиты и ускорения заживления.

4. Период заживления. После операции начинается период заживления, который длится от 3 до 6 месяцев. В этот период происходит интеграция имплантата с костной тканью (остеоинтеграция).

Уход за раной:

- 1) полоскание рта антисептическими растворами;
- 2) прием антибиотиков и обезболивающих препаратов по назначению врача;
- 3) избегание твердой пищи и горячих напитков;
- 4) регулярные визиты к врачу для контроля процесса заживления.

5. Установка формирователя десны. Через 3–6 месяцев после установки имплантата, когда завершается процесс остеоинтеграции, устанавливается формирователь десны. Формирователь десны — это временная конструкция, которая формирует контур десны вокруг будущего зуба.

Этапы установки:

- удаление заглушки — заглушка, закрывающая имплантат, удаляется;
- установка формирователя — формирователь вкручивается вместо заглушки;
- наложение швов — десна может быть зашита вокруг формирователя.

6. Изготовление и установка коронки. После того как десна полностью сформирована, формирователь заменяют на абатмент — переходную часть между имплантатом и коронкой. Затем изготавливается постоянная коронка, которая крепится на абатменте.

Этапы изготовления и установки коронки:

- снятие слепков — снимаются слепки для изготовления индивидуальной коронки;
- изготовление коронки — коронка изготавливается в зуботехнической лаборатории;
- примерка и коррекция — проводится примерка коронки, при необходимости вносятся коррективы;
- крепление коронки — готовая коронка фиксируется на абатменте с помощью цемента или винтов.

7. Последующий уход и наблюдение. После завершения процедуры пациент получает рекомендации по уходу за новым зубом и имплантатом. Регулярные посещения стоматолога необходимы для контроля состояния имплантата и профилактики возможных осложнений.

Рекомендации по уходу:

- 1) чистка зубов дважды в день с использованием мягкой зубной щетки и пасты;
- 2) использование зубной нити и ирригатора для очистки межзубных промежутков;
- 3) регулярные осмотры у стоматолога каждые 6 месяцев.

Стандартный протокол дентальной имплантации одного зуба включает несколько этапов, каждый из которых важен для достижения успешного результата. Правильное выполнение всех шагов и соблюдение рекомендаций врача помогут обеспечить долгую службу имплантата и высокое качество жизни пациента.

2.4 Опросник качества жизни SF-36

Все пациенты проходили анкетирование по опроснику SF-36 (The Short Form-36; см. приложение II) до имплантации и через 6 месяцев после проведения процедуры. Опросник подвергался стандартной методике обработки (таблица 1).

Таблица 1 — Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	10–30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г	4–8	4
Боль (P)	7, 8	2–12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г	5–25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и	4–24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10	2–10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в	3–6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	5–30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 производится обратный счет значений.

Требования к представлению результатов:

- 1) указание числа наблюдений для каждого признака;
- 2) описательная статистика — $M \pm SD$, Me (LQ; UQ), % (n/N);

- 3) точность результатов (оценки, p); ДИ (для основных результатов исследования) и p ;
- 4) указание на использованные статистические методы (параметрические и непараметрические) и статистические пакеты.

2.5 Забор буккального эпителия

В качестве материала для проведения иммуноцитохимического анализа был выбран буккальный эпителий (БЭ). Получение БЭ из ротовой полости (слизистая оболочка щеки) осуществляли не ранее чем через 4 часа после приема пищи, после полоскания полости рта физиологическим раствором. Получение БЭ производили стерильными разовыми зондами с синтетическим ворсом, отрезанную рабочую часть которых помещали в стерильную одноразовую пробирку «эппендорф» с транспортной средой. Цитологические мазки готовили с применением метода жидкостной цитологии с использованием автоматизированной системы Novoprep (Франция).

2.6 Иммуноцитохимическое исследование

Все пациенты для проведения исследования были разделены на группы (таблица 2). Количество пациентов во 2 и 3 группах было сопоставимо по числу, полу и возрасту. У пациентов всех трех групп буккальный эпителий был забран для оценки уровня экспрессии сигнальных молекул до имплантации, через 1 и 6 месяцев.

Пациентам всех 3 групп была проведена оценка уровня экспрессии сигнальных молекул до имплантации, через 1, 3 и 6 месяцев.

Таблица 2 — Характеристика исследуемого материала

Характеристика выборки	Пациенты с успешной имплантацией	Пациенты с периимплантатами легкой степени тяжести	Пациенты с периимплантатами средней степени тяжести
	1 группа	2 группа	3 группа
Количество пациентов	15	31	32
Из них мужчин	8	15	15
Из них женщин	7	16	17

2.7 Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия

Для иммуноцитохимического исследования БЭ, взятого с поверхности щеки использовали первичные моноклональные антитела (таблица 3).

В качестве вторичных антител для проведения иммунофлуоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 647 (Abcam, Англия, 1:1000).

Материал инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США). Визуализацию результатов иммунофлуоресцентного окрашивания осуществляли с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 980.

Стандартный протокол проведения иммуноцитохимического окрашивания БЭ с использованием вторичных антител, конъюгированных с флуорохромом, приведен ниже.

1. Фиксация клеток в 4% параформальдегиде (Sigma, США) на фосфатно-солевом буфере (PBS) — 15 минут.
2. Промывка в PBS 3 раза по 5 минут.

Таблица 3 — Первичные моноклональные антитела

Антитела	Фирма	Разведение
α -Тубулин	Dako	1:100
β -Тубулин	Dako	1:100
COX-1	Dako	1:100
COX-2	Dako	1:100
COX-3	Dako	1:100
Мелатонин	Abcam	1:120
Рецептор к мелатонину MT1	Abcam	1:50
Рецептор к мелатонину MT2	Abcam	1:100
VEGF	Abcam	1:100
VEGFR	Abcam	1:50
NeuN	Abcam	1:100
NO	Abcam	1:100
Нейронспецифическая енолаза	Abcam	1:50
VCAM 1	Abcam	1:75
E-кадгерин	Abcam	1:100
Клаудин-1	Abcam	1:75

3. Пермеабелизация клеток 0,1% раствором TritonX-100 («Биолот», Россия) — 15 минут.

4. Промывка в трех сменах PBS (по 5 минут).

5. Инкубация в 1% бычьем сывороточном альбумине («Биолот», Россия) — 30 минут.

6. Инкубация с первичными антителами — 1 час.

7. Промывка в трех сменах PBS (по 5 минут).

8. Инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорофором Alexa Fluor 567 (1:1000, Abcam, США) либо с флуорофором Alexa

Fluor 488 (1:1000, Abcam, США), либо с флуорофором Alexa Fluor 555 — 30 минут при комнатной температуре в темноте.

9. Промывка в трех сменах PBS 3 раза по 5 минут.

10. Докрашивание ядер клеток реактивом Hoechst 33258 (Sigma, США) — 1 минута.

11. Промывка в PBS (по 5 минут).

12. Заключение препаратов под покровные стекла с использованием монтирующей среды Dako Fluorescent Mounting Medium (Dako, США).

2.8 Морфометрическое исследование и компьютерный анализ микроскопических изображений

Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа ZEISS LSM 980, цифровой камеры ZEISS, персонального компьютера и программного обеспечения ImageJ. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при $\times 200$.

Проводили измерение площади экспрессии. Площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражалась в процентах для маркеров с цитоплазматическим окрашиванием и как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными ядрами к общей площади ядер в поле зрения для маркеров с ядерной экспрессией.

2.9 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка проводилась в программе Excel 2010 пакета программ Microsoft Office (Microsoft Corporation) и в аналитической программе Statistica 10.0 (Statsoft Inc., Tulsa). Данные были проверены на нормальность

распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка, однородность дисперсий оценивалась критерием Левена. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как $(M \pm Se)$, где M — среднее арифметическое, Se — стандартная ошибка среднего. Медианы (25–75 перцентили) использовались, когда нормальное распределение выборки отсутствовало.

Для сравнения изучаемых показателей применялись, Н-критерий Крускала — Уоллиса. Критерий используется для оценки отличий одновременно между тремя исследуемыми группами. Он дает возможность выяснить, что признак меняется при смене одной группы на другую. Все значения группируются и выстраиваются в общем ряду. Потом в каждой выборке рассчитываются суммы рангов. Если отличия оказываются случайными, то высокие и низкие ранги однородно разделятся по выборкам. Когда в какой-либо группе будут доминировать высокие ранги, а в оставшейся группе — низкие, то это свидетельствует о том, что отличия неслучайны. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05; 0,01; 0,001.

Корреляционный анализ выполнен с помощью оценки ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Корреляцию проводили для нахождения зависимостей от возраста.

Для выявления объективности результатов и информативности признаков была использована формула Кульбака [1], которая выглядит следующим образом:

$$J(x_i) = 10 \lg \frac{P_1}{P_2} \cdot 0,5 \cdot (P_1 - P_2), \quad (1)$$

где J — информативность рассматриваемого биологического показателя;

P_1 — среднее значение относительной площади экспрессии исследуемого белка до имплантации;

P_2 — среднее значение относительной площади экспрессии исследуемого белка после 6 месяцев с момента имплантации.

Исследование дифференциальной (т. е. используемой при сравнении выборок (группа 1 и группа 2)) информативности признаков позволяет из первоначального набора признаков отобрать наиболее информативные. Это осуществляется с помощью информативной меры Кульбака [1]. В нашей работе с помощью меры Кульбака сравниваются выборки в различных группах до имплантации и через 6 месяцев после дентальной имплантации.

Информативными считаются признаки, для которых $J \geq 0,5$. При значении 3 и более ($J(x_i) \geq 3$) признак расценивается как высокоинформативный.

Проводился анализ временной динамики данных по выделенным маркерам, статистическое сравнение различия трех групп по измеряемым факторам, межгрупповое сравнение по всем биомаркерам, корреляционный анализ между исследуемыми количественными переменными и метод решающих деревьев (метод машинного обучения).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пародонтальные индексы являются важным инструментом для общей оценки состояния полости рта, эффективности личной гигиены, оценки и прогнозирования динамики воспалительно-деструктивных изменений.

3.1 Десневой индекс

Средние показатели индекса GI по группам представлены на рисунке 1.

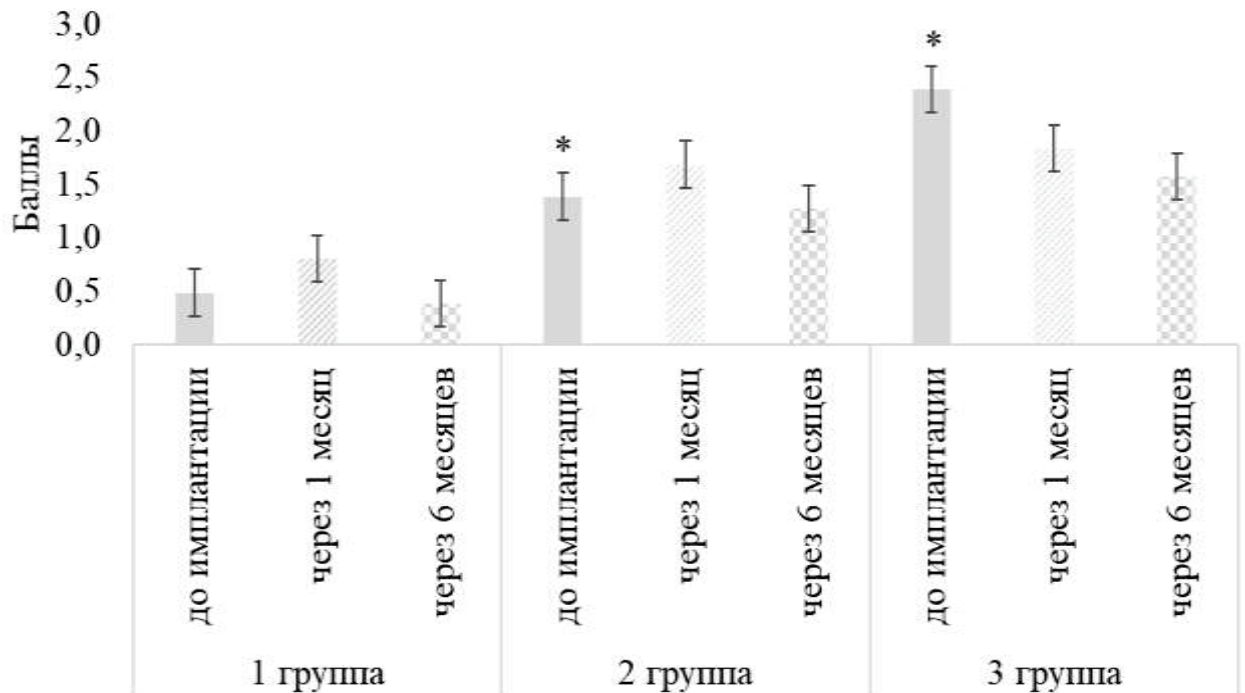


Рисунок 1 — Результаты исследования динамики десневого индекса GI.

* — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

Среднее значение десневого индекса GI у пациентов первой группы через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации статистически ($p < 0,05$) значимо увеличилось в 1,6 раза. Через 6 месяцев среднее значение десневого индекса GI уменьшилось практически к исходному уровню, наблюдаемому до имплантации.

Во второй группе через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации зарегистрирована тенденция к увеличению среднего значения индекса GI. Через 6 месяцев по сравнению с данным показателем до имплантации среднее значение индекса GI в этой группе уменьшилось на уровне тенденции, не достигнув уровня статистически значимых различий.

В третьей группе среднее значение десневого индекса GI через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации статистически ($p < 0,05$) значимо снизилось в 1,3 и 1,5 раза соответственно.

При сравнении числового значения показателя локализации и тяжести гингивита до имплантации во второй и третьей группах по сравнению с показателем индекса GI в первой группе зарегистрированы достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели, в 2,9 и 4,9 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса GI через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах был зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса GI в первой группе в 2,1 и 2,3 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса GI через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах был зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса GI в первой группе в 3,3 и 4,1 раза соответственно.

3.2 Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

На рисунке 2 отображен папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА, позволяющий судить о протяженности и тяжести гингивита.

Среднее значение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА у пациентов первой группы через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации незначительно колебалось.

Во второй группе выявлена тенденция к увеличению среднего значения индекса РМА через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации. Через 6 месяцев среднее значение индекса РМА в этой группе уменьшилось по сравнению с данным показателем через 1 месяц после имплантации на уровне тенденции, практически достигнув значения до имплантации.

В третьей группе наблюдались схожие со второй группой закономерности.

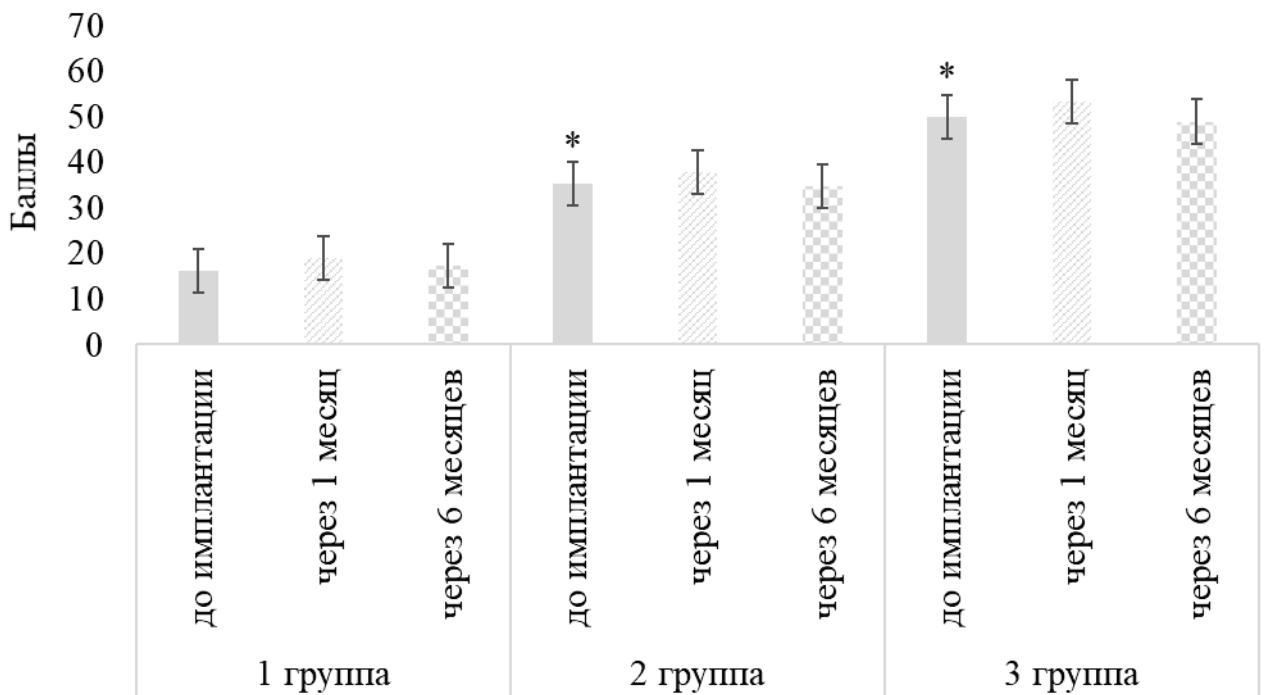


Рисунок 2 — Результаты исследования динамики папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА. * — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

При сравнении числового значения показателя папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса РМА до имплантации во второй и третьей группах зарегистрированы достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели по сравнению с показателем индекса GI в первой группе в 2,1 и 3,0 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса РМА через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах был зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса РМА в первой группе в 2,0 и 2,8 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса РМА через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах был зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса РМА в первой группе в 2,0 и 2,8 раза соответственно.

3.3 Коммунально-пародонтальный индекс

На рисунке 3 представлена столбчатая диаграмма показателя коммунального пародонтального индекса СРІ, предназначенного для оценки распространенности и интенсивности заболевания пародонта.

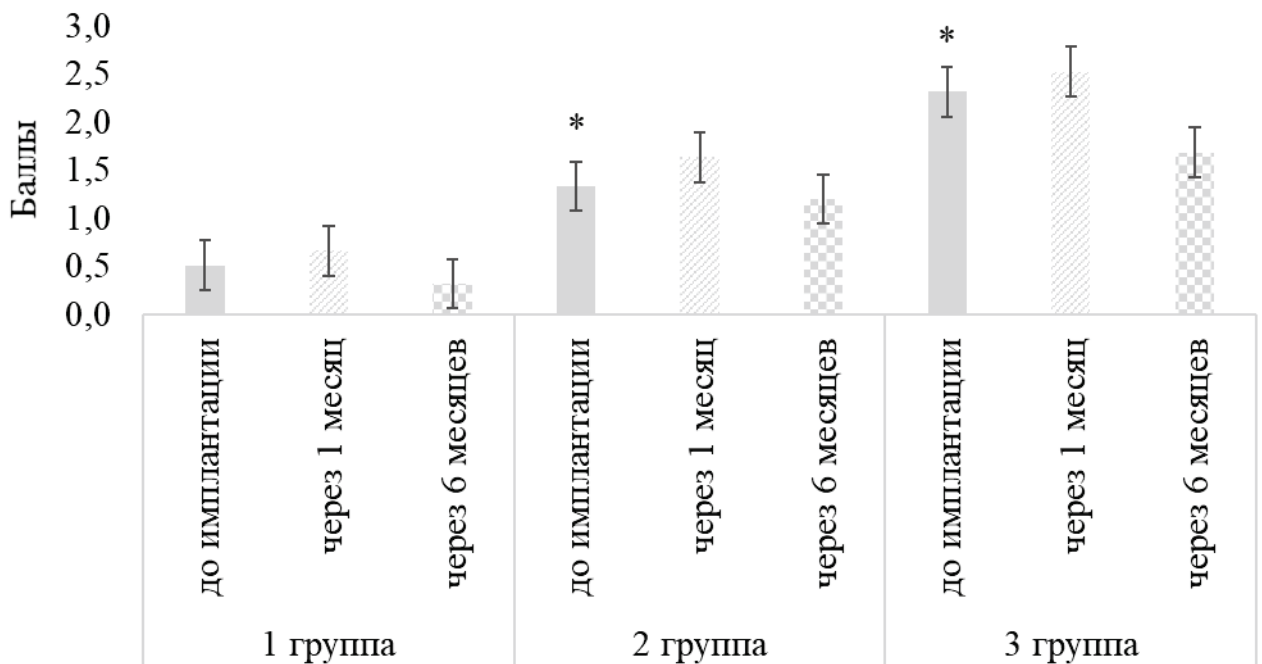


Рисунок 3 — Результаты исследования динамики коммунального пародонтального индекса СРІ. * — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

В первой группе среднее значение коммунального пародонтального индекса СРІ через 1 месяц после имплантации увеличилось на уровне тенденции и незначительно снизилось через 6 месяцев после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации.

Во второй группе через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации зарегистрирована тенденция к увеличению среднего значения коммунального пародонтального индекса СРІ. Через 6 месяцев среднее значение индекса СРІ в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации уменьшилось, не достигнув уровня статистически значимых различий.

В третьей группе через 1 месяц после имплантации наблюдалась тенденция к увеличению среднего значения индекса СРІ по сравнению с этим показателем до имплантации. Через 6 месяцев среднее значение десневого индекса СРІ в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось в 1,4 раза.

При сравнении индекса СРІ до имплантации во второй и третьей группах зарегистрированы достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели по сравнению с показателем индекса СРІ в первой группе в 2,6 и 4,5 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса СРІ через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса СРІ в первой группе в 2,4 и 3,8 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса СРІ через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса СРІ в первой группе в 3,7 и 5,2 раза соответственно.

3.4 Упрощенный индекс гигиены полости рта

В первой группе среднее значение индекса гигиены полости рта ОНІ-S через 1 месяц после имплантации практически не изменилось (рисунок 4). Через 6 месяцев среднее значение индекса гигиены полости рта ОНІ-S по сравнению со значением до имплантации статистически ($p < 0,05$) значимо уменьшилось в 1,3 раза.

Во второй группе через 1 месяц после имплантации выявлена тенденция к увеличению среднего значения индекса ОНІ-S по сравнению с этим показателем до имплантации. Через 6 месяцев среднее значение индекса ОНІ-S в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации статистически ($p < 0,05$) значительно уменьшилось в 1,2 раза.

В третьей группе через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации наблюдается тенденция к увеличению среднего значения индекса ОНІ-S. Через 6 месяцев среднее значение индекса ОНІ-S в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось в 1,3 раза.

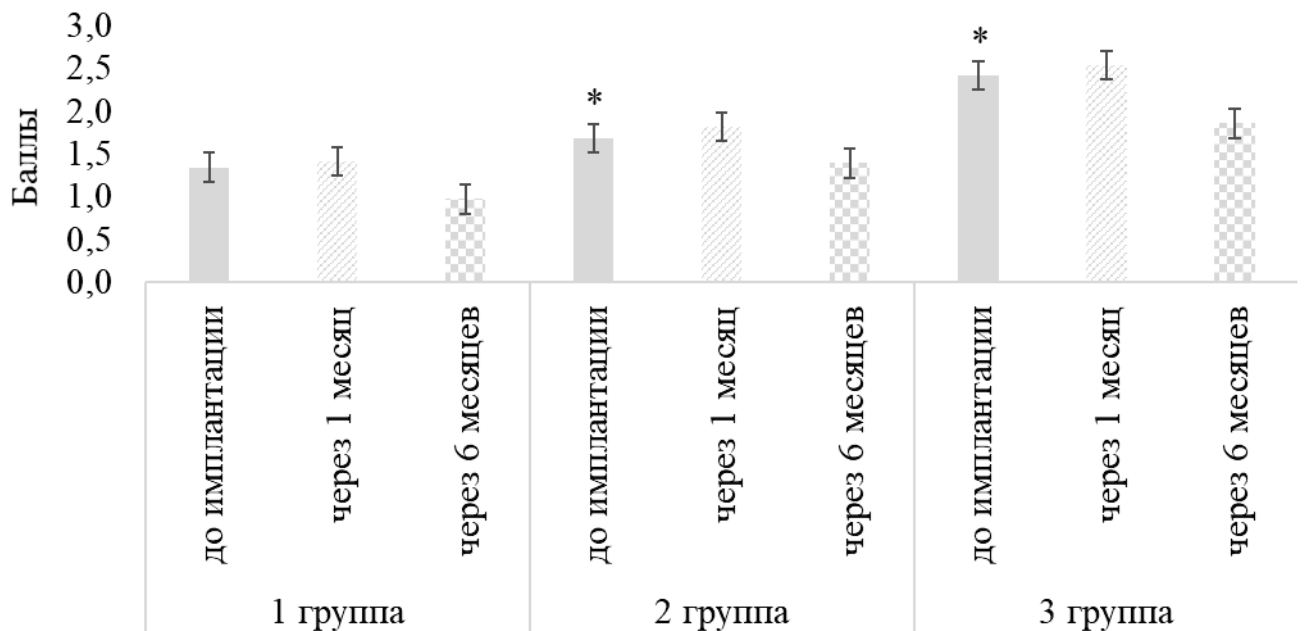


Рисунок 4 — Результаты исследования динамики упрощенного индекса гигиены полости рта ОНІ-S. * — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

При сравнении индекса ОНІ-S до имплантации во второй и третьей группах выявлены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели по сравнению с показателем индекса ОНІ-S в первой группе в 1,2 и 1,7 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса ОНІ-S через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$)

более высокий уровень по сравнению со значением индекса ОНI-S в первой группе в 1,3 и 1,8 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса ОНI-S через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса ОНI-S в первой группе в 1,4 и 1,9 раза соответственно.

3.5 Пародонтальный индекс

На рисунке 5 представлены результаты исследования пародонтального индекса в исследуемых группах до имплантации, через 1 и 6 месяцев после проведения дентальной имплантации.

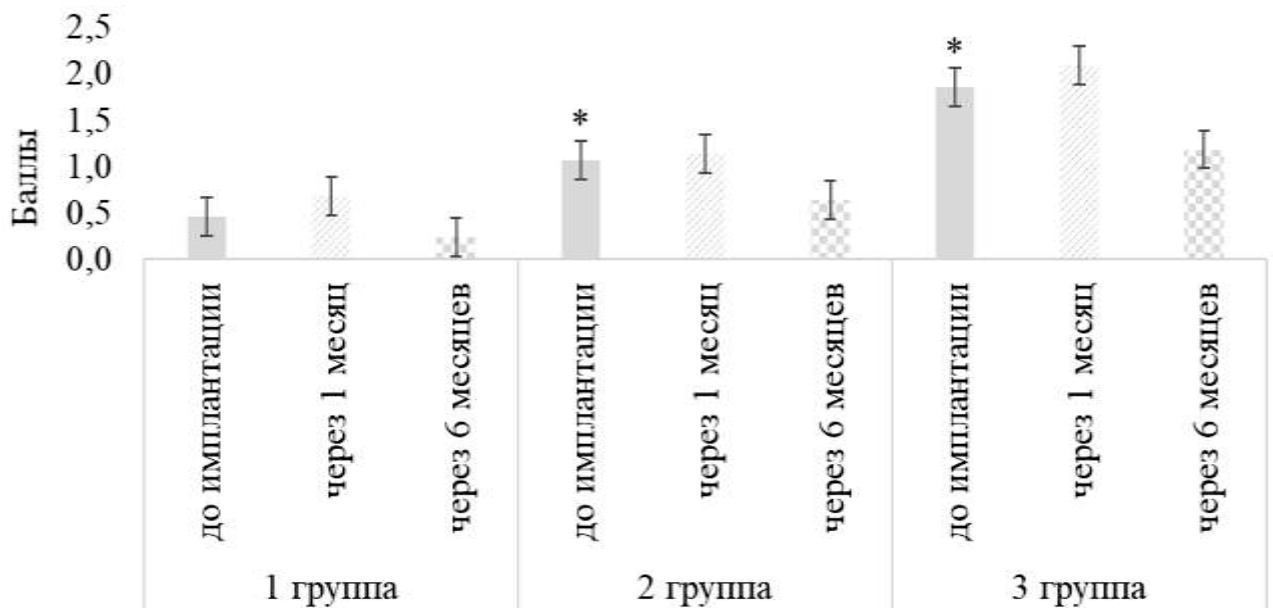


Рисунок 5 — Результаты исследования динамики пародонтального индекса ПИ.

* — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

В первой группе среднее значение пародонтального индекса ПИ через 1 месяц после имплантации незначительно увеличилось на уровне тенденции. Через 6 месяцев среднее значение по сравнению со значением до имплантации статистически ($p < 0,05$) значимо уменьшилось в 2,0 раза.

Во второй группе через 1 месяц после имплантации среднее значение индекса ПИ по сравнению с этим показателем до имплантации практически не изменилось. Через 6 месяцев среднее значение индекса ПИ в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации статистически ($p < 0,05$) значимо уменьшилось в 1,7 раза.

В третьей группе через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации наблюдается тенденция к увеличению среднего значения индекса ПИ. Через 6 месяцев среднее значение индекса ПИ в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось в 1,5 раза.

При сравнении индекса ПИ до имплантации во второй и третьей группах выявлены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели по сравнению с показателем индекса ПИ в первой группе в 2,3 и 4,0 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса ПИ через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса ПИ в первой группе в 1,6 и 3,0 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса ПИ через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса ПИ в первой группе в 2,7 и 5,1 раза соответственно.

3.6 Индекс РНР

В первой группе среднее значение индекса РНР через 1 месяц после имплантации достоверно ($p < 0,05$) увеличилось в 1,2 раза. Через 6 месяцев среднее значение индекса РНР по сравнению с данным показателем до имплантации статистически ($p < 0,05$) значимо уменьшилось в 1,6 раза (рисунок 6).

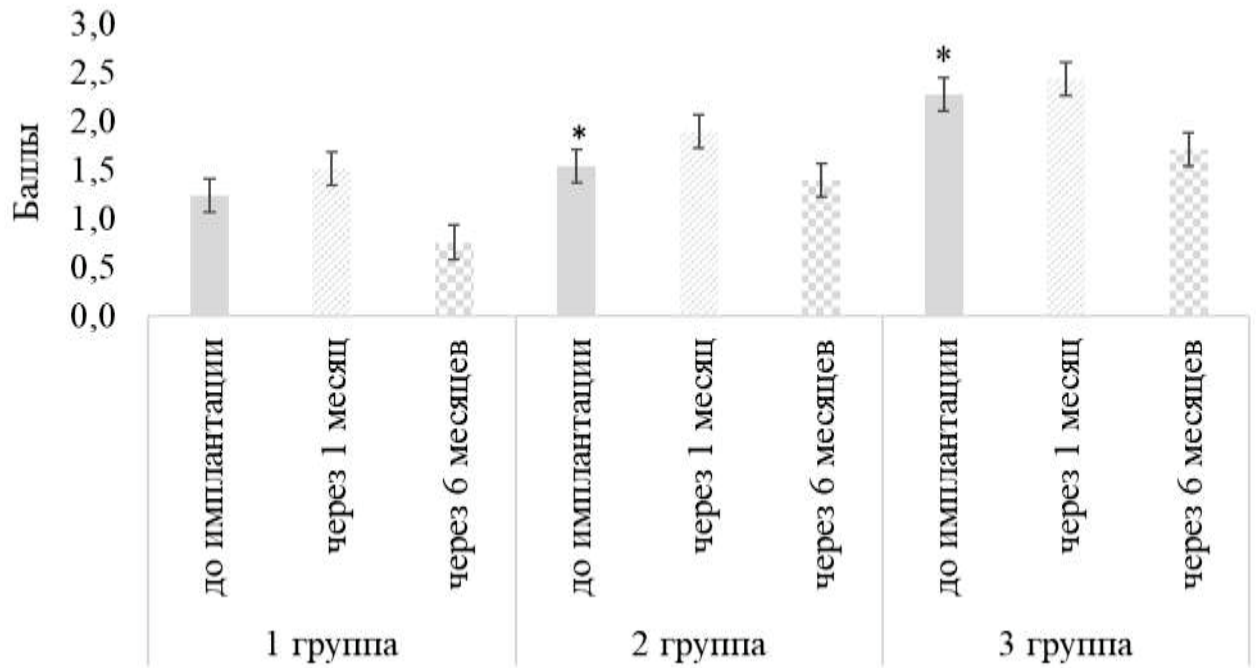


Рисунок 6 — Результаты исследования динамики индекса РНР.

* — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

Во второй группе через 1 месяц после имплантации среднее значение индекса РНР по сравнению с этим показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) увеличилось в 1,2 раза. Через 6 месяцев среднее значение индекса РНР в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации уменьшилось на уровне тенденции.

В третьей группе через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации наблюдается тенденция к увеличению среднего значения индекса РНР. Через 6 месяцев среднее значение индекса РНР в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось в 1,3 раза.

При сравнении индекса РНР до имплантации во второй и третьей группах выявлены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели по сравнению с показателем данного индекса в первой группе в 1,2 и 1,8 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса РНР через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса РНР в первой группе в 1,2 и 1,6 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса РНР через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса РНР в первой группе в 1,8 и 2,2 раза соответственно.

3.7 Индекс Мюлеманна

Индекс Мюлеманна используется для оценки качества костной ткани перед установкой зубных имплантатов. Этот индекс помогает определить плотность кости челюсти, которая играет важную роль в успешной интеграции имплантата. Результаты исследования по этому показателю, полученные в нашей работе, представлены на рисунке 7.

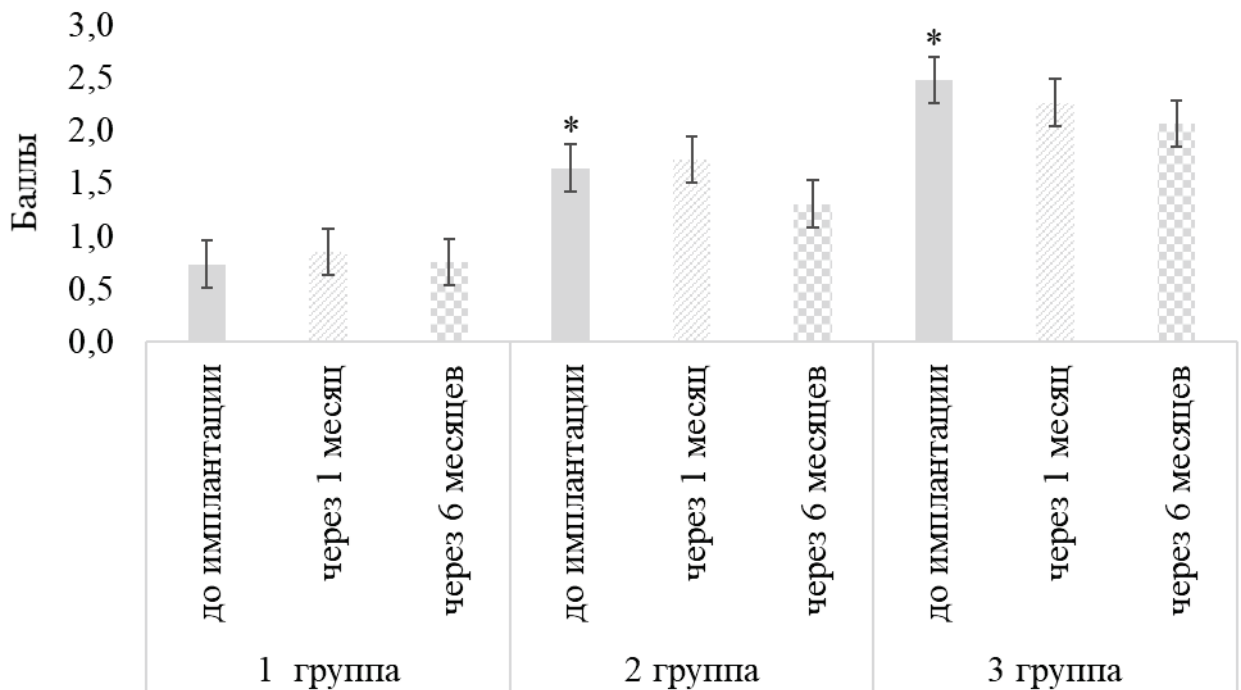


Рисунок 7 — Результаты исследования динамики индекса Мюлеманна.

* — по сравнению с показателями пациентов 1 группы до имплантации ($p < 0,05$)

Во второй группе через 1 месяц после имплантации среднее значение индекса Мюлеманна по сравнению с этим показателем до имплантации

практически не изменилось. Через 6 месяцев среднее значение индекса Мюлеманна в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось в 1,3 раза.

В третьей группе через 1 месяц после имплантации по сравнению с этим показателем до имплантации наблюдается небольшое снижение индекса Мюлеманна. Через 6 месяцев среднее значение индекса Мюлеманна в этой группе по сравнению с данным показателем до имплантации достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось в 1,2 раза.

При сравнении индекса Мюлеманна до имплантации во второй и третьей группах выявлены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели по сравнению с показателем индекса Мюлеманна в первой группе в 2,2 и 3,4 раза соответственно.

При сравнении среднего значения индекса Мюлеманна через 1 месяц после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса Мюлеманна в первой группе в 2,0 и 2,6 раза соответственно.

При сравнении среднего значения десневого индекса Мюлеманна через 6 месяцев после имплантации во второй и третьей группах зарегистрирован достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень по сравнению со значением индекса Мюлеманна в первой группе в 1,7 и 2,7 раза соответственно.

3.8 Оценка качества жизни по опроснику SF-36

В 1 группе по результатам опроса, проведенного среди пациентов через 6 месяцев после имплантации, было зарегистрировано достоверное увеличение по показателям физического и психического здоровья в 1,3 раза по сравнению с этими показателями до имплантации (рисунок 8).

Общая удовлетворенность увеличилась в 1,4 раза по сравнению с показателями до имплантации. Таким образом, можно говорить о том, что отсутствие даже одного зуба влияет как на общую удовлетворенность качеством жизни, так и на показатели психического и физического здоровья.

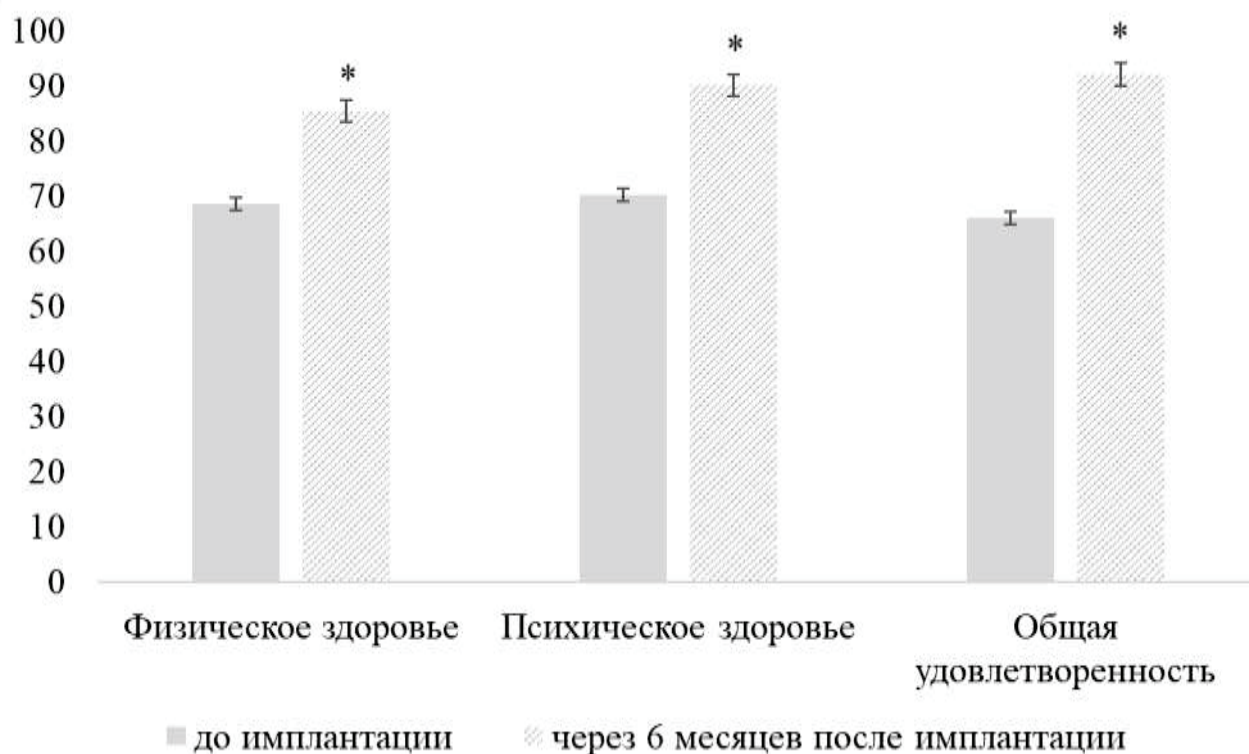


Рисунок 8 — Результат анкетирования по опроснику SF-36 в первой группе до и через 6 месяцев после имплантации. * — по сравнению с соответствующими показателями до имплантации ($p < 0,05$)

Результаты анкетирования во 2 группе представлены на рисунке 9.

Во 2 группе тенденции были схожими с 1 группой. По результатам опроса, проведенного среди пациентов через 6 месяцев после имплантации, было зарегистрировано достоверное увеличение показателям физического и психического здоровья в 1,2 и в 1,3 раза соответственно по сравнению с этими показателями до имплантации (см. рисунок 9). Общая удовлетворенность через 6 месяцев после дентальной имплантации увеличилась в 1,3 раза по сравнению с показателями до имплантации, социальная удовлетворенность показала рост в 1,4 раза по сравнению с исходным показателем.

При анализе данных опроса в 3 группе были зарегистрированы следующие значения: показатели физического здоровья увеличились по сравнению с исходным уровнем в 1,2 раза, психического здоровья в 1,3 раза (рисунок 10).

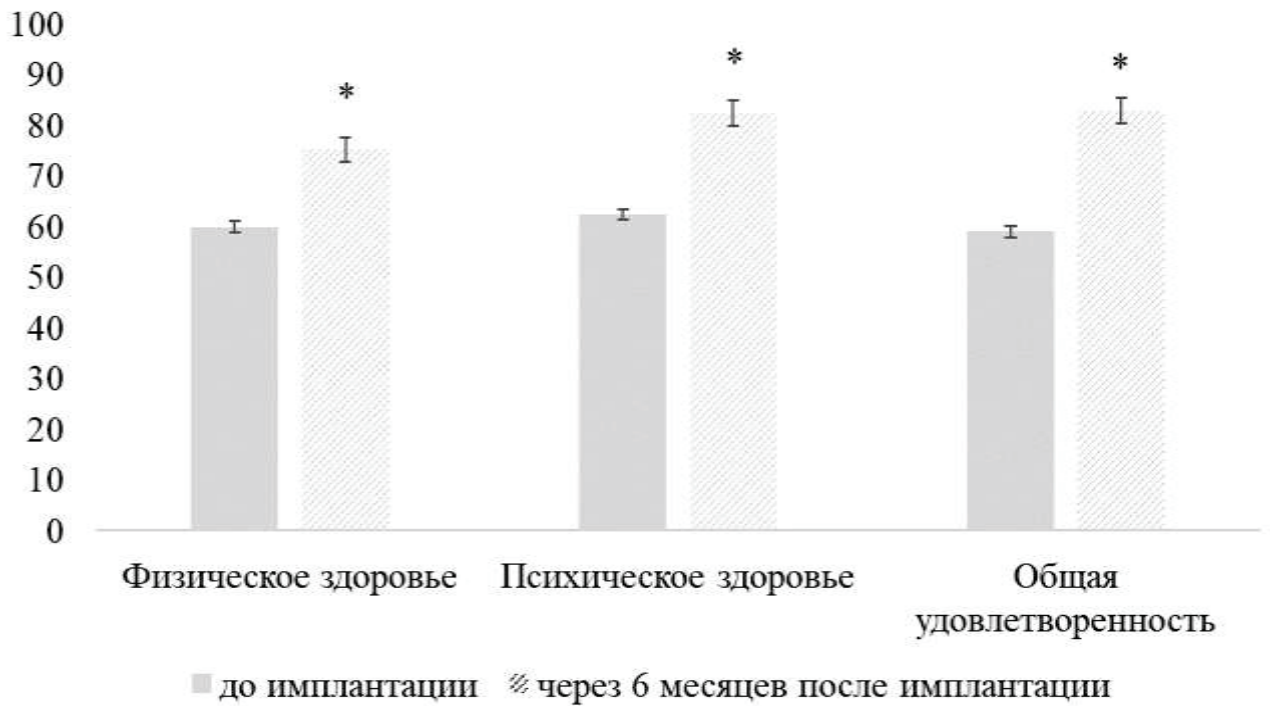


Рисунок 9 — Результат анкетирования по опроснику SF-36 во 2 группе до и через 6 месяцев после имплантации. * — по сравнению с соответствующими показателями до имплантации ($p < 0,05$)

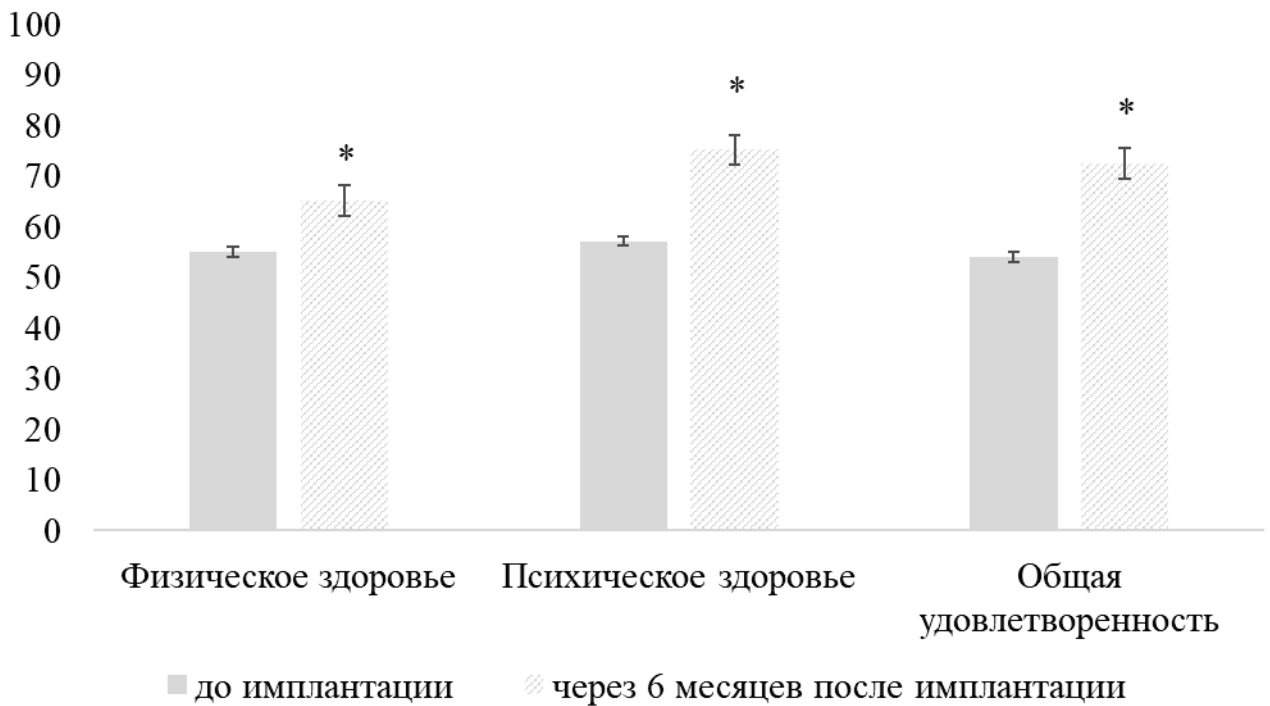


Рисунок 10 — Результат анкетирования по опроснику SF-36 в 3 группе до и через 6 месяцев после имплантации. * — по сравнению с соответствующими показателями до имплантации ($p < 0,05$)

Общая удовлетворенность и социальная удовлетворенность через 6 месяцев после имплантации увеличилась в 1,3 раза по сравнению с показателями до имплантации.

При анализе показателя физического здоровья было установлено (рисунок 11), что показатели имеют достоверное различия во всех группах до проведенной имплантации и через 6 месяцев после нее.

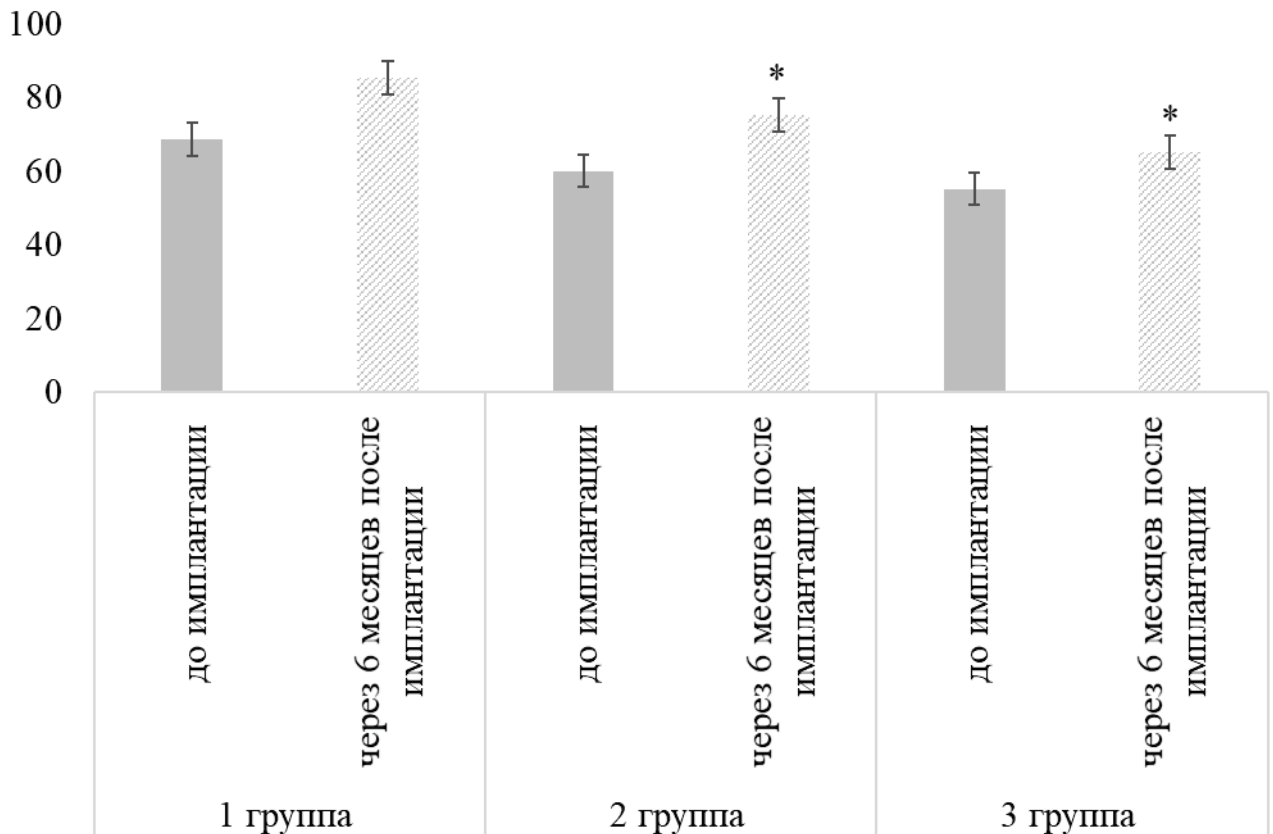


Рисунок 11 — Результат анкетирования по опроснику SF-36 в исследуемых группах по критерию физического здоровья. * — по сравнению с показателями пациентов 1 группы через 6 месяцев после имплантации ($p < 0,05$)

Проведенное исследование по критерию психического здоровья показало схожую тенденцию, что и показатель физического здоровья. Данные представлены на рисунке 12.

Выявлено достоверное снижение качества физического здоровья во 2 и 3 группах по сравнению с первой группой; как до имплантации, так и через 6 месяцев этот показатель был наихудшим в 3 исследуемой группе.

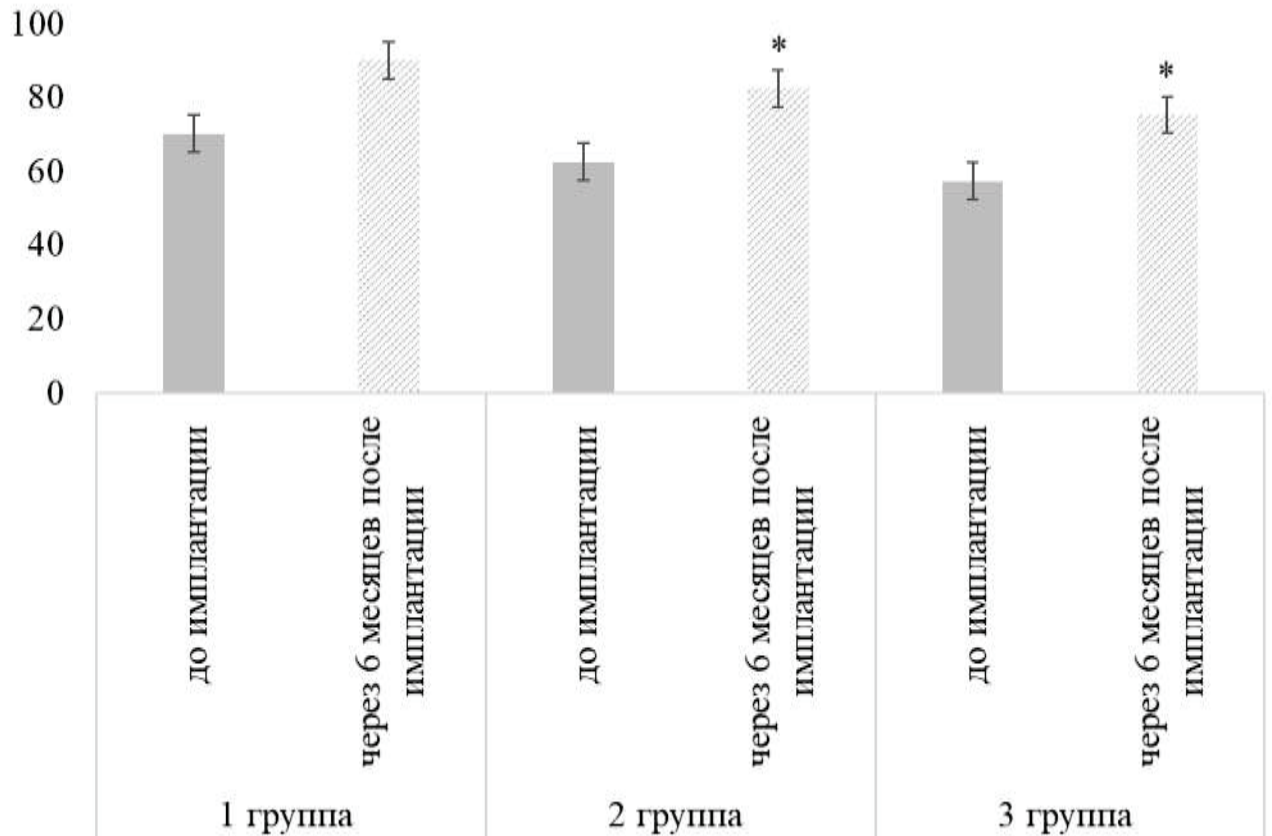


Рисунок 12 — Результат анкетирования по опроснику SF-36 в исследуемых группах по критерию психического здоровья. * — по сравнению с показателями пациентов 1 группы через 6 месяцев после имплантации ($p < 0,05$)

Минимальные значения по этому показателю зарегистрированы в 3 группе до имплантации.

При оценке общей удовлетворенности было установлено, что до имплантации в 3 группе зарегистрированы наименьшие значения (рисунок 13).

Через 6 месяцев после имплантации в 3 группе показатель общей удовлетворенности качеством жизни достигает уровня этого показателя в первой группе до проведения имплантации.

Проведенный анализ позволяет сделать выводы о том, что восстановление даже одного утраченного зуба ведет к улучшению качества жизни. Отсутствие зуба может вызывать дискомфорт и хронический стресс. Имплантаты решают эти проблемы, позволяя пациенту ощущать контроль над собственным здоровьем, что проявляется в более высоких цифрах общей удовлетворенности качеством жизни.

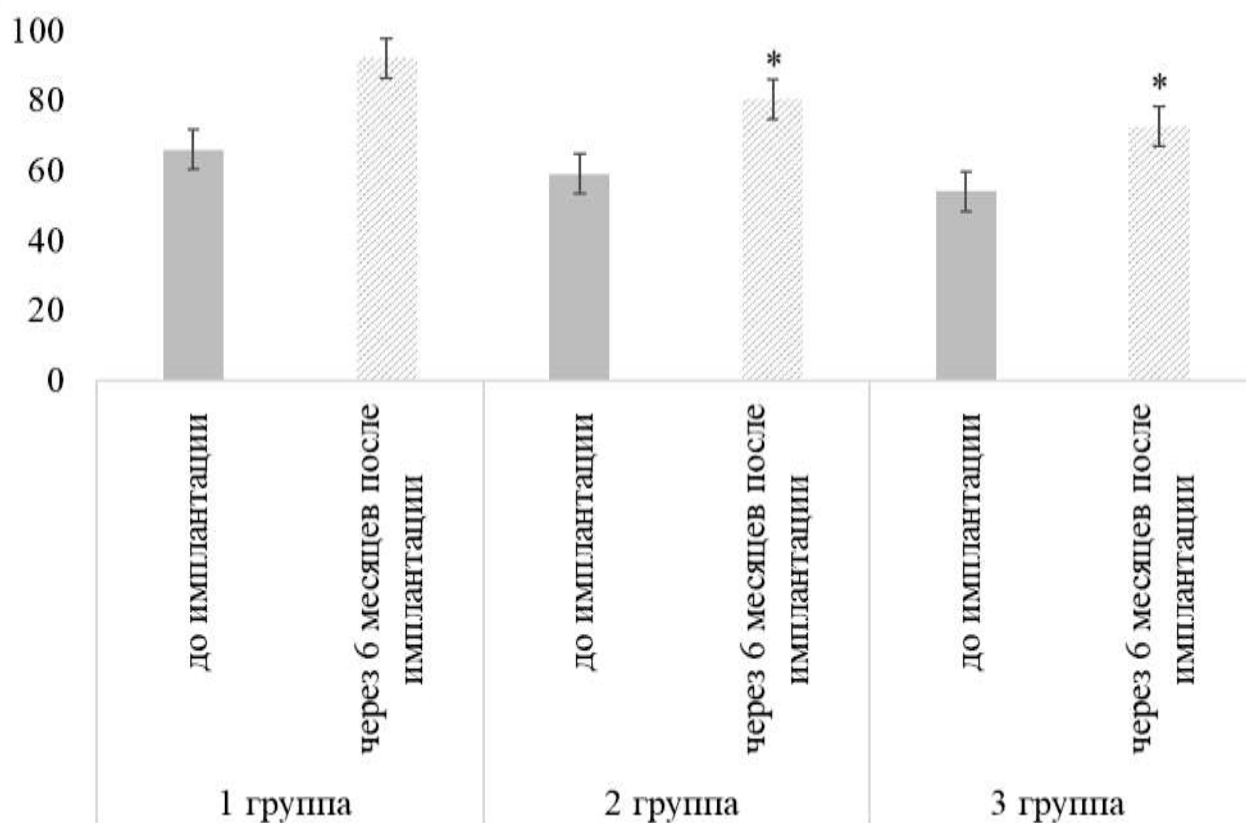


Рисунок 13 — Результат анкетирования по опроснику SF-36 в исследуемых группах по критерию общей удовлетворенности. * — по сравнению с показателями пациентов 1 группы через 6 месяцев после имплантации ($p < 0,05$)

3.9 α -Тубулин

Результаты проведенного исследования по маркеру α -тубулин с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 4. Информативными показатели α -тубулина были во всех трех группах, но только в первой продемонстрировали высокую информативность.

При сравнении показателя экспрессии α -тубулина в БЭ у пациентов первой группы выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) между показателями данного маркера через 1 и 3 месяца после имплантации (рисунок 14). В первой группе между уровнями экспрессии α -тубулина до имплантации и через 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,06$).

Таблица 4 — Оценка информативности уровня α -тубулина с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$61,52 \pm 1,23$	$39,93 \pm 2,65$	20,26
2 группа	$30,28 \pm 1,10$	$25,81 \pm 0,94$	1,55*
3 группа	$12,74 \pm 0,87$	$9,21 \pm 0,62$	2,49*

* $p < 0,01$ между группами.

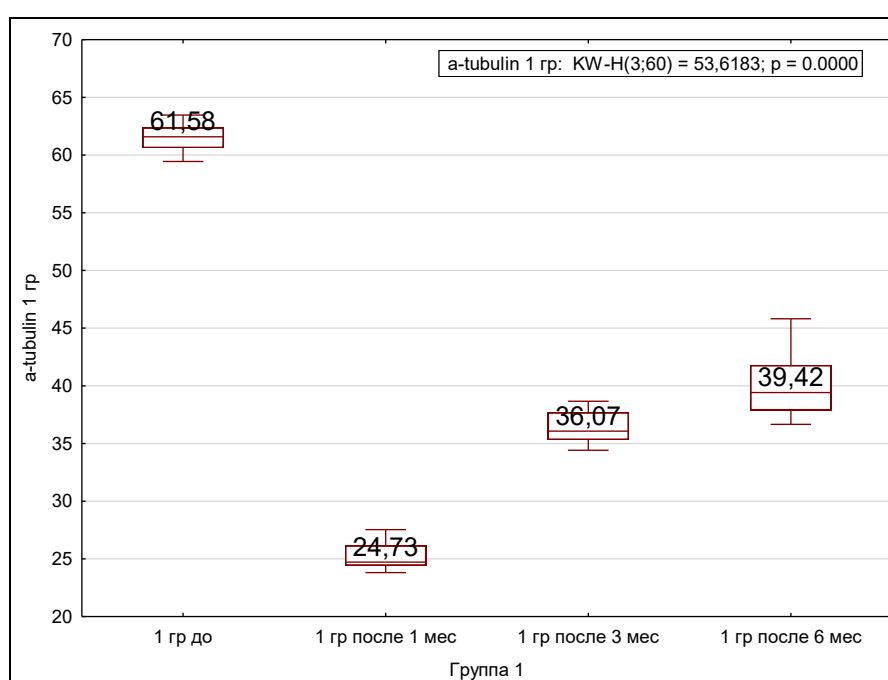


Рисунок 14 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии α -тубулина в первой группе

При сравнении уровня экспрессии α -тубулина во второй группе во всех изучаемых реперных точках — через 1, 3 и 6 месяцев после проведения имплантации — были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) с данным показателем до имплантации (рисунок 15).

В третьей группе показатель экспрессии α -тубулина в буккальном эпителии через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации также достоверно различался ($p \leq 0,01$) с доимплантационным уровнем (рисунок 16).

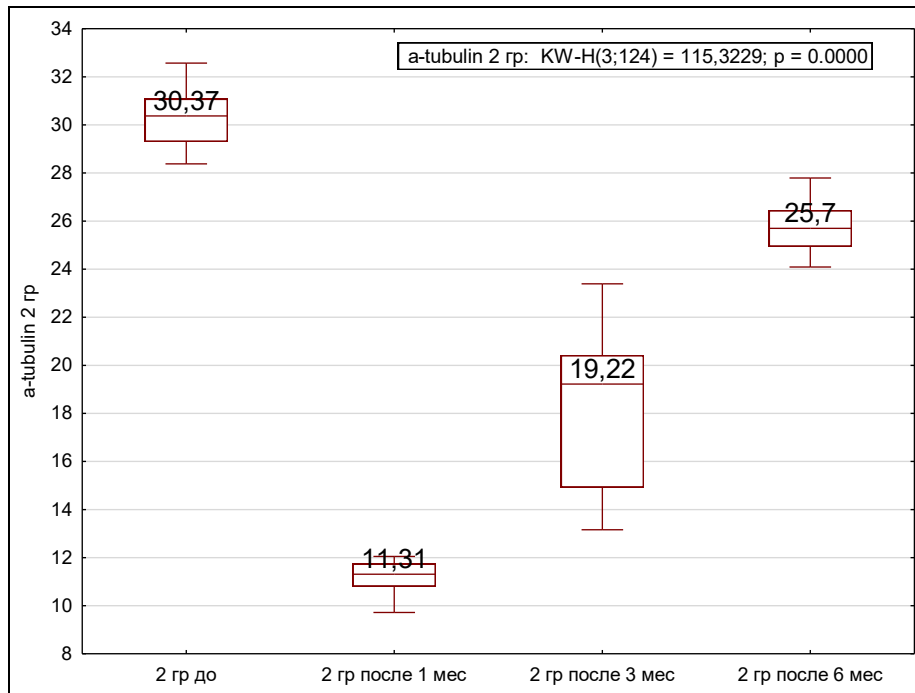


Рисунок 15 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии α -тубулина во второй группе

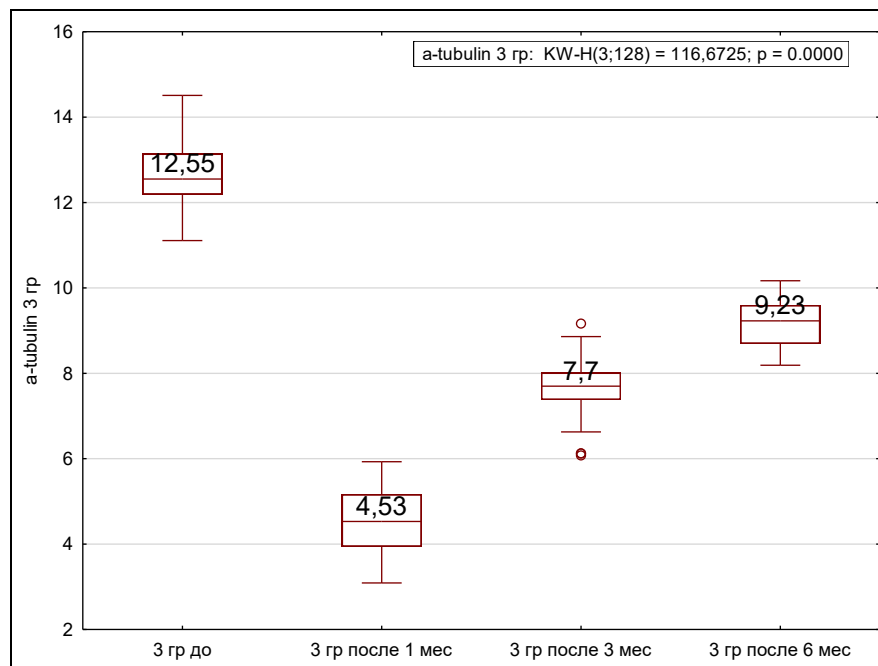


Рисунок 16 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии α -тубулина в третьей группе

3.10 β -Тубулин

Результаты проведенного исследования по маркеру β -тубулин с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 5. Наиболее информативным уровнем экспрессии β -тубулина оказался в первой группе пациентов.

Таблица 5 — Оценка информативности уровня β -тубулина с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$36,16 \pm 1,04$	$26,18 \pm 1,22$	7,00
2 группа	$18,87 \pm 1,43$	$14,32 \pm 0,92$	2,73*
3 группа	$8,90 \pm 0,57$	$6,54 \pm 0,59$	1,58*
* $p < 0,01$ между группами.			

У пациентов первой группы выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) при сравнении показателя экспрессии β -тубулина в БЭ с показателями данного маркера через 1 и 3 месяца после имплантации (рисунок 17). При сравнении уровня экспрессии β -тубулина у пациентов первой группы через 6 месяцев после имплантации с уровнем до имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,09$). Также не выявлено достоверных различий ($p = 0,7$) в первой группе по показателю экспрессии β -тубулина через 1 месяц после имплантации при сравнении с данным показателем через 3 месяца после имплантации.

В буккальном эпителии пациентов второй группы выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) по уровню экспрессии β -тубулина до имплантации со всеми тремя реперными точками после имплантации (рисунок 18).

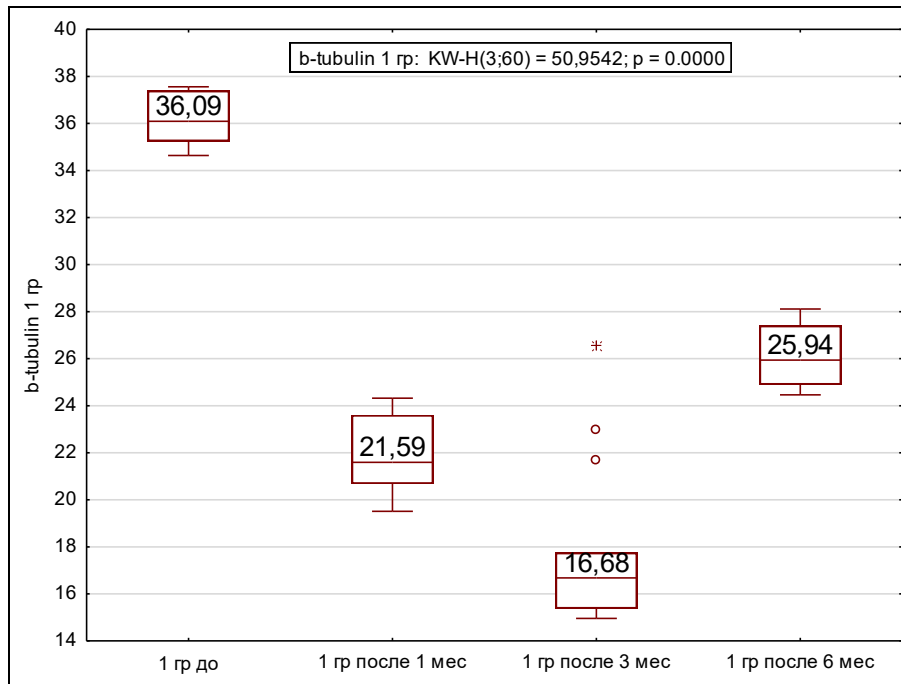


Рисунок 17 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии β -тубулина в первой группе

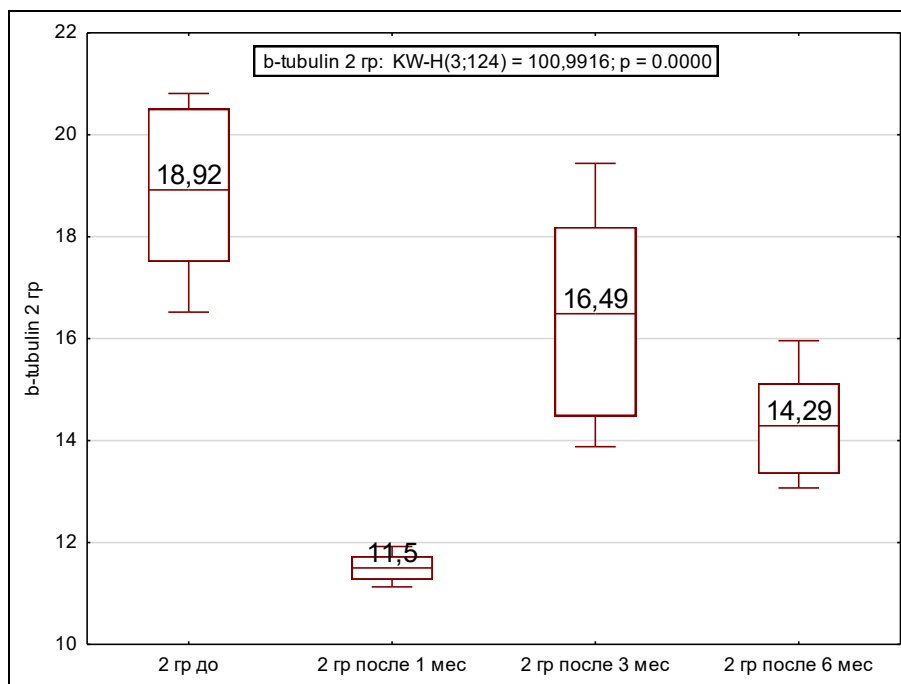


Рисунок 18 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии β -тубулина во второй группе

Уровни экспрессии β -тубулина в третьей группе достоверно различались ($p \leq 0,01$) через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации по сравнению с уровнем экспрессии изученного биомаркера до имплантации (рисунок 19).

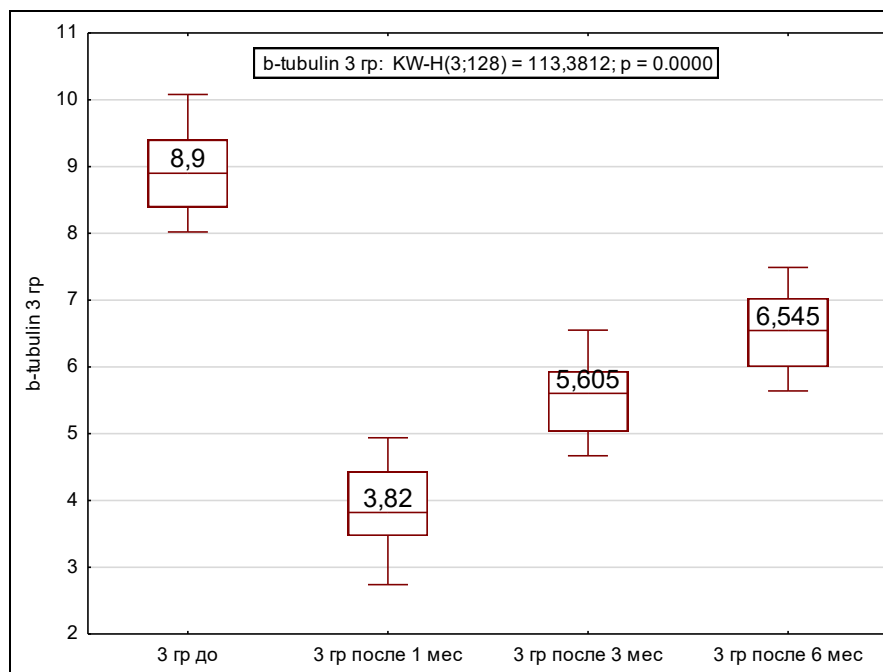


Рисунок 19 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии β -тубулина в третьей группе

3.11 Циклооксигеназа-1

Результаты проведенного исследования по маркеру COX-1 с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 6. Информативными показателями COX-1 были во всех группах пациентов, но наиболее информативным показателем был в третьей группе.

Таблица 6 — Оценка информативности уровня COX-1 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$13,65 \pm 0,86$	$17,10 \pm 0,70$	1,69
2 группа	$20,76 \pm 1,01$	$24,35 \pm 1,18$	1,24*
3 группа	$54,77 \pm 0,35$	$62,18 \pm 1,51$	2,04*

* $p < 0,01$ между группами.

В первой группе пациентов по уровню экспрессии СОХ-1 были выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) через 1 и 3 месяца после имплантации по сравнению с данным показателем до имплантации (рисунок 20). Между уровнями СОХ-1 в первой группе до имплантации и через 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,11$). В первой группе при сравнении уровня экспрессии СОХ-1 через 1 и 3 месяца после имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,11$).

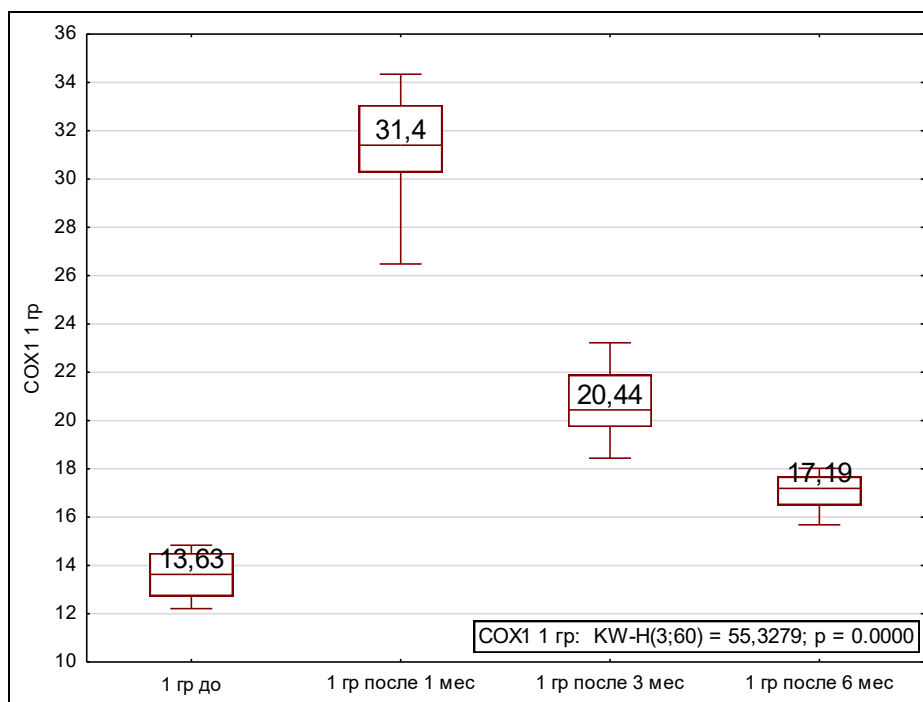


Рисунок 20 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии СОХ-1 в первой группе

Уровни экспрессии СОХ-1 во второй группе статистически значимо различались ($p \leq 0,01$) через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации по сравнению с уровнем экспрессии изученного биомаркера до имплантации (рисунок 21).

Статистически достоверные различия ($p \leq 0,01$) в третьей группе были выявлены при сравнении уровня экспрессии СОХ-1 до имплантации с показателем уровня экспрессии биомаркера через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации (рисунок 22).

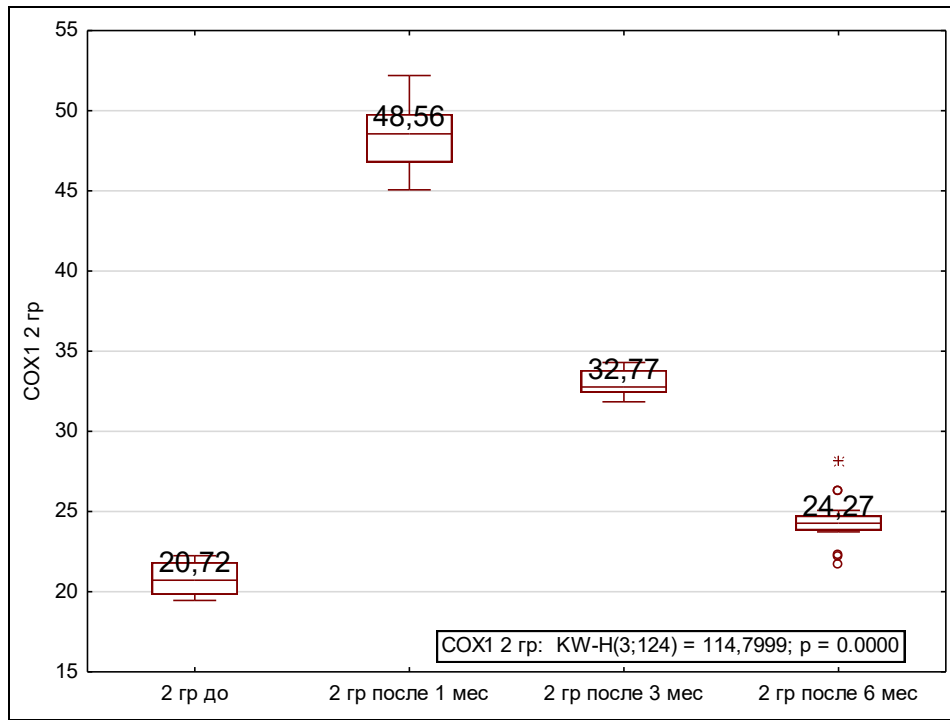


Рисунок 21 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии COX-1 во второй группе

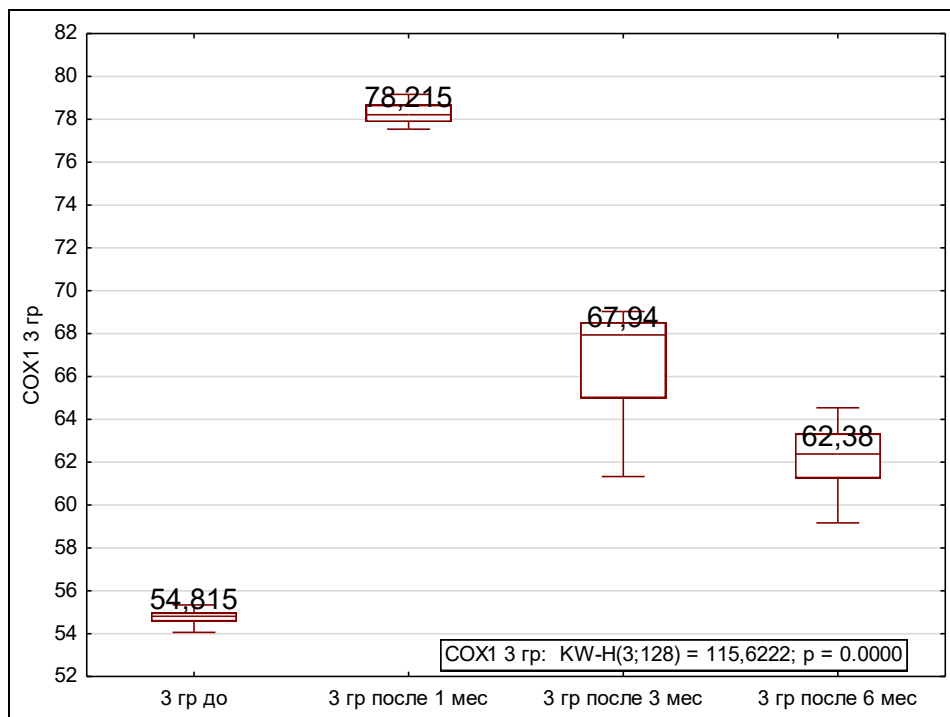


Рисунок 22 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии COX-1 в третьей группе

3.12 Циклооксигеназа-2

Результаты проведенного исследования по маркеру СОХ-2 с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 7. Наиболее информативными показатели СОХ-2 были в первой группе пациентов.

Таблица 7 — Оценка информативности уровня СОХ-2 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	21,61 ± 0,78	28,95 ± 1,44	4,66
2 группа	30,70 ± 1,98	35,31 ± 1,18	1,40*
3 группа	66,78 ± 3,07	72,77 ± 1,76	1,12*
* $p < 0,01$ между группами.			

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) у пациентов первой группы были выявлены при сравнении уровня экспрессии СОХ-2 до имплантации и уровнем экспрессии СОХ-2 через 1 и 3 месяца после имплантации (рисунок 23). Между уровнями экспрессии СОХ-2 в первой группе до имплантации и через 6 месяцев статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,15$). При сравнении уровня экспрессии СОХ-2 в БЭ пациентов первой группы через 1 и 3 месяца после имплантации между собой статистически достоверных различий выявлено не было ($p = 0,10$).

Достоверные различия во второй группе были выявлены при сравнении уровня экспрессии СОХ-2 до имплантации по сравнению с уровнем экспрессии этого биомаркера через 1, 3 и 6 месяцев после проведения имплантации ($p \leq 0,01$) (рисунок 24)).

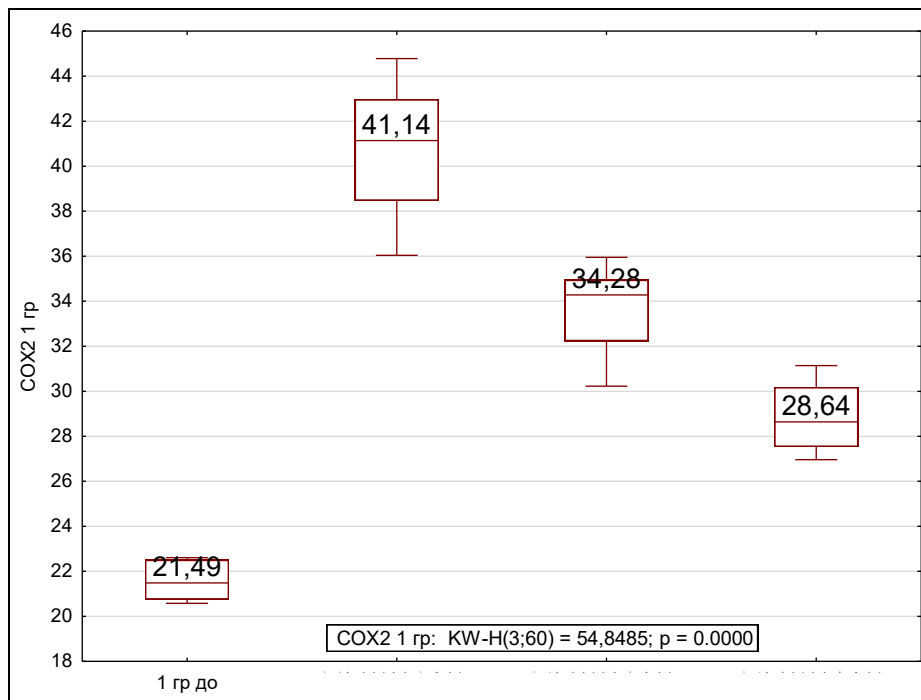


Рисунок 23 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии COX-2 в первой группе

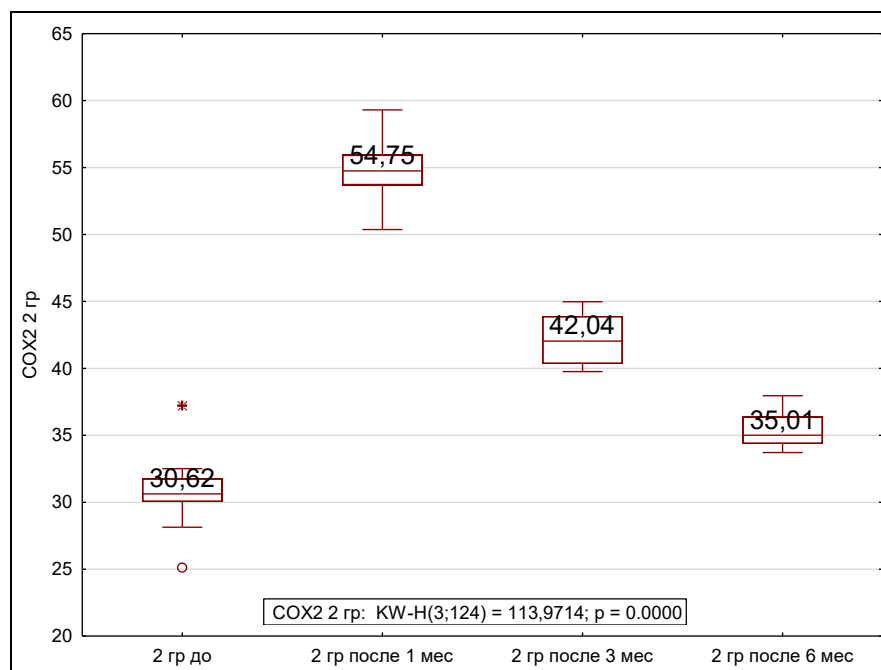


Рисунок 24 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии COX-2 во второй группе

В третьей группе были выявлены достоверные различия при сравнении уровня экспрессии COX-2 до имплантации по сравнению с уровнем экспрессии этого протеина через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации ($p \leq 0,01$) (рисунок 25).

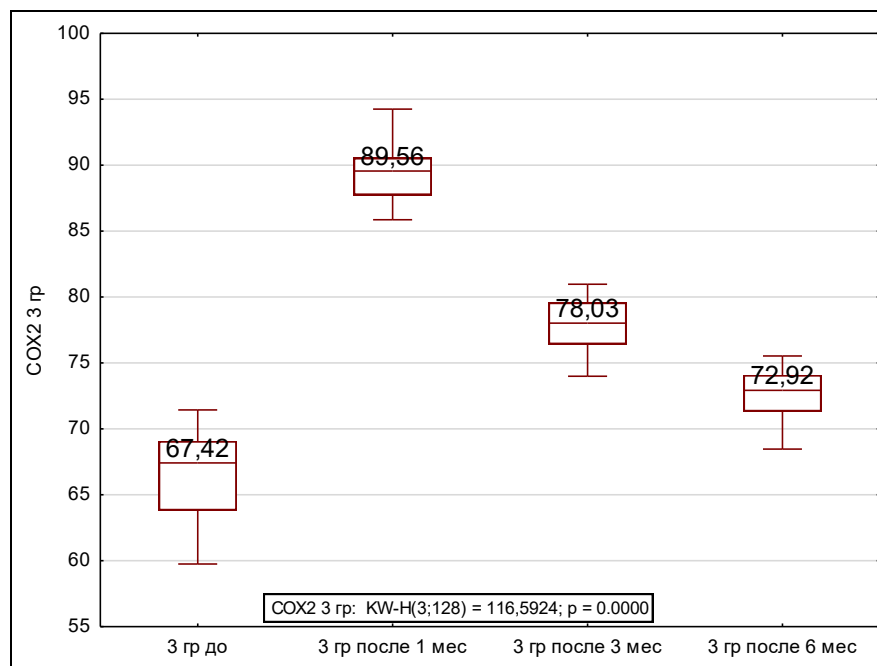


Рисунок 25 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии COX-2 в третьей группе

3.13 Циклооксигеназа-3

Результаты проведенного исследования по маркеру COX-3 с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 8. Наиболее информативными показатели COX-3 были во второй группе пациентов.

Таблица 8 — Оценка информативности уровня COX-3 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$3,37 \pm 0,44$	$4,27 \pm 0,78$	0,46
2 группа	$7,21 \pm 0,74$	$8,66 \pm 0,93$	0,58
3 группа	$12,99 \pm 0,89$	$13,76 \pm 0,76$	0,10

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) в первой группе были выявлены при сравнении уровня экспрессии СОХ-3 через 1 и 3 месяца после имплантации с уровнем экспрессии данного маркера до имплантации (рисунок 26). Между уровнями экспрессии СОХ-3 через 6 месяцев после имплантации и уровнем до имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,75$). При сравнении уровня экспрессии СОХ-3 через 1 и 3 месяца после имплантации между собой в первой группе пациентов статистически достоверных различий выявлено не было ($p = 0,29$).

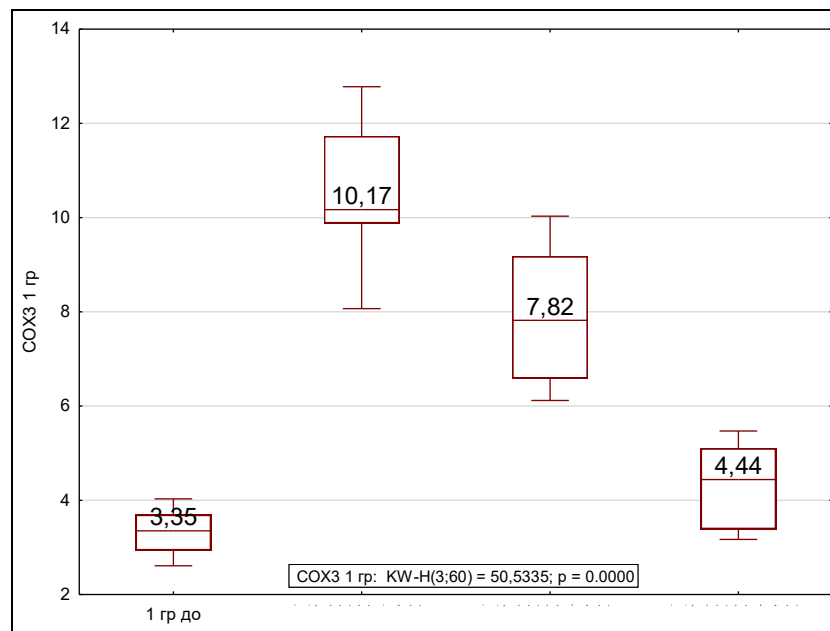


Рисунок 26 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии СОХ-3 в первой группе

Во второй группе достоверные различия были выявлены при сравнении уровня экспрессии СОХ-3 до имплантации с уровнем экспрессии данного биомаркера через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации ($p \leq 0,01$) (рисунок 27). Между уровнями экспрессии СОХ-3 во второй группе до имплантации и через 6 месяцев статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,07$).

В третьей группе достоверные различия были выявлены при сравнении уровня экспрессии СОХ-3 до имплантации с уровнем экспрессии этого биомаркера через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации ($p \leq 0,01$) (рисунок 28).

Между уровнями экспрессии СОХ-3 до имплантации и через 6 месяцев статистически значимых различий в третьей группе выявлено не было ($p = 0,59$).

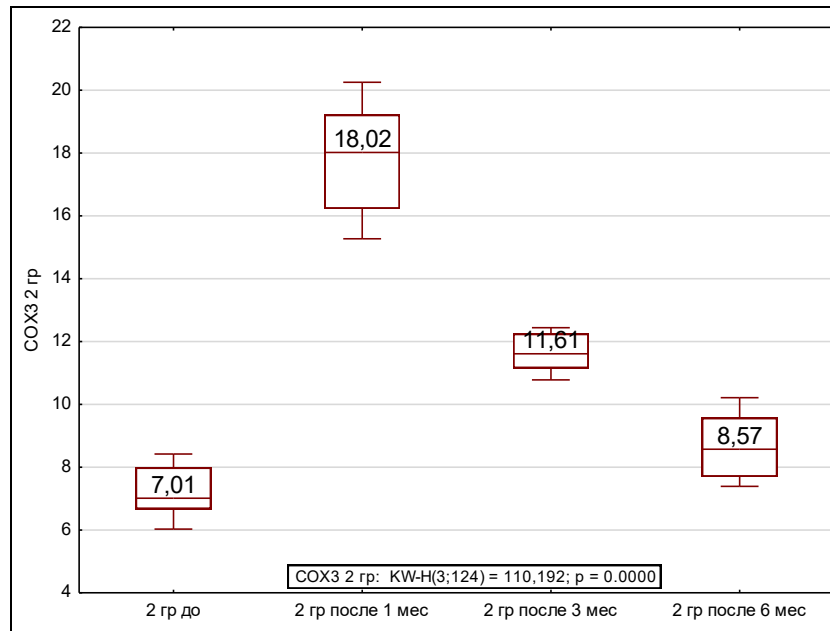


Рисунок 27 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии СОХ-3 во второй группе

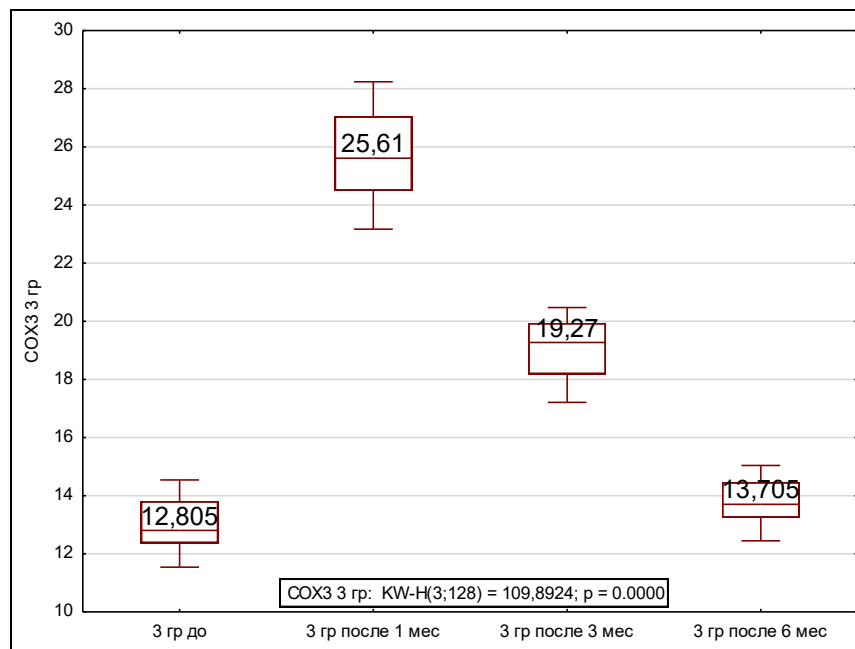


Рисунок 28 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии СОХ-3 в третьей группе

3.14 Фактор роста эндотелия сосудов

Результаты проведенного исследования по маркеру VEGF с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 9. Наиболее информативными показателями VEGF выявлены в двух группах: 1 и 2. При этом в первой группе показатель является высокоинформативным.

Таблица 9 — Оценка информативности уровня VEGF с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$31,08 \pm 1,37$	$22,19 \pm 0,88$	6,51
2 группа	$18,87 \pm 1,06$	$15,54 \pm 0,69$	1,40*
3 группа	$10,42 \pm 1,25$	$9,09 \pm 0,66$	0,39
* $p < 0,01$ между группами.			

В первой группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии VEGF до имплантации и уровня экспрессии VEGF через 1 и 3 месяца после имплантации (рисунок 29). Между уровнем экспрессии VEGF в первой группе до имплантации и уровнем экспрессии VEGF через 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,11$). При сравнении уровня экспрессии VEGF в первой группе через 3 месяца после имплантации с уровнем экспрессии VEGF через 1 и 6 месяцев после имплантации достоверных различий выявлено не было ($p = 0,11$).

Во второй группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) по уровню экспрессии VEGF были выявлены через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации по сравнению с уровнем экспрессии протеина VEGF до имплантации (рисунок 30).

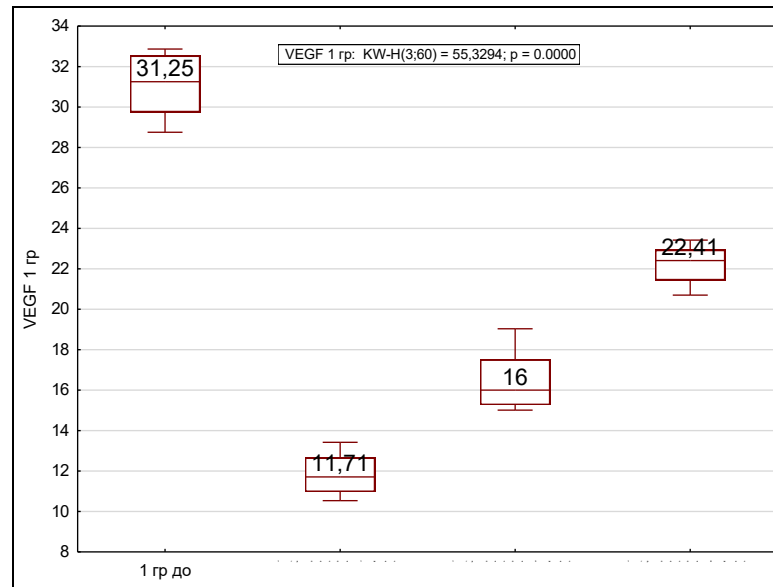


Рисунок 29 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VEGF в первой группе

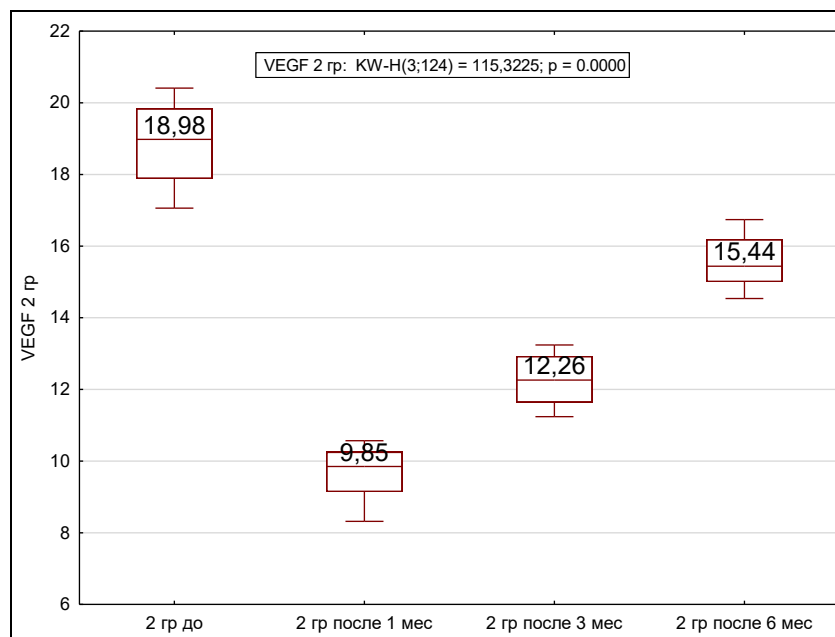


Рисунок 30 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VEGF во второй группе

В третьей группе были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) по уровню экспрессии VEGF через 1 и 3 месяца после имплантации при сравнении с уровнем экспрессии VEGF до имплантации (рисунок 31). Сравнение уровня экспрессии VEGF в третьей группе до имплантации и через 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий не выявило ($p = 0,19$).

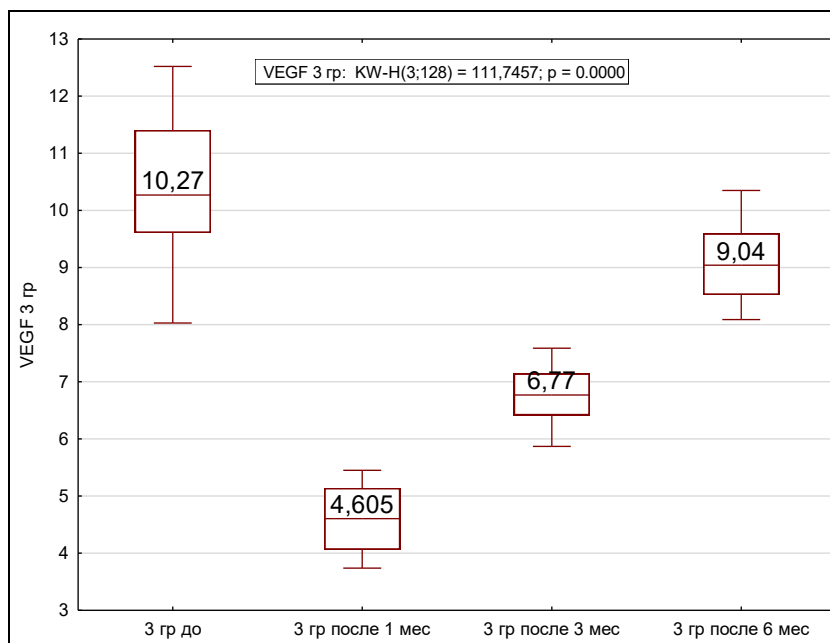


Рисунок 31 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VEGF в третьей группе

3.15 Рецептор фактор роста эндотелия сосудов

Результаты проведенного исследования по маркеру VEGFR с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 10. Информативные уровни экспрессии VEGFR были выявлены во всех группах.

Таблица 10 — Оценка информативности уровня VEGFR с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$18,35 \pm 0,67$	$15,51 \pm 0,40$	1,04
2 группа	$11,05 \pm 0,55$	$8,67 \pm 0,40$	1,26*
3 группа	$4,59 \pm 0,25$	$3,06 \pm 0,20$	1,35*

* $p < 0,01$ между группами.

В первой группе при сравнении уровня экспрессии VEGFR через 1 и 3 месяца после имплантации с уровнем экспрессии данного маркера до имплантации выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) (рисунок 32). Между уровнями VEGFR до имплантации и через 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,11$). При сравнении уровня экспрессии VEGFR через 1 и 6 месяцев после имплантации с уровнем экспрессии данного биомаркера через 3 месяца после имплантации достоверных различий не выявлено ($p = 0,11$).

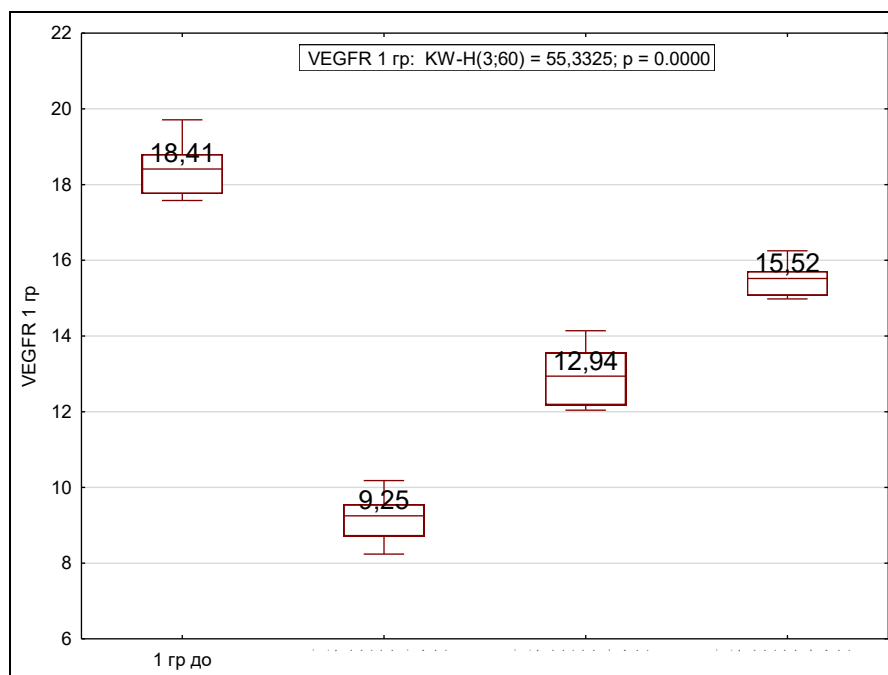


Рисунок 32 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VEGFR в первой группе

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены во второй группе пациентов при сравнении уровня экспрессии VEGF во всех трех реперных точках после имплантации с уровнем экспрессии данного маркера до имплантации (рисунок 33).

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии VEGF у пациентов третьей группы во всех трех реперных точках после имплантации с уровнем экспрессии данного биомаркера до имплантации

(рисунок 34). Между уровнями VEGFR через 3 и 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,37$).

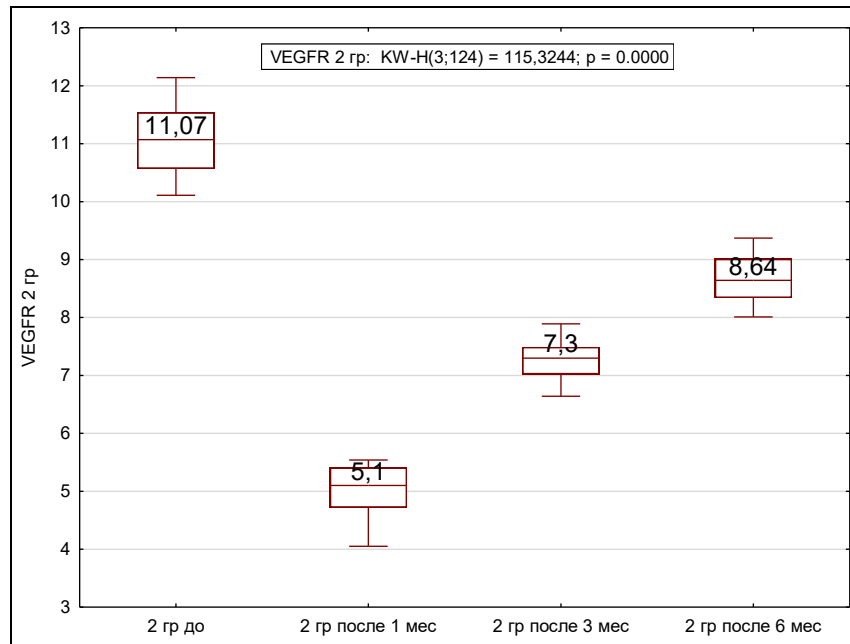


Рисунок 33 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VEGFR во второй группе

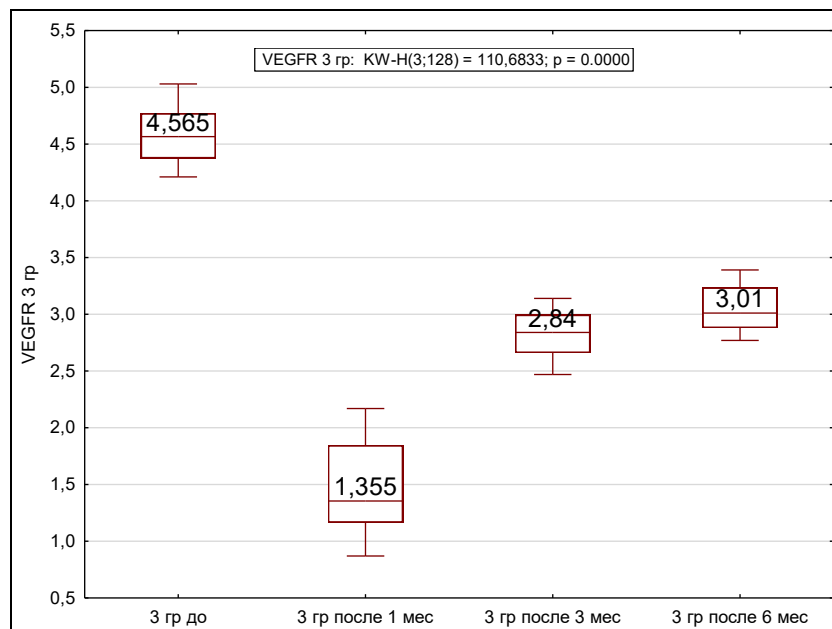


Рисунок 34 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VEGFR в третьей группе

3.16 Мелатонин

Результаты проведенного исследования по маркеру МТ при помощи оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 11. Информативные уровни МТ были выявлены во второй и третьей группе. В первой группе показатель МТ не продемонстрировал информативности.

Таблица 11 — Оценка информативности уровня МТ с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$11,54 \pm 0,39$	$11,12 \pm 0,49$	0,03
2 группа	$7,41 \pm 0,72$	$4,90 \pm 0,48$	2,26*
3 группа	$3,00 \pm 0,08$	$2,02 \pm 0,22$	0,83*
* $p < 0,01$ между группами.			

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии МТ через 1 месяц после имплантации с уровнем данного маркера до имплантации и через 3 месяца после имплантации у пациентов первой группы (рисунок 35). Между уровнями экспрессии МТ до имплантации и через 6 месяцев после имплантации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,47$). При сравнении уровня экспрессии данного биомаркера через 3 и 6 месяцев после имплантации между собой также не выявлены достоверные различия ($p = 1,00$).

При сравнении уровня экспрессии МТ во второй группе во всех трех реперных точках (через 1, 3 и 6 месяцев) после имплантации выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) с уровнем данного маркера до имплантации (рисунок 36). При сравнении уровня экспрессии МТ у пациентов второй группы через 3 и 6 месяцев после имплантации достоверные различия не выявлены ($p = 0,05$).

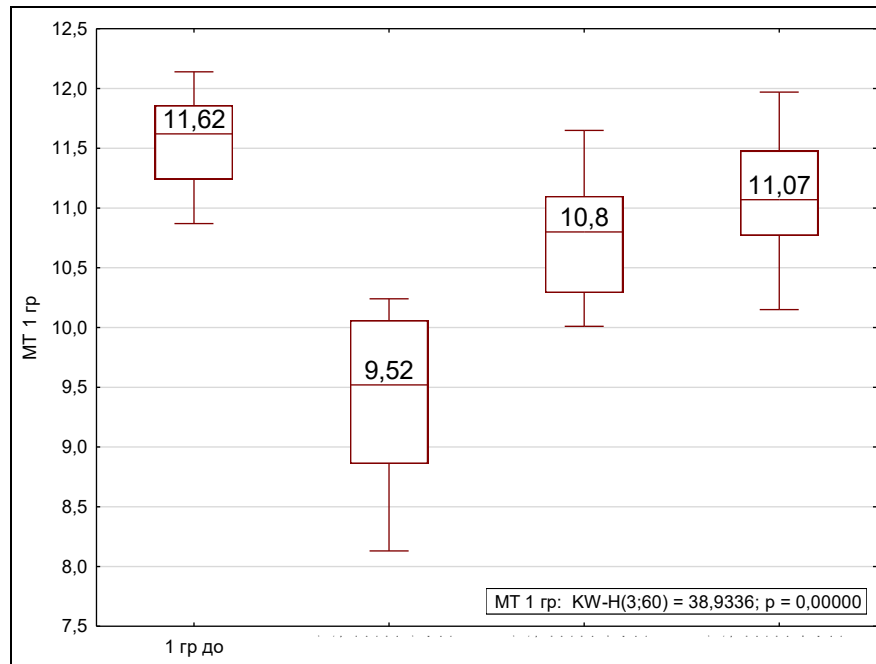


Рисунок 35 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии МТ в первой группе

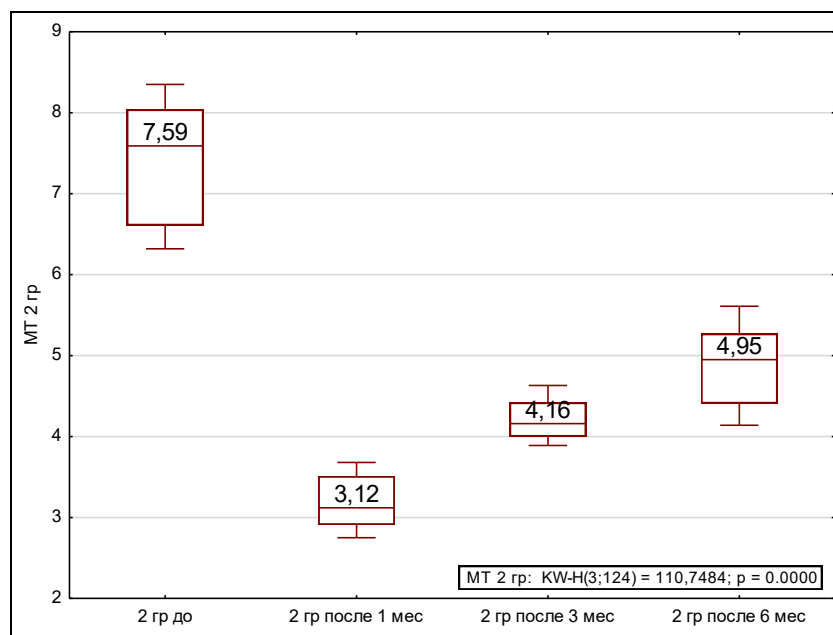


Рисунок 36 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии МТ во второй группе

В третьей группе пациентов при сравнении уровня экспрессии МТ через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации с уровнем данного маркера до имплантации выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) (рисунок 37). При сравнении уровня экспрессии МТ через 3 и 6 месяцев после имплантации достоверные различия ($p = 1,00$) не выявлены.

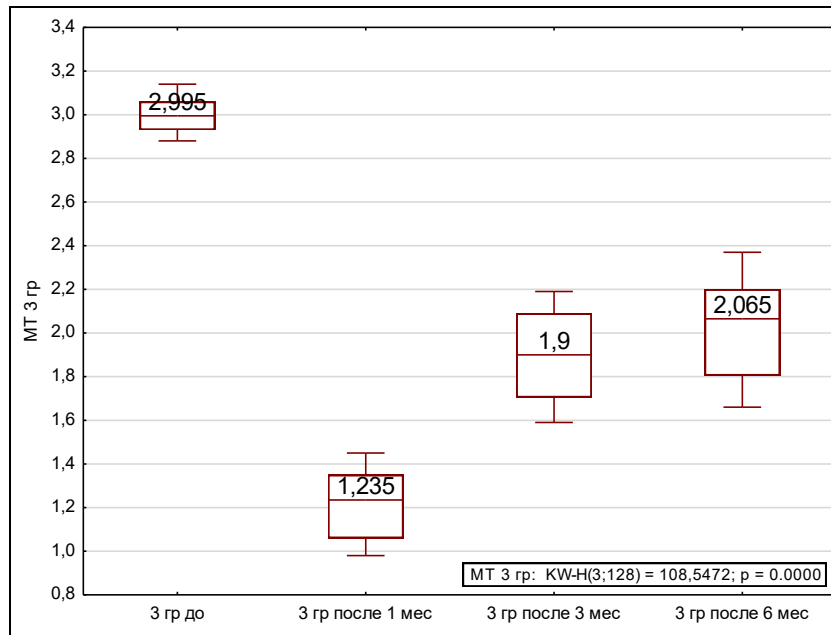


Рисунок 37 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии МТ в третьей группе

3.17 Рецептор к мелатонину 1

Результаты проведенного исследования по маркеру МТ1 с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 12. Информативные уровни МТ1 были выявлены в первой и второй группах, но высокой информативности они не продемонстрировали.

Таблица 12 — Оценка информативности уровня МТ1 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$9,25 \pm 0,62$	$7,64 \pm 0,25$	0,67*
2 группа	$4,59 \pm 0,46$	$3,48 \pm 0,31$	0,68*
3 группа	$1,81 \pm 0,16$	$1,55 \pm 0,19$	0,09*

* $p < 0,01$ между группами.

В первой группе пациентов при сравнении уровня экспрессии МТ1 во всех трех реперных точках с уровнем экспрессии МТ1 до имплантации выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) (рисунок 38). Статистически значимых различий ($p = 1,00$) между уровнями экспрессии МТ1 через 3 и 6 месяцев после имплантации не выявлено.

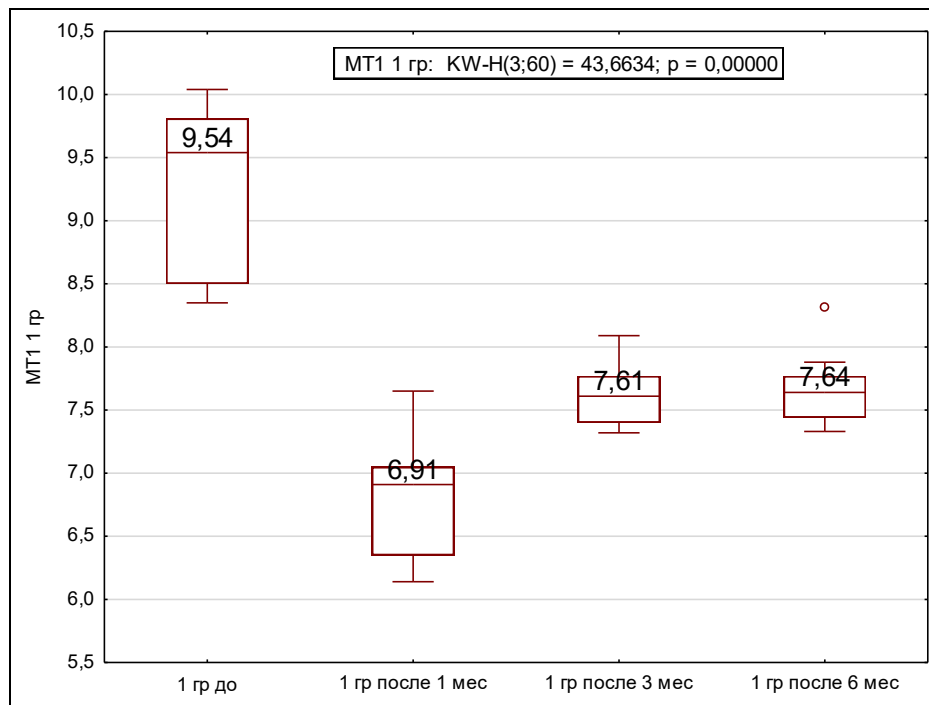


Рисунок 38 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии МТ1 в первой группе

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) выявлены при сравнении показателей МТ1 во всех трех реперных точках после имплантации с уровнем данного маркера до имплантации у пациентов второй группы (рисунок 39).

Достоверные различия ($p \leq 0,01$) выявлены при сравнении уровня экспрессии МТ1 во всех трех реперных точках после имплантации с уровнем экспрессии данного маркера до имплантации у пациентов третьей группы (рисунок 40). Статистических значимых различий ($p = 0,24$) по уровню экспрессии МТ1 через 3 и 6 месяцев после имплантации в этой группе не выявлено.

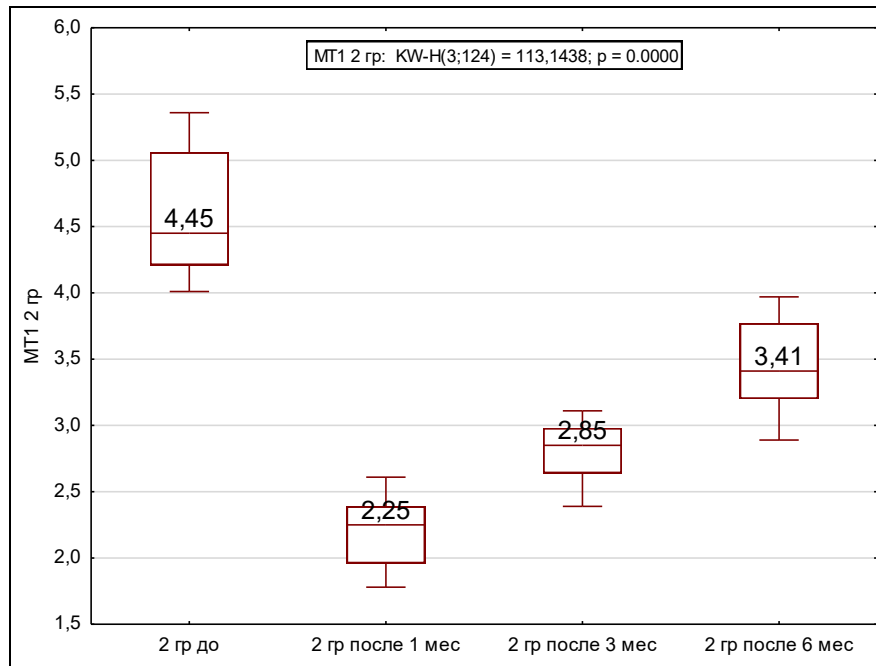


Рисунок 39 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии MT1 во второй группе

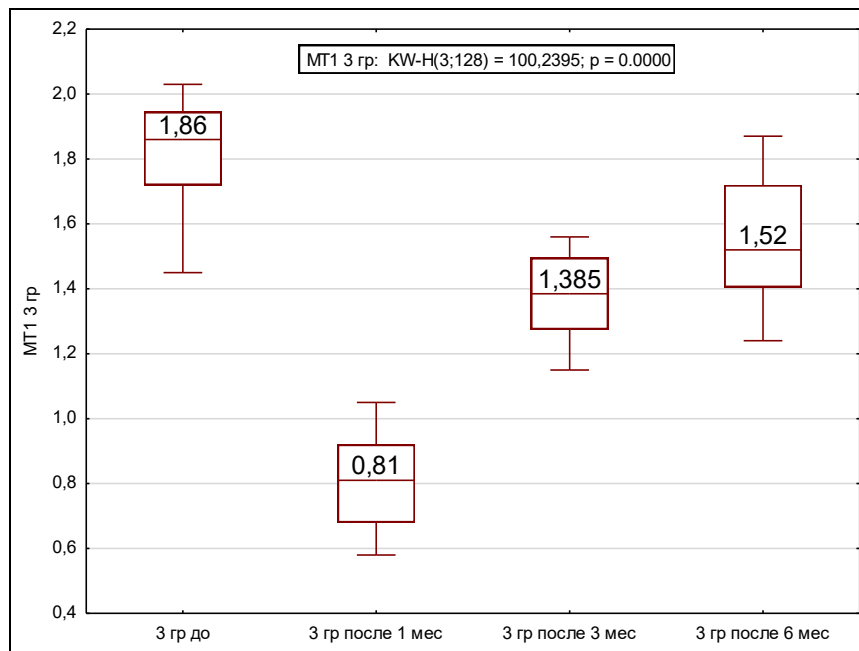


Рисунок 40 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии MT1 в третьей группе

3.18 Рецептор к мелатонину 2

Результаты проведенного исследования по маркеру МТ2 с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 13. Информативные уровни МТ2 были выявлены во всех группах, но высокую информативность продемонстрировали только у пациентов первой группы.

Таблица 13 — Оценка информативности уровня МТ2 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$9,12 \pm 0,32$	$5,18 \pm 0,60$	4,85*
2 группа	$5,12 \pm 0,43$	$3,87 \pm 0,13$	0,77*
3 группа	$2,01 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,15$	1,17*
* $p < 0,01$ между группами.			

В первой группе пациентов достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии МТ2 через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации с уровнем данного маркера до имплантации (рисунок 41). Статистически значимых различий по уровню экспрессии МТ2 в первой группе между другими периодами не выявлено ($p \geq 0,05$).

Статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии МТ2 во всех трех реперных точках после имплантации с уровнем данного маркера до имплантации у пациентов второй группы (рисунок 42).

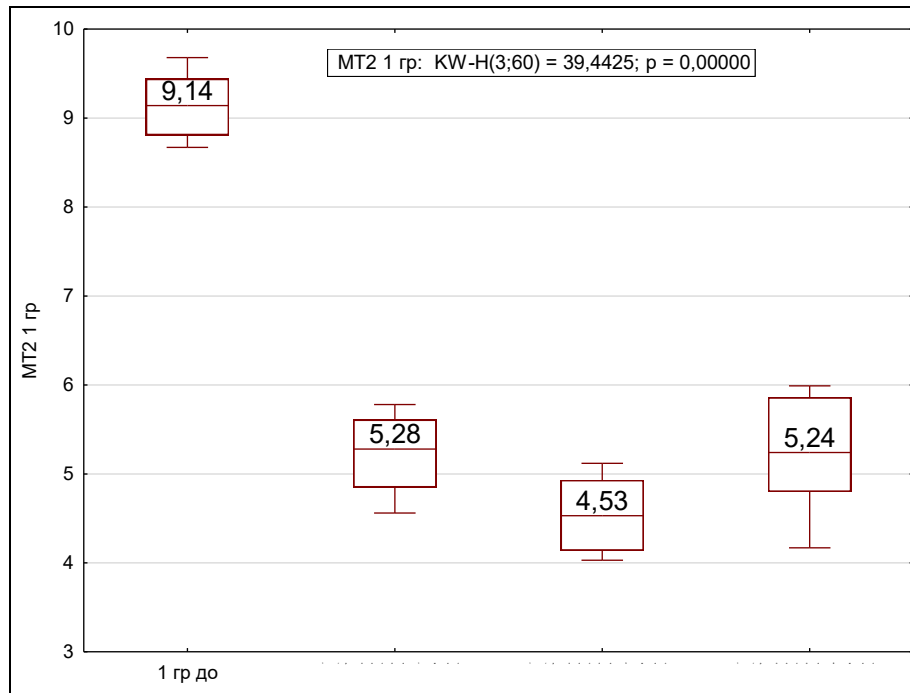


Рисунок 41 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии MT2 в первой группе

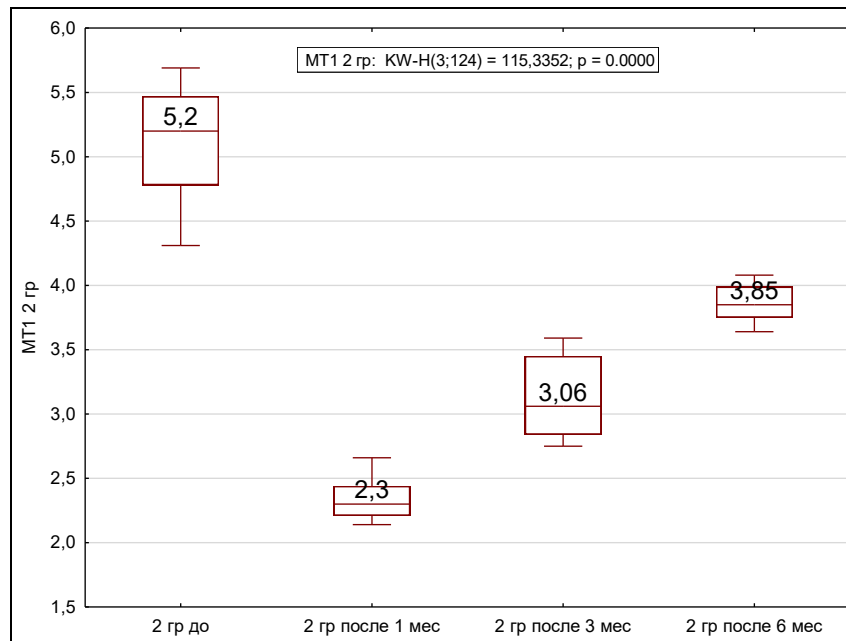


Рисунок 42 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии MT2 во второй группе

Статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии MT2 через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации с уровнем экспрессии данного маркера до имплантации (рисунок 43).

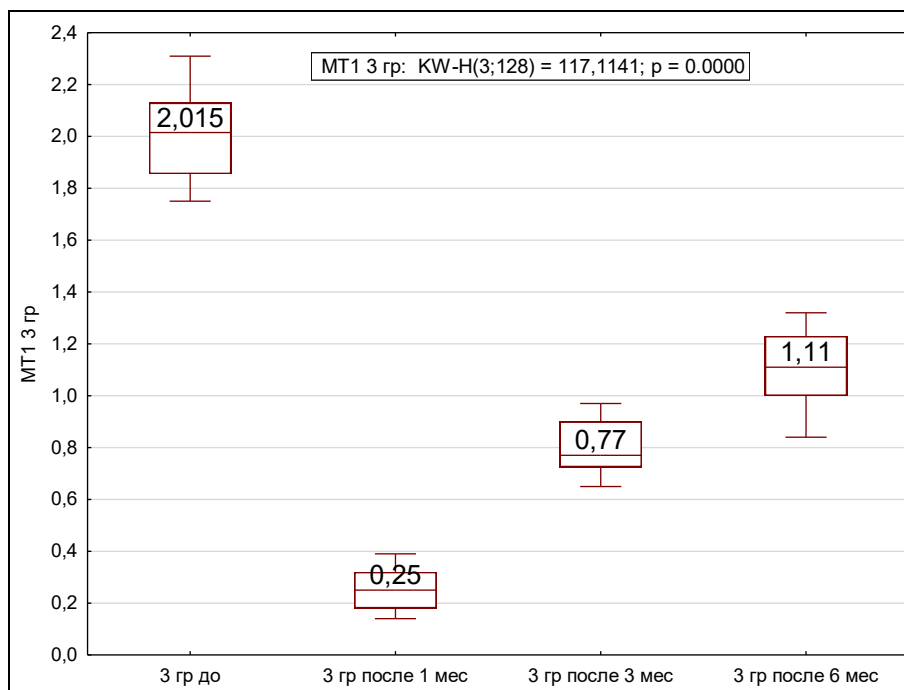


Рисунок 43 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии MT2 в третьей группе

3.19 Ядерный белок нервных клеток

Результаты проведенного исследования по маркеру NeuN при помощи оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 14. Высокую информативность маркер NeuN продемонстрировал для первой и особенно для второй группы.

Таблица 14 — Оценка информативности уровня NeuN с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$17,35 \pm 0,61$	$10,81 \pm 0,55$	6,73
2 группа	$13,60 \pm 0,71$	$6,10 \pm 0,38$	13,05*
3 группа	$6,84 \pm 0,43$	$6,11 \pm 0,56$	0,18

* $p < 0,01$ между группами.

В первой группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии NeuN у пациентов до имплантации и уровня экспрессии NeuN через 1 и 3 месяца после имплантации (рисунок 44). Статистических различий в первой группе между уровнем экспрессии NeuN до имплантации и уровнем экспрессии этого биомаркера через 6 месяцев после имплантации выявлено не было ($p = 0,11$).

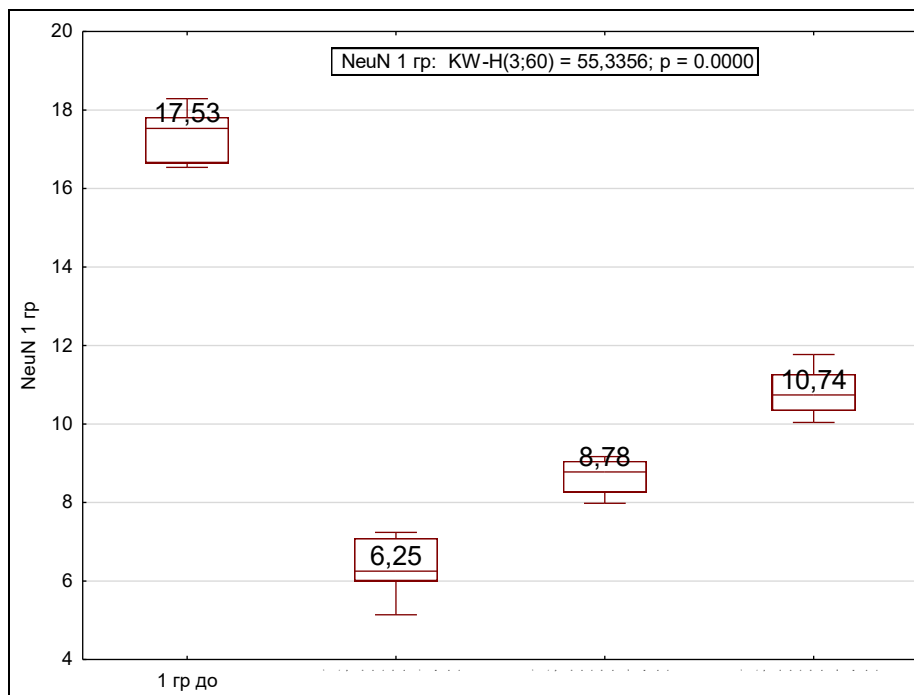


Рисунок 44 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NeuN в первой группе

Во второй группе были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) уровня экспрессии NeuN через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации и уровня экспрессии NeuN до имплантации (рисунок 45). Статистических различий во второй группе по показателю уровня экспрессии NeuN через 3 месяца после имплантации и через 6 месяцев после имплантации не оказалось ($p = 1,00$).

В третьей группе были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) уровня экспрессии NeuN через 1 и 3 месяца после имплантации и уровня экспрессии NeuN до имплантации (рисунок 46). Статистических различий между уровнями

экспрессии NeuN до имплантации и через 6 месяцев после имплантации выявлено не было ($p = 0,11$).

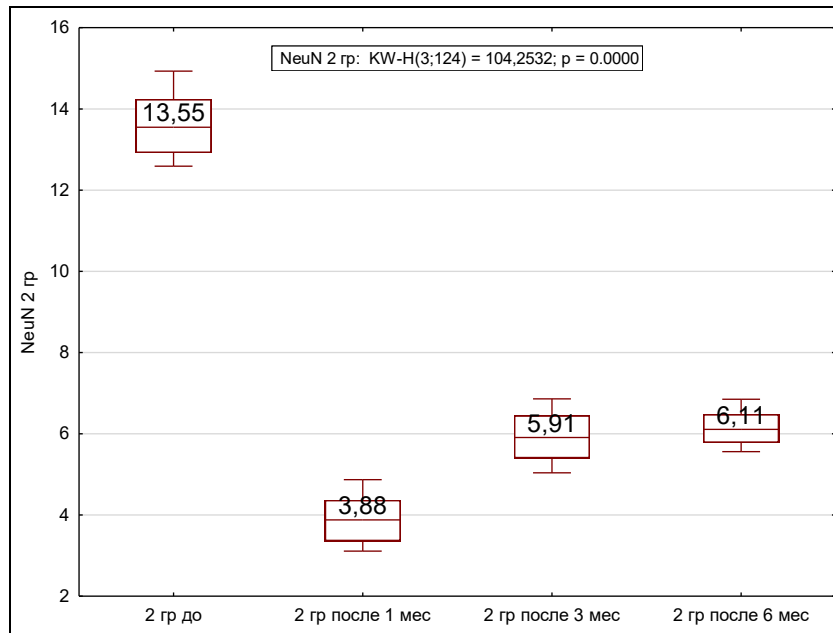


Рисунок 45 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NeuN во второй группе

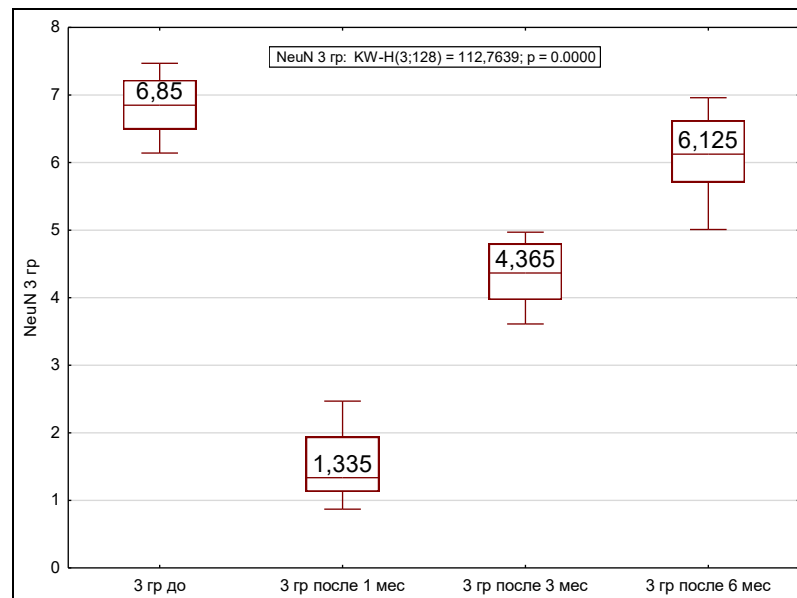


Рисунок 46 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NeuN в третьей группе

3.20 Оксид азота

Результаты проведенного исследования по маркеру NO при помощи оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 15. Высокую информативность маркер NO продемонстрировал для всех исследуемых групп.

Таблица 15 — Оценка информативности уровня NO с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$2,70 \pm 0,48$	$5,83 \pm 0,32$	5,25*
2 группа	$6,05 \pm 0,49$	$9,62 \pm 0,63$	3,59*
3 группа	$8,20 \pm 0,47$	$14,79 \pm 0,52$	8,46*
* $p < 0,01$ между группами.			

В первой группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении показателей NO до имплантации по сравнению показателями уровня экспрессии NeuN через 1, 3 и 6 месяцев (рисунок 47). Сравнение уровней экспрессии через 3 месяца после имплантации и через 6 месяцев после имплантации статистических зависимых различий не выявило ($p = 0,78$).

Во второй группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении уровня экспрессии NO через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации между собой и уровнем экспрессии NO до имплантации (рисунок 48).

В третьей группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) уровня экспрессии NO были выявлены между собой через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации и уровнем экспрессии NO до имплантации (рисунок 49)).

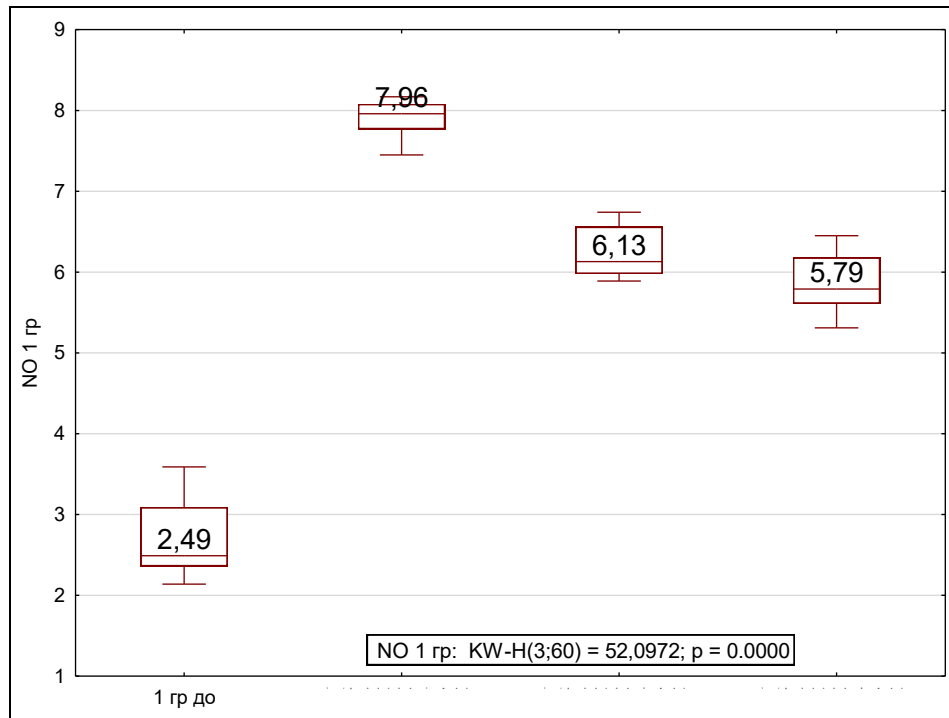


Рисунок 47 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NO в первой группе

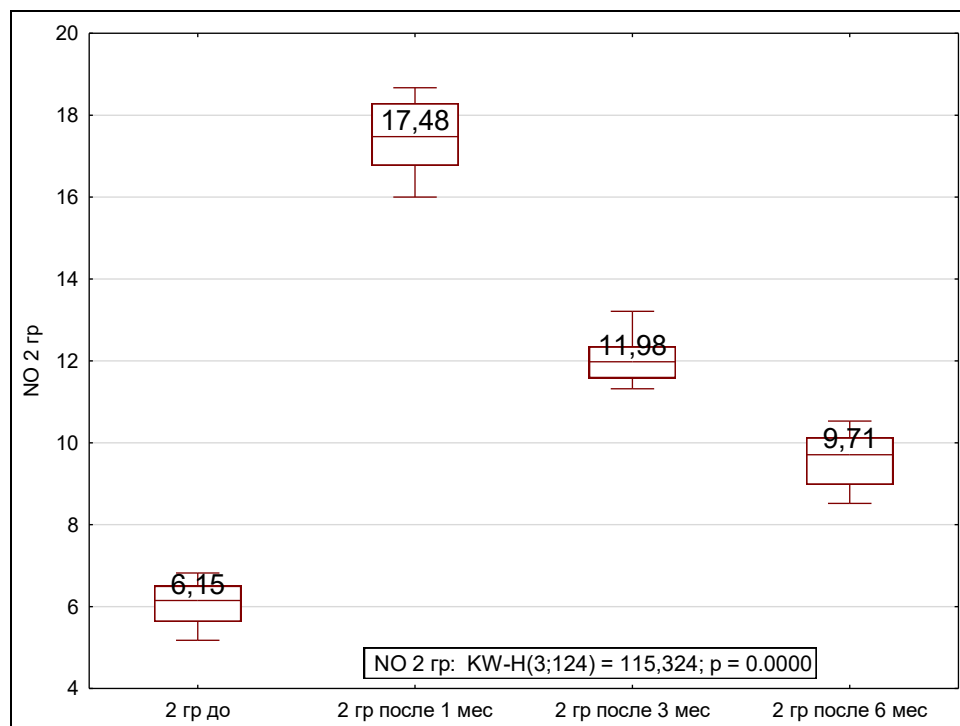


Рисунок 48 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NO во второй группе

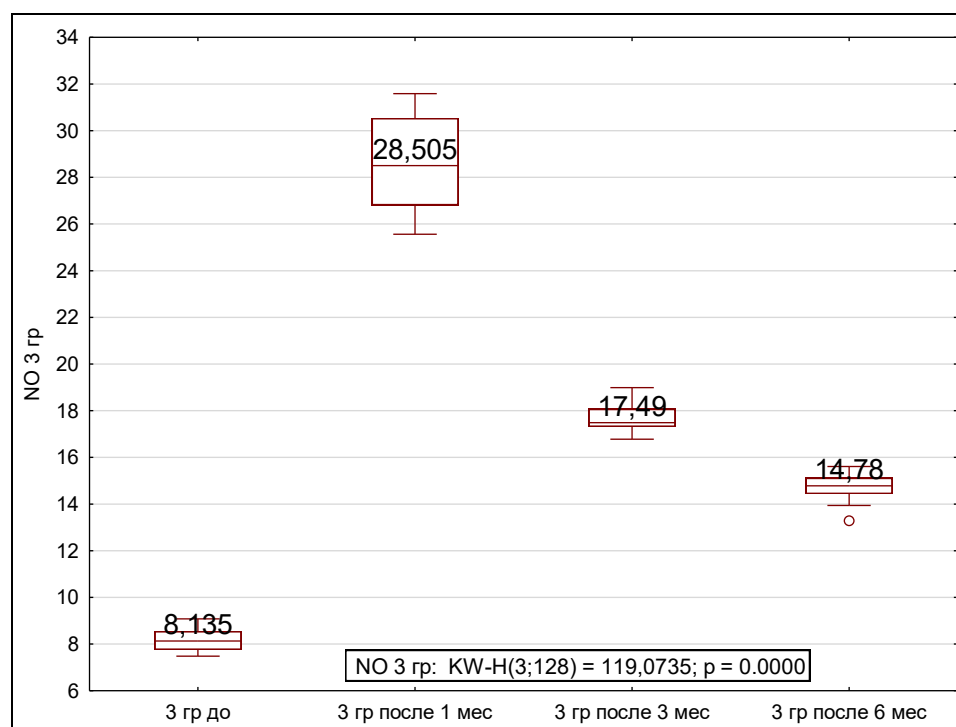


Рисунок 49 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NO в третьей группе

3.21 Нейронспецифическая енолаза

Результаты оценки информативности уровня NSE с использованием мер информативности Кульбака представлены в таблице 16. Высокую информативность маркер NSE продемонстрировал только для третьей группы, тем не менее для первой и второй групп NSE также является информативным.

Таблица 16 — Оценка информативности уровня NSE с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$15,83 \pm 0,31$	$18,29 \pm 0,44$	0,77*
2 группа	$18,83 \pm 0,83$	$24,16 \pm 0,84$	2,89*
3 группа	$18,72 \pm 0,50$	$24,44 \pm 0,16$	3,30*

* $p < 0,01$ между группами.

В первой группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении показателей NSE в группе до имплантации по сравнению с этим показателем через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации (рисунок 50). Между уровнями экспрессии NSE в первой группе через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации статистически зависимых различий не оказалось ($p \geq 0,05$).

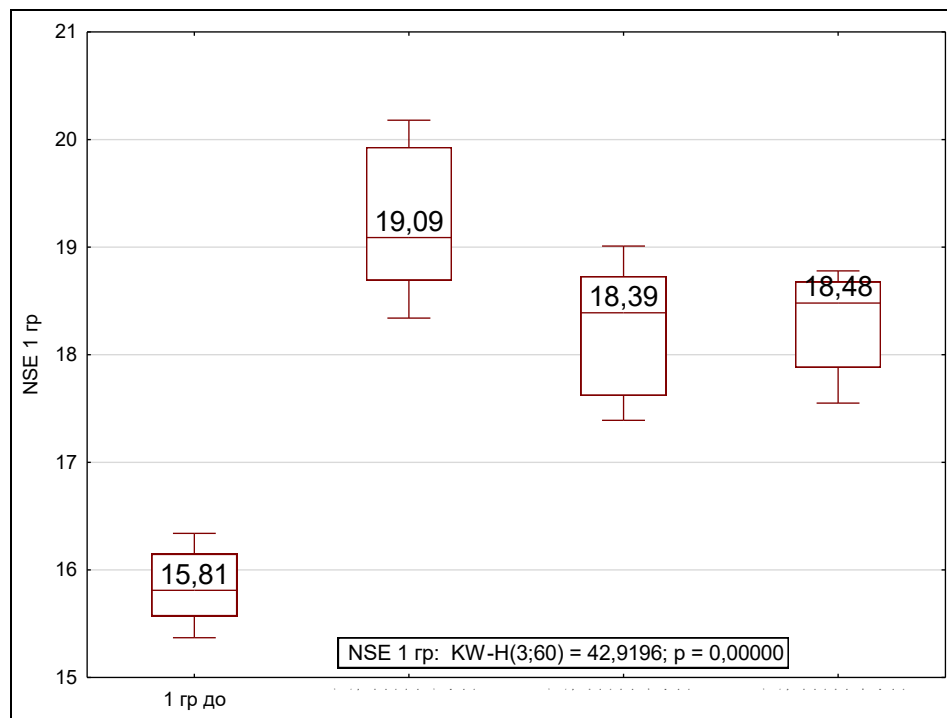


Рисунок 50 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NSE в первой группе

Во второй группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) между собой были выявлены при сравнении уровня экспрессии NSE через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после имплантации (рисунок 51).

В третьей группе достоверные различия были выявлены при сравнении показателей NSE у всех пациентов через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации между собой ($p \leq 0,01$) (рисунок 52). У пациентов третьей группы между уровнями экспрессии NSE через 3 и 6 месяцев после имплантации статистических различий выявлено не было ($p = 1,00$).

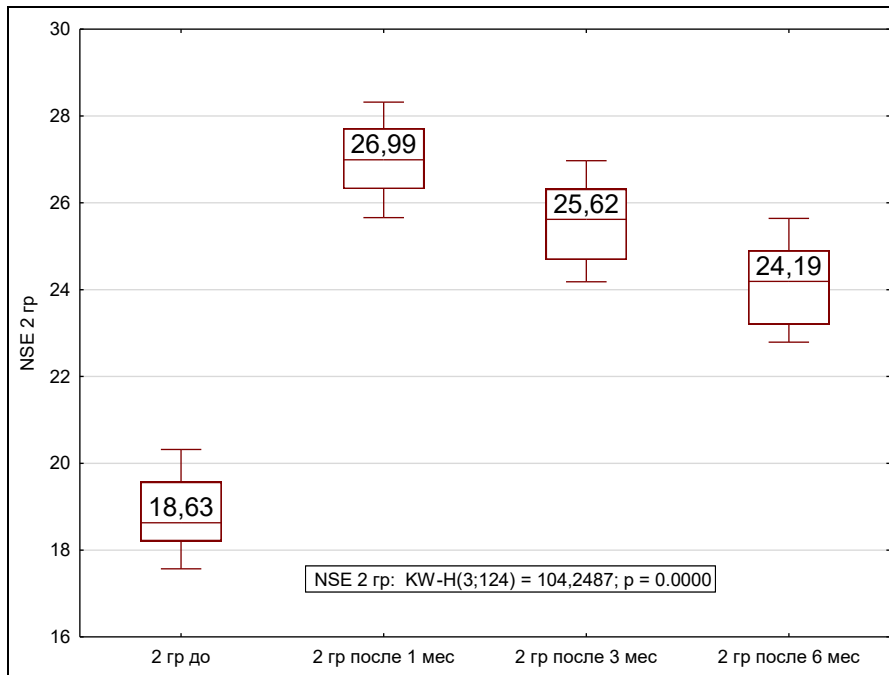


Рисунок 51 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NSE во второй группе

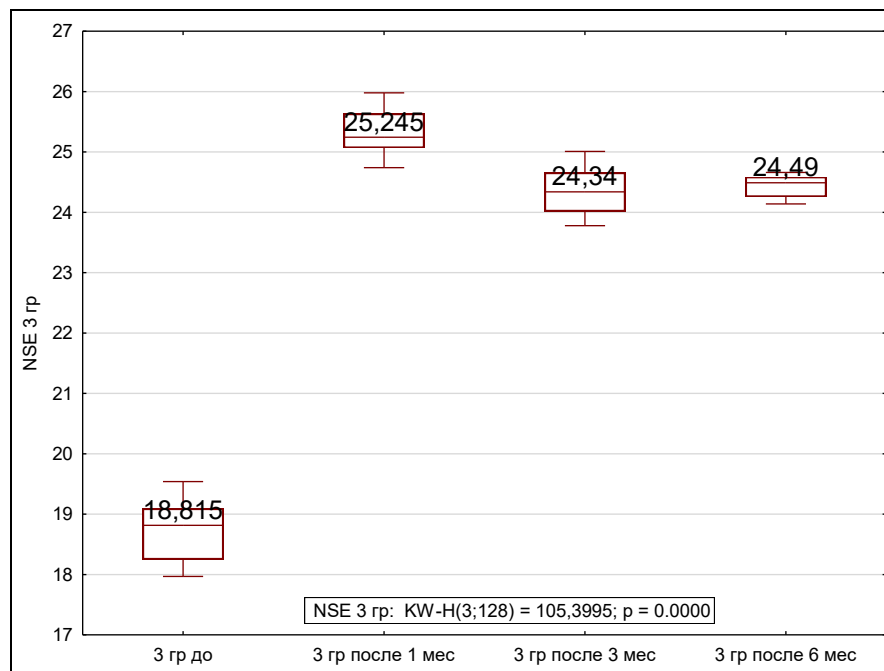


Рисунок 52 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии NSE в третьей группе

3.22 Молекула клеточной адгезии сосудов-1

Результаты проведенного исследования по маркеру VCAM1 с помощью оценки информативности Кульбака по исследуемым группам представлены в таблице 17. Высокую информативность маркер VCAM1 продемонстрировал только для третьей группы, тем не менее для первой и второй групп VCAM1 также является информативным.

Таблица 17 — Оценка информативности уровня VCAM1 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	$2,67 \pm 0,27$	$4,68 \pm 0,27$	2,45
2 группа	$6,71 \pm 0,62$	$8,63 \pm 0,86$	1,05*
3 группа	$8,92 \pm 1,27$	$14,11 \pm 0,54$	5,18*
* $p < 0,01$ между группами.			

В первой группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении показателей VCAM1 до имплантации и через 1 и 3 месяца после имплантации, но между собой показатели уровня экспрессии через 1 и 3 месяца после имплантации не отличались ($p = 0,11$) (рисунок 53). Статистических различий между уровнем экспрессии VCAM1 до имплантации и этим показателем через 6 месяцев после имплантации выявлено не было ($p = 0,11$).

Во второй группе были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) при сравнении показателей уровня экспрессии VCAM1 до имплантации и через 1, 3 и 6 месяцев (рисунок 54).

В третьей группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении показателей уровня экспрессии VCAM1 через 1, 3 и 6 месяцев после имплантации и до нее. Сравнение уровня экспрессии VCAM1 в третьей группе через 3 и 6 месяцев после имплантации и уровня экспрессии VCAM1 до

имплантации статистически зависимых различий не выявило ($p = 1,00$) (рисунок 55).

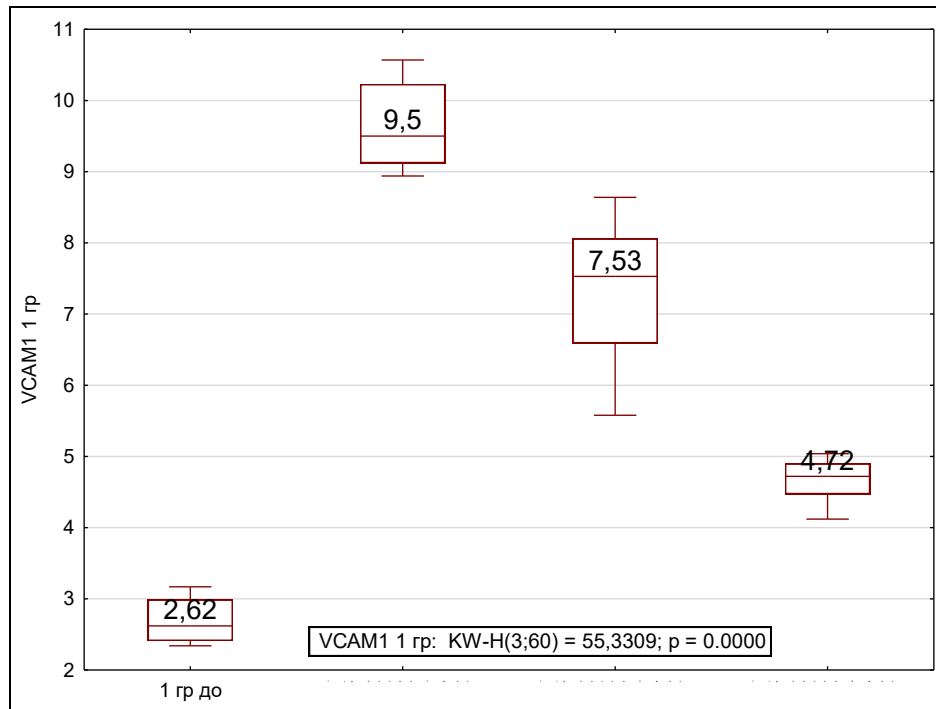


Рисунок 53 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VCAM1 в первой группе

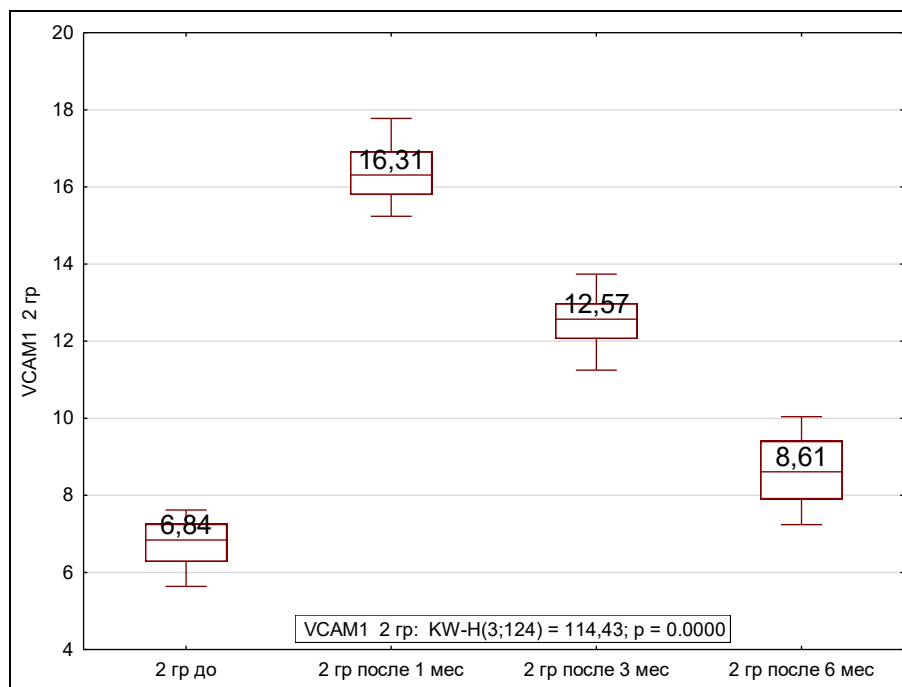


Рисунок 54 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VCAM1 во второй группе

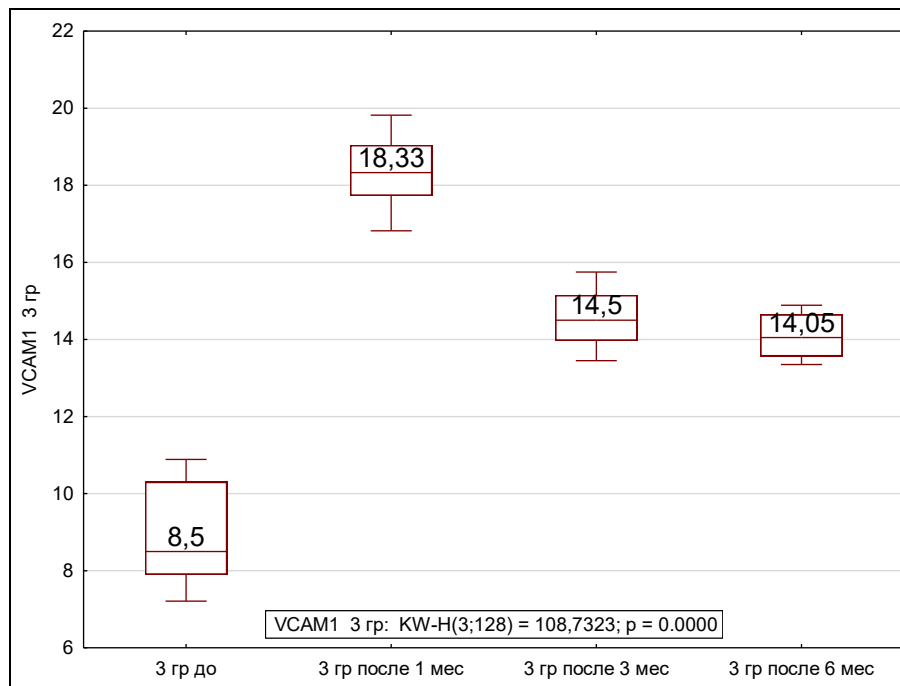


Рисунок 55 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии VCAM1 в третьей группе

3.23 Клаудин-1

Результаты проведенного исследования по оценке информативности Кульбака маркера CLDN1 представлены в таблице 18. Высокую информативность маркер CLDN1 продемонстрировал для всех групп.

Таблица 18 — Оценка информативности уровня CLDN1 с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	26,21 ± 1,30	17,38 ± 1,00	7,89
2 группа	18,98 ± 1,08	13,80 ± 0,88	3,58*
3 группа	11,23 ± 1,14	6,87 ± 0,40	4,66*

* $p < 0,01$ между группами.

В первой группе пациентов при сравнении уровня экспрессии CLDN1 через 1 и 3 месяца после имплантации с уровнем экспрессии данного маркера до имплантации были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) (рисунок 56). Уровни экспрессии CLDN1 через 1 и 3 месяца после имплантации статистически значимо не различались ($p \geq 0,05$). Статистических различий ($p \geq 0,05$) между уровнем экспрессии CLDN1 через 6 месяцев после имплантации и уровнем экспрессии данного маркера до имплантации в первой группе пациентов не выявлено.

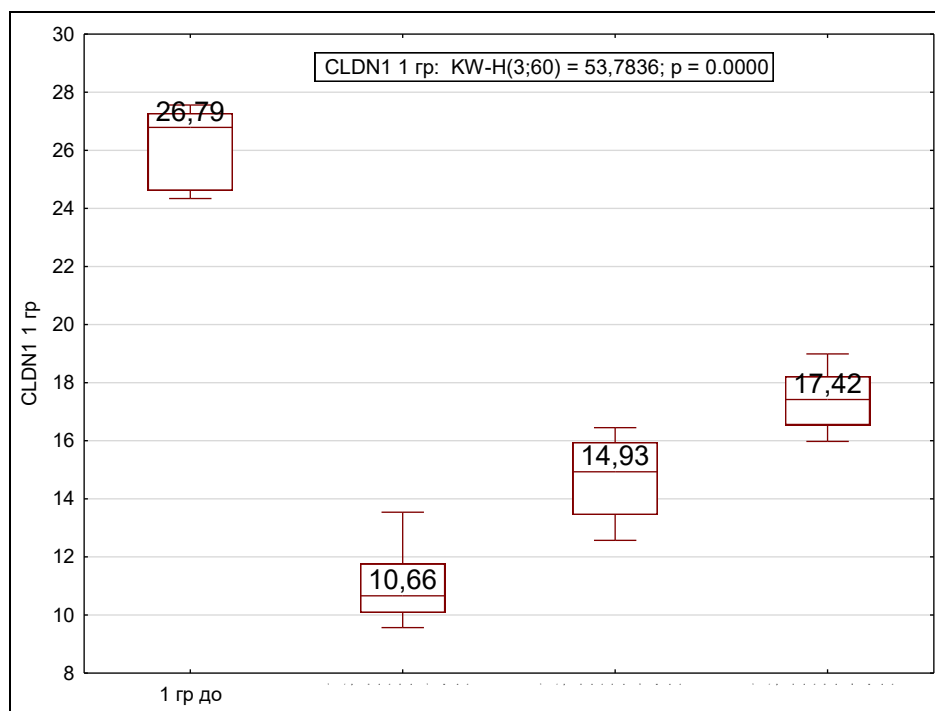


Рисунок 56 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии CLDN1 в первой группе

Статистически достоверные различия были выявлены при сравнении показателей CLDN1 во всех трех реперных точках после имплантации ($p \leq 0,01$) между собой у пациентов второй группы, кроме уровня экспрессии данного маркера через 3 и 6 месяцев после имплантации ($p = 1,00$) (рисунок 57).

В третьей группе пациентов были выявлены достоверные различия ($p \leq 0,01$) при сравнении уровня экспрессии CLDN1 между собой во всех трех реперных

точках после имплантации, кроме уровня экспрессии данного маркера через 1 и 3 месяца после имплантации ($p = 0,08$) (рисунок 58).

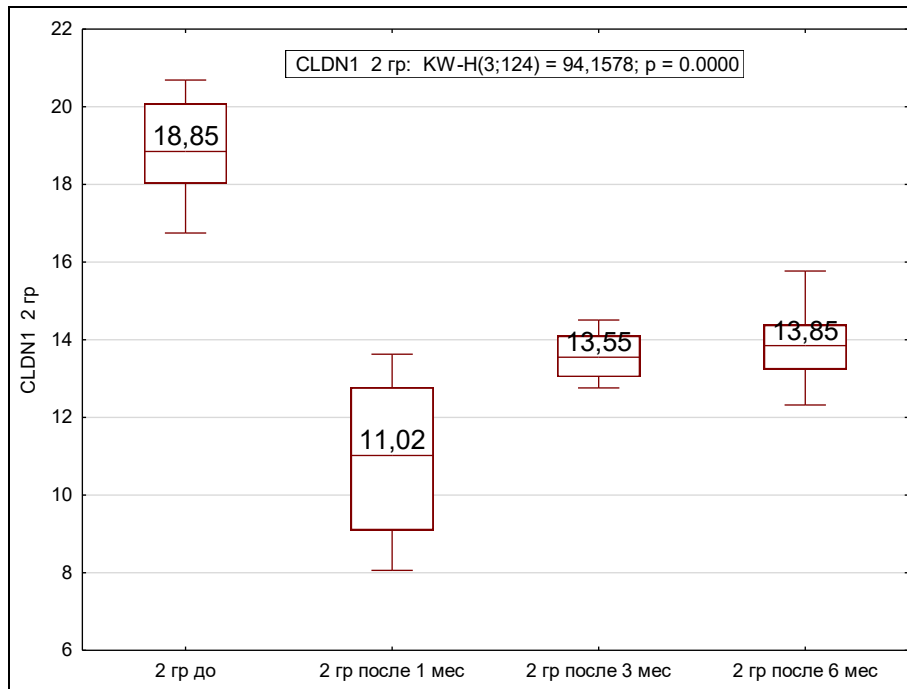


Рисунок 57 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии CLDN1 во второй группе

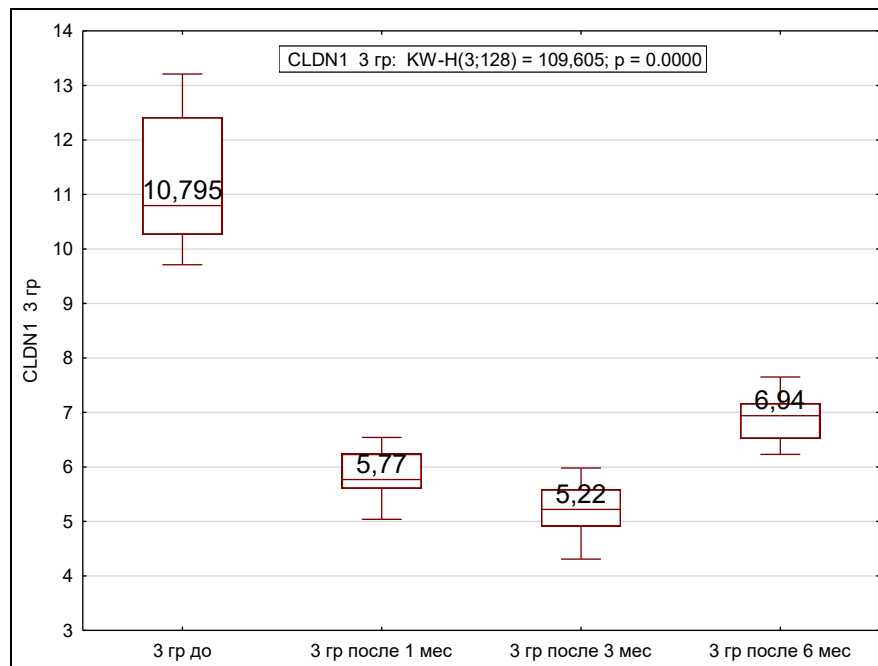


Рисунок 58 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии CLDN1 в третьей группе

3.24 E-кадгерин

Результаты проведенного исследования по маркеру E-cadherin с помощью оценки информативности Кульбака представлены в таблице 19. Маркер E-cadherin продемонстрировал информативность для всех групп, но высокая информативность этого белка наблюдалась только в первой группе.

Таблица 19 — Оценка информативности уровня E-cadherin с использованием мер информативности Кульбака

Номер группы	До имплантации	После 6 месяцев	$J(x_i)$
1 группа	17,44 ± 0,72	11,60 ± 1,12	5,16*
2 группа	9,45 ± 0,36	6,57 ± 0,39	2,28*
3 группа	4,66 ± 0,61	2,89 ± 0,40	1,84*
* $p < 0,01$ между группами.			

В первой группе достоверные различия ($p \leq 0,01$) по уровню экспрессии E-cadherin были выявлены при сравнении показателей во всех трех реперных точках после имплантации между собой, кроме уровня экспрессии данного маркера через 3 и 6 месяцев после имплантации ($p = 1,00$) (рисунок 59).

Во второй группе пациентов достоверные различия ($p \leq 0,01$) по уровню экспрессии E-cadherin были выявлены при сравнении между собой показателей во всех трех реперных точках после имплантации, кроме уровня экспрессии данного маркера через 3 и 6 месяцев после имплантации ($p = 0,24$) (рисунок 60).

В третьей группе статистически значимые различия ($p \leq 0,01$) были выявлены при сравнении показателей E-cadherin при сравнении между собой показателей во всех трех реперных точках после имплантации, кроме уровня экспрессии данного маркера через 3 и 6 месяцев после имплантации ($p = 0,07$) (рисунок 61).

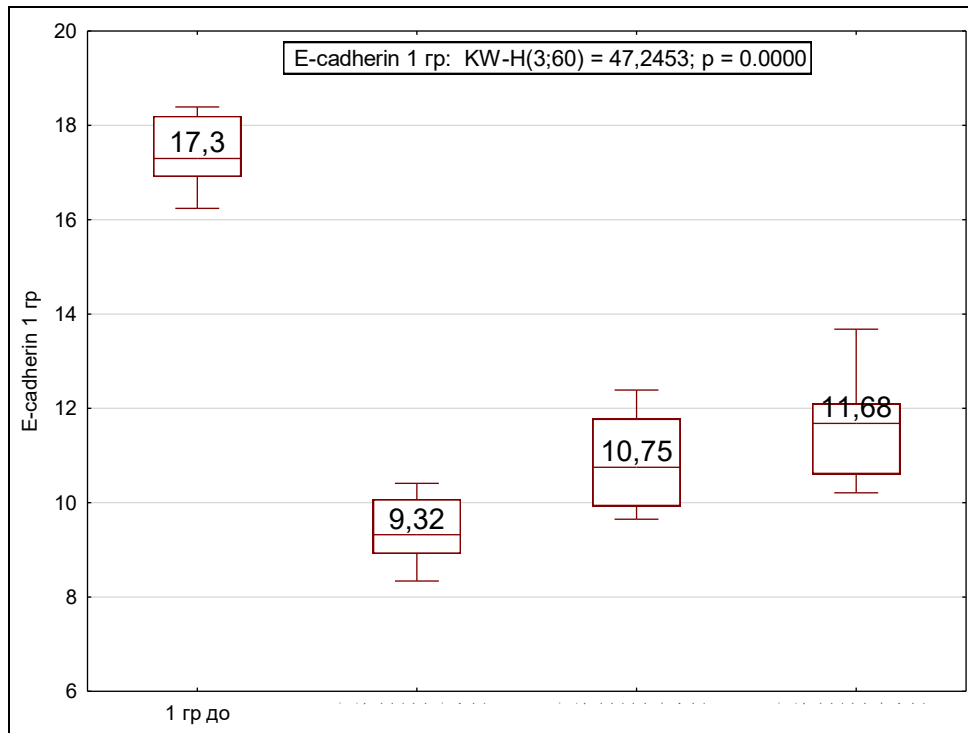


Рисунок 59 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии E-cadherin в первой группе

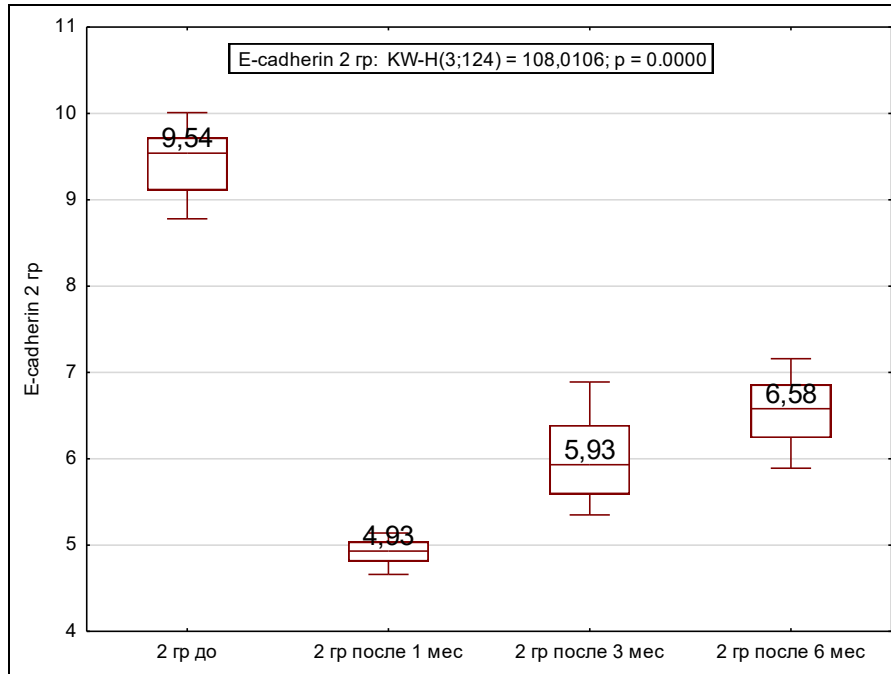


Рисунок 60 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии E-cadherin во второй группе

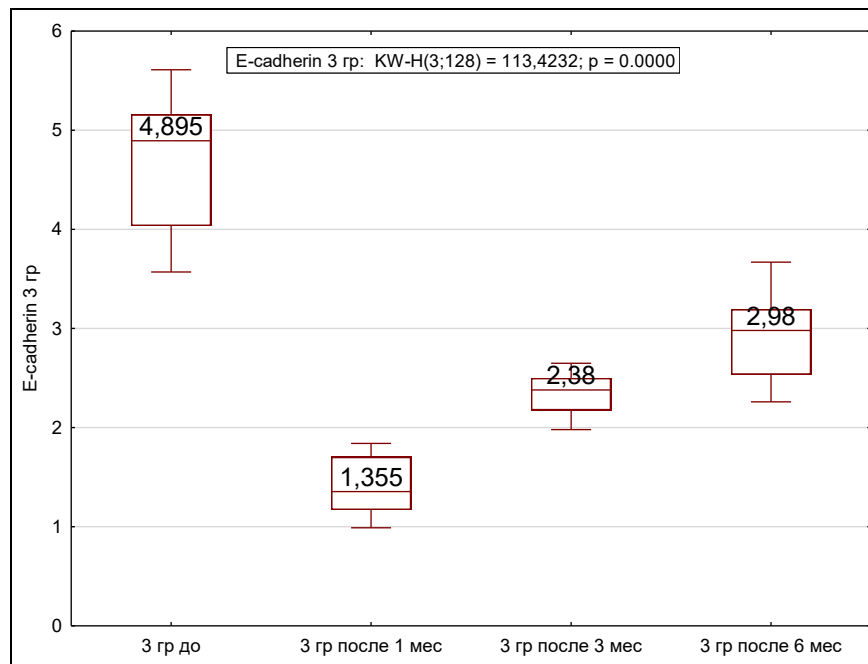


Рисунок 61 — Диаграмма размахов относительной площади экспрессии E-cadherin в третьей группе

3.25 Анализ временной динамики данных по выделенным маркерам

В данном разделе решались две задачи:

- 1) оценить, насколько все исследуемые группы различаются биомаркерам в зависимости от возрастной категории с учетом временных интервалов (до имплантации, спустя месяц, три месяца и полгода лечения);
- 2) оценить различия трех групп по биомаркеру до начала лечения.

Статистический анализ данных по возрастным категориям.

Данные по α -тубулину

Для сравнительного анализа по возрастам для начала был применен тест Шапиро — Уилка, который используется для проверки гипотезы о том, что набор данных имеет нормальное распределение. Нормальное распределение, также известное как гауссовское распределение, является одним из наиболее распространенных распределений в статистике. Тест Шапиро — Уилка основан

на сравнении наблюдаемых данных с ожидаемыми значениями в нормальном распределении. Гипотезы, проверяемые этим тестом, формулируются следующим образом. Нулевая гипотеза (H_0): данные имеют нормальное распределение. Альтернативная гипотеза (H_1): данные не имеют нормальное распределение.

При проведении теста Шапиро — Уилка, если р-значение (вероятность получить такие же или более экстремальные результаты, если нулевая гипотеза верна) меньше заданного уровня значимости (обычно 0,05), то нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной гипотезы, что указывает на то, что данные не имеют нормального распределения.

Каждая группа в данных была поделена на возрастные группы, соответствующие «Young» (18–44 года) и «Old» (45–70 лет). Для всех групп тест на нормальность дал $p\text{-value} > 0,05$, что допускает существование нормального распределения для всех групп.

Анализ квантилей, как показано на рисунке 62 на примере первой группы, дает основание считать, что данные нормально распределены, так как данные

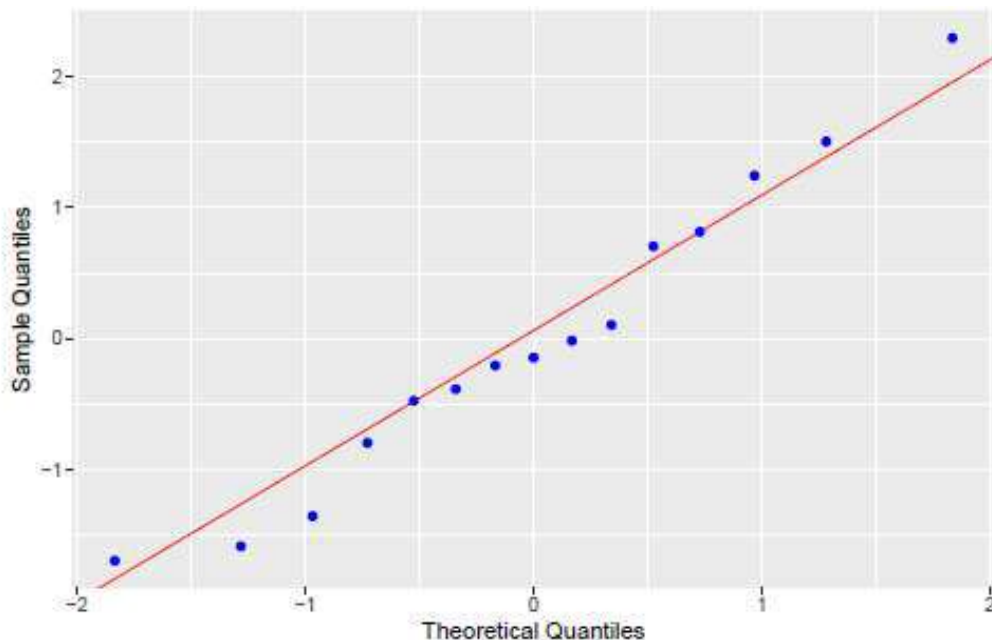


Рисунок 62 — QQ-график сравнения значения квантилей из выборки данных с теоретическими квантилями, которые бы соответствовали предполагаемому распределению. Показаны данные для первой группы во временном интервале до начала лечения

расположены вдоль диагонали. Для всех остальных групп и для каждого временного интервала был сделан такой же анализ (данные не показаны ввиду излишней громоздкости).

Показаны данные для первой группы во временном интервале до начала лечения.

Следующим этапом было внутригрупповое сравнение (для каждой группы) данных по биомаркеру в зависимости от временного интервала (рисунок 63).

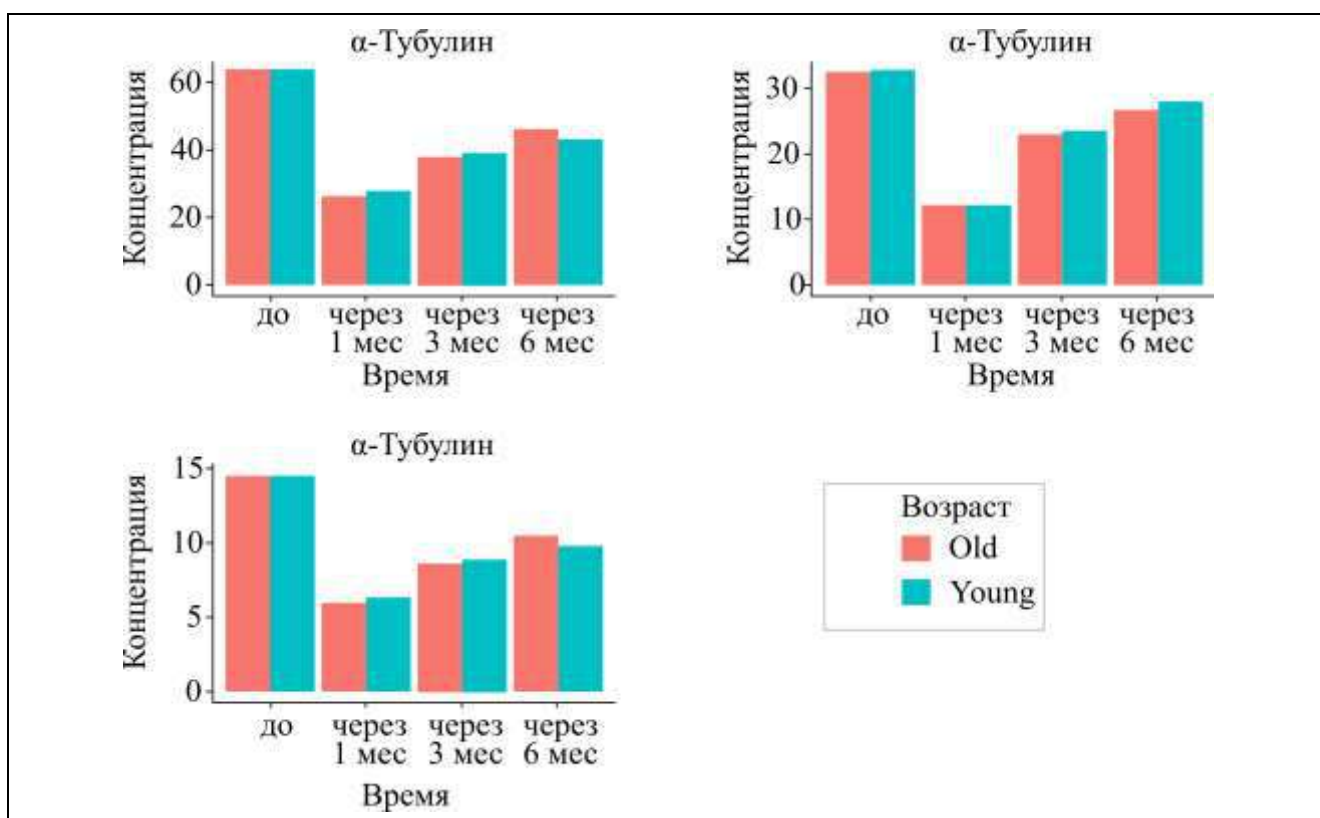


Рисунок 63 — Гистограммы сравнения всех трех групп (I, II, III) по возрасту на 4 временных интервалах (перед лечением, первый месяц, третий и полгода лечения). Уровень значимости (p-value) для всех трех групп лежит в интервале 0,06–0,90

Дисперсионный анализ, или анализ вариации (analysis of variance, ANOVA). Однофакторный дисперсионный анализ, который приводится здесь, можно рассматривать как расширение t-теста при тестировании более чем двух групп. Было получено, что на всех временных интервалах значительных различий между возрастными группами нет (см. рисунок 63).

3.26 Статистическое сравнение различий в трех группах по измеряемым факторам

Для выявления значимости маркера при сравнении трех групп пациентов был проведен анализ (ANOVA) для выявления межгрупповых различий по фактору на временном интервале перед лечением (before). Было показано, что группы статистически различны между собой ($p\text{-value} < 2 \times 10^{-16}$).

Хотя дисперсионный анализ является мощным и полезным параметрическим методом анализа данных, распределенных приблизительно нормально и имеющих более двух групп (называемых «обработками»), он не предоставляет более глубоких исследований паттернов или сравнений между конкретными группами. После многомерного теста часто желательно узнать больше о конкретных группах, чтобы определить, значительно ли они отличаются друг от друга или схожи. Этот шаг после анализа называется пост-хок-анализом и является важным этапом в проверке гипотез. Одним из распространенных и популярных методов пост-хок-анализа является Тьюки-тест (рисунок 64).



Рисунок 64 — Визуализация Тьюки-теста.

Разница средних по группам не перекрывается между собой ($p\text{-value} < 2 \times 10^{-16}$).

I, II, III — первая, вторая и третья группы

Как показано на рисунке 64, ни один из доверительных интервалов для среднего значения между группами не содержит нулевое значение, что указывает на наличие статистически значимой разницы в средних потерях между всеми тремя группами. Это согласуется с тем фактом, что все p-значения ниже 0,05 (что согласуется с результатами ANOVA).

3.27 Межгрупповое сравнение по всем биомаркерам

Аналогичным образом, как описано в предыдущих разделах, был произведен анализ для всех остальных биомаркеров. Было получено, что в распределении биомаркеров по возрасту нет статистических различий. Данные межгруппового сравнения приведены в таблице 20.

Таблица 20 — p-значения при межгрупповом сравнении (ANOVA, Тьюки-тест) по биомаркерам перед началом лечения

(I)	(II)	(III)	p-value	(I)	(II)	(III)	p-value
α-Тубулин			$<2 \times 10^{-16}$	MT1			$<2 \times 10^{-16}$
β-Тубулин				MT2			
COX-1				NeuN			
COX-3				NO			
COX-2				NSE			0,78 (III–II группы) $<2 \times 10^{-16}$ (I–II, I–III группы)
VGEF				VCAM1			1×10^{-14} (III–II группы) $<2 \times 10^{-16}$ (I–II, I–III группы)
VGEFR				CLDN1			$<2 \times 10^{-16}$
MT				E-cadherin			

3.28 Модель прогноза результативности дентальной имплантации

Метод решающих деревьев (decision tree) является одним из популярных методов машинного обучения, который используется для задач классификации и регрессии. Он основан на построении дерева решений, где каждый узел представляет собой тест на определенный признак, а каждое ребро соответствует возможному результату этого теста. После построения дерева решений прогнозы делаются путем прохождения данных через дерево от корня до соответствующего листового узла. Классификационное дерево предсказывает метку класса для нового образца, основываясь на большинстве образцов этого класса в соответствующем листовом узле (рисунок 65).

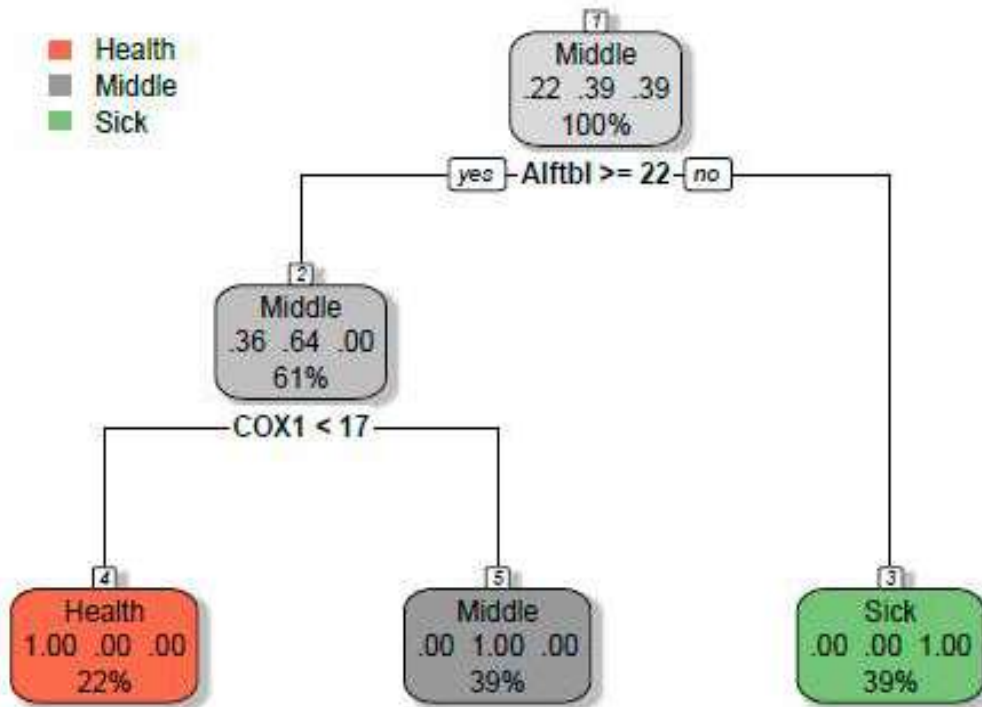


Рисунок 65 — Дерево решений для тренировочной выборки. Health, Middle, Sick — группы, разделенные по успеху лечения: здоровые, средние по успешности и полный неуспех. В прямоугольниках (серого, зеленого и красного цветов) приведено процентное количество данных из выборки, а в среднем ряду — вероятность принадлежности к той или иной группе

В R существует несколько пакетов для работы с методом решающих деревьев. Один из самых популярных пакетов — это `rpart`, который предоставляет возможность построения деревьев решений. В нашем случае мы имеем дело с классификатором, поэтому был использован метод `class`. Было получено (и это ожидаемо), что, в принципе, достаточно нескольких признаков, чтобы с высокой точностью классифицировать все три группы. Для обучения модели было взято 70% данных, для тестирования обученной модели — 30%. На рисунке 65 представлены результаты на тренировочных данных. Видно, чтобы разделить с высокой точностью все три категории, достаточно таких факторов, как α -тубулин и СОХ-1.

Что касается выборки, на которой тестировалась модель, то она показала стопроцентную точность, как и специфичность, так и чувствительность. Однако для более внимательной проверки модели следует брать некогортные данные.

3.29 Корреляционный анализ

Далее была проведена работа с данными для групп, взятых только до начала лечения. При этом зависимой переменной считали успех лечения (принадлежность к группе), который обозначался тремя категориями: `Health` (успешное лечение), `Middle` (средний результат лечения), `Sick` (неуспех в лечении). Чтобы проанализировать, насколько все количественные независимые переменные связаны между собой, легче всего провести корреляционный анализ, который позволяет определить, насколько тесно связаны между собой переменные и какова зависимость между ними.

Так как классический корреляционный анализ применяется к числовым переменным (в случае зависимой категориальной переменной можно провести анализ ANOVA, что выше и было сделано), то здесь мы исключили переменную успеха лечения. В R для проведения классического корреляционного анализа между числовыми переменными можно использовать функцию `cor()`. Она

вычисляет матрицу корреляций между всеми парами числовых переменных в нашем наборе данных (рисунок 66).

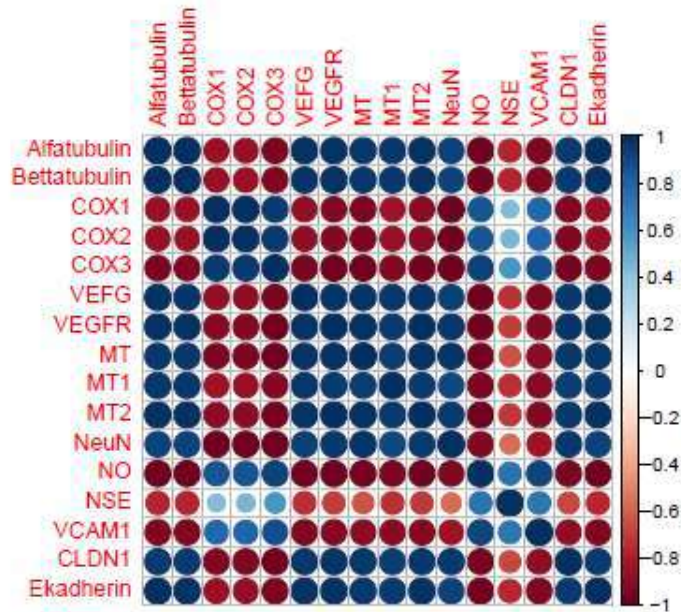


Рисунок 66 — Матрица корреляционного анализа между исследуемыми количественными переменными

Как показано на рисунке 66, в основном между всеми переменными существуют довольно сильные корреляции (т. е. переменные зависимы друг от друга), кроме енолаза (NSE), что в принципе позволяет делать выводы о том, что прогнозы по лечению не стоит делать на основе всех имеющихся измерений, а достаточно взять один или несколько независимых измеренных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование и оценка результативности дентальной имплантации являются важными аспектами стоматологической практики, так как они помогают врачам принимать обоснованные решения о выборе метода лечения для каждого пациента.

Периимплантит после дентальной имплантации — распространенная проблема, приводящая к разрушению тканей и потере имплантата. Воспаление вокруг дентального имплантата может возникнуть вследствие различных факторов, которые условно можно разделить на несколько групп: местные (локальные), системные и постоперационные. Эти факторы играют важную роль в развитии воспалительных процессов вокруг дентальных имплантатов, поэтому их учет и минимизация являются ключевыми аспектами успешного лечения.

К основным факторам риска периимплантита относят курение, сахарный диабет, наличие пародонтита в анамнезе, недостаточную поддерживающую терапию, уменьшение толщины ороговевшего слоя слизистой оболочки после имплантации, окклюзионную перегрузку, лучевую терапию, бруксизм и другие парафункциональные привычки пациентов, неправильный прикус, неправильное положение имплантата, плохую гигиену полости рта, употребление алкоголя. Системные заболевания, такие как склеродермия, эктодермальная дисплазия, красный плоский лишай, остеопороз [137], ревматоидный артрит и синдром Шегрена, могут оказывать негативное влияние на периимплантит и успех имплантации [69, 132, 188]. Кроме того, наследственность, стресс, характер питания и другие аспекты образа жизни рассматриваются как потенциальные факторы риска периимплантных заболеваний [139].

В возникновении и развитии периимплантита важную роль играют накопление бляшек и образование биопленок. К периимплантиту могут привести и факторы протезирования, такие как остаточный цемент и перегрузка. Рутинная поддерживающая терапия снижает риск возникновения периимплантита [130].

Метод лечения периимплантита целесообразно выбирать в зависимости от степени заболевания. Нехирургическая механическая терапия эффективна в начале терапии. Использование антибиотиков также оказывает значительное влияние на успех лечения периимплантита. Использование лазеров позволяет удалить раннюю наддесневую биопленку, при этом использование лазера низкой интенсивности вызывает регенерацию мягких тканей. Различные регенеративные методы лечения позволяют добиться частичной регенерации, но добиться полной реостеointegrации сложно. На исходы консервативного лечения периимплантита негативно влияет потеря поддержки прилегающего пародонта, плохая базовая гигиена полости рта и имплантаты большого диаметра ($\geq 4,5$ мм) [178]. Имплантопластика или дополнительное использование барьерной мембраны не оказывают влияния на степень рецессии слизистой оболочки вокруг имплантата после лечения периимплантита [187].

Хирургическое лечение периимплантита применяется в случаях, когда консервативные методы оказываются неэффективными, и пациент продолжает страдать от рецидивирующего кровотечения и гнойных выделений. Существуют разные подходы к хирургическому лечению, которые включают использование воздушно-абразивных методов, резекционную хирургию, имплантопластику и регенеративную хирургию. Не всегда хирургическое лечение является оптимальным решением. В случаях значительной потери костной ткани (более половины длины имплантата) операция может оказаться малоэффективной. Неправильное положение имплантата также может ограничить результативность лечения. Если имплантат становится подвижным, что свидетельствует о значительной потере костной массы или отсутствии остеоинтеграции, предпочтительнее будет его удаление. В этом случае повторная имплантация может проводиться с использованием имплантата большего диаметра.

Традиционно прогнозирование основывается на клинических данных, таких как состояние костной ткани, общее здоровье пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Перед установкой имплантата проводятся базовые клинические и рентгенологические исследования, которые служат отправной точкой для

дальнейшего мониторинга состояния тканей вокруг имплантата. Здоровье периимплантата определяется отсутствием признаков воспаления, кровотечения при зондировании и увеличения глубины зондирования по сравнению с начальными показателями.

На Всемирном семинаре 2017 года по классификации заболеваний пародонта и периимплантата были предложены следующие критерии для диагностики периимплантита: кровотечение при зондировании (ВОР) и/или кровотечение при имплантации, нагноение, глубина зондирования ≥ 6 мм, потеря опорной кости ≥ 3 мм. Эти критерии основаны на комбинации клинических и рентгенологических данных, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике.

Диагностика периимплантита требует внимательного рассмотрения клинической картины, результатов рентгенографии и дополнительных исследований [144]. Основные симптомы периимплантита включают покраснение и отек слизистой оболочки, кровотечение при зондировании, гнойные выделения и прогрессирующую потерю костной ткани [152]. Однако эти симптомы могут проявляться не сразу, и заболевание может развиваться незаметно, что осложняет диагностику на ранних стадиях.

Одной из основных трудностей в диагностике периимплантита является неоднозначность критериев, особенно на начальных этапах заболевания. Например, наличие кровотечения при зондировании не всегда указывает на развитие периимплантита, и одного этого симптома недостаточно для постановки диагноза. Также зондирование имплантата может быть полезно для мониторинга потери костной ткани, но оно не всегда точно отражает степень и характер потерь без рентгенологического исследования.

Рентгенографические методы остаются основным способом оценки потери костной ткани вокруг имплантата, хотя они тоже имеют свои ограничения. Рентгенограммы могут показать только медиальную и дистальную потерю костной ткани, тогда как другие направления могут остаться незамеченными, что снижает чувствительность метода.

Современные исследования показывают, что изучение молекулярного профиля пациента может значительно улучшить точность прогнозов и оценку результатов имплантации. Очень важна ранняя диагностика воспаления, патологической подвижности и выявление ранних биомаркеров периимплантационного заболевания. В научной литературе описан целый ряд перспективных молекул, позволяющих более детально оценить успешность дентальной имплантации.

Таким образом, совершенствование прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе молекулярного профиля пациентов представляет собой перспективное направление в современной стоматологии. Использование молекулярных маркеров позволяет повысить точность прогнозов, индивидуализировать подходы к лечению и обеспечить долгосрочную стабильность имплантатов. Комплексная оценка стоматологического статуса и панели биомаркеров позволяет прогнозировать отторжение имплантата, развитие периимплантита и потерю костной ткани. При наличии периимплантита панель биомаркеров может быть использована для оценки тяжести заболевания, активности воспаления, степени разрушения костной ткани и эффективности проводимого лечения.

Было проведено проспективное исследование на базе Санкт-Петербургского государственного автономного учреждения здравоохранения «Поликлиника городская стоматологическая № 22». В исследовании приняли участие 78 пациентов. Все пациенты были разделены на три группы: 1 группа — 15 пациентов (19,2%) с успешной имплантацией; 2 группа — 31 пациент с периимплантитами средней степени тяжести; 3 группа — 32 пациента с периимплантитами тяжелой степени.

Комплексная оценка стоматологического статуса включала в себя оценку состояния зубов, десен, слизистой оболочки полости рта, а также проверку наличия кариеса, пародонтальных карманов, подвижности зубов и других патологий, расчет пародонтальных индексов, учет анамнеза пациента, включая информацию о хронических заболеваниях, приеме лекарственных препаратов, аллергиях и предыдущих хирургических вмешательствах.

Всем пациентам проводился осмотр полости рта при дневном освещении стандартным смотровым набором, включающим в себя стоматологический зонд, зеркало, пинцет. Осмотр и все параметры оценивали до имплантации, через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации. Проводился расчет пародонтальных индексов; гингивального индекса GI, коммунального пародонтального индекса CPI, РМА (в модификации С. Parma, 1960), ПИ, гигиенического индекса ОНI-S, индекса эффективности гигиены полости рта РНР, индекса кровоточивости десен Мюлеманна в модификации Коуэлла (Cowell I., 1975). Все индексы оценивали до имплантации, через 1 месяц и через 6 месяцев после имплантации. Проводилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 до имплантации и через 6 месяцев после проведения процедуры.

На основании анализа литературы была подобрана панель биомаркеров, которые могут быть использованы для прогнозирования осложнений после дентальной имплантации и оценки тяжести периимплантита: α -тубулин, β -тубулин, COX-1, COX-2, COX-3, VEGF и рецептор к нему VEGFR, мелатонин и рецепторы к нему MT1 и MT2, NeuN, NO, NSE, CLDN1 и E-cadherin.

Повышенный уровень α -тубулина может указывать на активацию воспалительных процессов, поскольку воспаление сопровождается увеличением числа и активности клеток иммунной системы, которые ассоциированы с активностью микротрубочек. В условиях воспаления, вызванного бактериальной инфекцией или другими факторами, активируются остеокласты, разрушающие костную ткань. Эти клетки также зависят от микротрубочек, поэтому высокий уровень α -тубулина может коррелировать с повышенной активностью остеокластов и ускоренной резорбцией кости вокруг имплантата. Анализ уровня α -тубулина может использоваться для диагностики ранних стадий периимплантита или других воспалительных состояний, связанных с имплантатом.

Высокие уровни β -тубулина ассоциируются с активацией остеокластов, что приводит к резорбции костной ткани вокруг имплантата, поэтому повышение уровня β -тубулина может указывать на воспалительные процессы и повреждение

клеток. Низкий уровень β -тубулина, напротив, может указывать на замедление или нарушение процессов остеогенеза, что увеличивает риск неудачной имплантации [196, 234].

Повышение уровня СОХ связано с воспалительными и злокачественными заболеваниями тканей полости рта, такими как периодонтит, пульпит и рак полости рта. Кроме того, стоматологические материалы провоцируют нежелательное увеличение экспрессии СОХ, что может быть важным фактором, непосредственно влияющим на здоровье пульпы [81].

СОХ-1 играет ключевую роль в процессе воспаления и регенерации тканей, что делает ее важным фактором в контексте дентальной имплантации. Пациенты с высоким уровнем экспрессии СОХ-1 имеют значительно меньшую вероятность успешного приживания имплантатов по сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии этого фермента [122]. Повышенная активность СОХ-1 ассоциирована с увеличением времени заживления и снижением качества регенерации костной ткани [79].

Сверхэкспрессия СОХ-2 в тканях пародонта ассоциирована с хроническим пародонтитом, индексом кровоточивости, воспалительным инфильтратом, потерей соединительной ткани в собственной пластинке, снижением клинического прикрепления, уменьшением рентгенологической массы альвеолярной кости и воспалением [150, 233]. СОХ-опосредованная резорбция кости является одним из многочисленных факторов, задействованных в ортодонтическом перемещении зубов, оценка его уровня может быть использована для прогнозирования лечения и его использования для усиления или торможения движения зубов с целью уменьшения резорбции костей и корней [81].

Пациенты с высокими уровнями СОХ-3 с большей вероятностью подвержены раннему отторжению имплантата, что связано с повышенной воспалительной реакцией и недостаточной интеграцией имплантата в костную ткань.

Выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и клиническими исходами, такими как интеграция имплантата и отсутствие осложнений [158]. VEGF

способствует ангиогенезу и стимулирует образование новых кровеносных сосудов вокруг имплантата, что улучшает кровоснабжение и ускоряет процесс заживления. Экспрессия VEGF была коррелирована с улучшением клинической эффективности имплантатов, подтверждая его важную роль в успешности дентальной имплантации [10, 217].

Выявлена зависимость между уровнем экспрессии VEGFR и скоростью образования новых кровеносных сосудов в зоне имплантации [197]. VEGFR влияет на остеобластическую активность и ремоделирование кости. Высокий уровень VEGFR в области имплантации улучшает остеогенные реакции и способствует более успешной интеграции имплантатов с окружающей костной тканью [114]. Более высокая экспрессия VEGFR ассоциируется с лучшей регенерацией костной ткани, что ведет к уменьшению риска отторжения имплантата [228].

Высокий уровень мелатонина и адекватная экспрессия его рецепторов MT1 и MT2 свидетельствуют о хорошем состоянии антиоксидантной защиты, противовоспалительном потенциале и благоприятных условиях для регенерации костной ткани. Это может указывать на низкий риск развития осложнений и высокую вероятность успешной интеграции имплантата. Напротив, снижение уровня мелатонина или нарушение функции его рецепторов может говорить о повышенном риске воспалительных и инфекционных осложнений, замедлении процесса заживления и увеличении вероятности неудачной дентальной имплантации.

Экспрессия NeuN коррелирует с восстановлением чувствительности и успешной интеграцией имплантата [3, 156].

NO может рассматриваться как предиктор успешности дентальной имплантации благодаря своей способности влиять на воспалительные процессы и остеоинтеграцию. NO играет важную роль в модуляции воспалительных ответов, что важно для успешного заживления после имплантации. NO также стимулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов, а значит, влияет на процесс интеграции имплантата с костью.

Высокий уровень NSE отражает хорошую регенеративную способность организма, что способствует быстрому заживлению раны и интеграции имплантата с костной тканью. NSE может служить не только предиктором успешности имплантации, но и индикатором возможного развития осложнений [59].

Экспрессия VCAM-1 коррелирует с активностью остеогенной дифференцировки, что указывает на потенциальную связь между уровнем этого белка и успешной остеоинтеграцией при установке зубных имплантатов. Уровень VCAM-2 повышен в периимплантатной ткани, что свидетельствует о возможной связи между воспалительными реакциями и успешным процессом остеоинтеграции [227]. VCAM-1 играют важную роль в регуляции воспалительных процессов и ангиогенезе, что влияет на успех дентальной имплантации [157].

Уровень экспрессии CLDN1 может коррелировать с эффективностью остеоинтеграции, что, в свою очередь, указывает на его потенциальную роль в предсказании успеха дентальной имплантации [28]. Оптимизация уровня CLDN1 может помочь в снижении воспалительных реакций, что способствует улучшению исхода имплантации [6]. Повышенная экспрессия CLDN1 может быть связана с улучшенной биосовместимостью материалов имплантов, что также может быть индикатором успешности их применения [2].

Снижение уровня E-кадгерина коррелирует с тяжестью воспаления в области имплантата, что подтверждает его потенциал как маркера для диагностики периимплантита [205]. Рассматривается возможность использования E-кадгерина как маркера для ранней диагностики воспалительных процессов вокруг имплантатов [205]. E-кадгерин важен для развития зубов, включая формирование эмали, коронки, пульпозного пространства и корней [61].

В качестве материала для проведения иммуноцитохимического анализа был выбран буккальный эпителий [45]. Получение БЭ из ротовой полости (слизистая оболочка щеки) осуществляли не ранее чем через 4 часа после приема пищи, после полоскания полости рта физиологическим раствором. Пациентам всех 3

групп была проведена оценка уровня экспрессии сигнальных молекул до имплантации, через 1 и 6 месяцев. Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений.

Комбинация иммуноцитохимического метода и конфокальной микроскопии предоставляет уникальные возможности для оценки экспрессии воспалительных маркеров в тканях вокруг имплантата, степени васкуляризации с помощью фактора роста эндотелия сосудов, анализа состояния нервных окончаний, определения степени разрушения эпителиального барьера [12].

Затем проводился анализ временной динамики данных по выделенным маркерам, статистическое сравнение различия трех групп по измеряемым факторам, межгрупповое сравнение по всем биомаркерам, корреляционный анализ между исследуемыми количественными переменными и метод решающих деревьев (метод машинного обучения).

Индексы GI и РНР широко используются для оценки состояния пародонта и гигиены полости рта. Их высокая информативность подтверждает важность мониторинга этих параметров после дентальной имплантации. Индекс ОНI-S и пародонтальный индекс Рассела также важны, но, судя по результатам нашего исследования, они демонстрируют различия только во второй и третьей группах через 1 месяц после имплантации. Это указывает на то, что оба индекса могут иметь ограниченную прогностическую ценность в данном контексте. Отсутствие прогностической значимости остальных индексов подчеркивает необходимость тщательного отбора показателей для оценки состояния пациентов после дентальной имплантации.

Опросник SF-36 является стандартным инструментом для оценки качества жизни. Положительная динамика показателей психологического и социального благополучия, социального функционирования и общей удовлетворенности после дентальной имплантации свидетельствует о положительном воздействии данного вида лечения на жизнь пациентов. Это важный вывод, подчеркивающий значение эстетики и функциональности зубных имплантатов.

Экспрессия α -тубулина и циклооксигеназы-1 связана с воспалительными процессами и регенеративными способностями тканей. Оценка их уровня перед проведением дентальной имплантации может помочь в прогнозировании риска воспаления в периимплантных тканях спустя 6 месяцев. Прогнозирование осложнений позволяет предпринять превентивные меры и скорректировать план лечения, что повысит шансы на успех имплантации.

Отсутствие межвозрастных различий у молодых и средних возрастных групп указывает на универсальность данного подхода независимо от возраста пациента.

Букальный эпителий является удобным источником для получения биоматериала, поскольку он легко доступен и не требует инвазивных процедур. Обнаружение значимых корреляций между уровнем экспрессии изучаемых биомаркеров и осложнениями после дентальной имплантации подтверждает потенциал использования этих биомаркеров для прогнозирования исходов лечения.

Комплексный подход, сочетающий клиническую оценку стоматологического статуса с анализом молекулярных биомаркеров, доказывает свою эффективность в прогнозировании осложнений и стратификации пациентов по степени тяжести периимплантита. Такой подход обеспечивает более точную диагностику и индивидуальный подбор методов лечения, что ведет к улучшению результатов дентальной имплантации и повышению удовлетворенности пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее информативными пародонтальными индексами через 1 и 6 месяцев после дентальной имплантации во всех изученных группах являются индексы GI и РНР. Индексы ОНI-S и ПИ показали достоверные различия во второй и третьей группах через 1 месяц после дентальной имплантации, тогда как остальные индексы не продемонстрировали прогностическую значимость в изученном периоде.

2. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 выявила достоверное улучшение качества жизни по шкалам «физическое здоровье», «психическое здоровье», «социальное функционирование» и «общая удовлетворенность» во всех изученных группах после дентальной имплантации.

3. Между уровнем экспрессии молекулярных биомаркеров в буккальном эпителии и осложнениями после дентальной имплантации выявлены значимые корреляции, при этом у пациентов молодого и среднего возраста межвозрастных различий не выявлено.

4. Для прогнозирования риска воспаления в периимплантных тканях через 6 месяцев после дентальной имплантации целесообразно проводить оценку уровня экспрессии α -тубулина и СОХ-1 с этими же показателями, полученным до проведения дентальной имплантации.

5. Комплексная оценка стоматологического статуса пациента и уровня экспрессии изученных биомаркеров позволяет прогнозировать развитие осложнений и достоверно стратифицировать пациентов по степени тяжести периимплантита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оценка риска осложнений дентальной имплантации является частью профессиональной профилактической помощи. Эффективный профилактический подход должен быть персонализирован с учетом профиля риска конкретного пациента, а также всех потенциальных местных и системных факторов риска периимплантных заболеваний, которые можно изменить [98]. Этот персонализированный подход к профилактике также требует особых методик обучения пациентов и мотивации к изменению поведения, когда пациенты берут на себя ответственность за собственное здоровье под руководством и при поддержке специалистов по уходу за полостью рта [163]. Профилактические меры могут быть приняты даже до установки имплантата, чтобы предотвратить воздействие факторов риска и в конечном итоге снизить частоту возникновения новых заболеваний. Такая первичная профилактика является самым ранним методом профилактики, нацеленной на основные факторы риска и состояния, провоцирующие возникновение заболевания [190, 222]. Примером может служить пропаганда здорового поведения: отказ от курения табака, повышенная физическая активность для профилактики неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, избавление от вредных привычек, которые могут увеличить риск периимплантных заболеваний. После установки зубного имплантата необходимо поддерживать здоровье периимплантных тканей в течение длительного времени. Все вышеперечисленные мероприятия являются основой первичной профилактики, которая нацелена на людей со здоровыми периимплантными тканями и включает все вмешательства, способствующие контролю факторов риска для предотвращения проявления заболевания [128], например, индивидуальное обучение и мотивация пациента соблюдать надлежащую гигиену полости рта для эффективного контроля накопления биопленки вокруг зубных имплантатов и их надстроек/реставраций. Лечение периимплантного мукозита является профилактической мерой при возникновении

периимплантита, но в данной ситуации оно представляет собой форму вторичной профилактики [206].

Регулярные визиты к врачу — основа эффективных протоколов ухода за протезами, поддерживаемыми имплантатами. Они служат активным механизмом мониторинга и защиты здоровья от периимплантата. Во время плановых посещений стоматологи тщательно оценивают состояние тканей вокруг имплантата, что позволяет им обнаружить любые незначительные изменения или признаки проблем на ранней стадии [173]. Сюда относятся мониторинг стабильности имплантата и отслеживание любых отклонений от нормальной функции или подвижности. Раннее выявление на этой стадии имеет решающее значение, поскольку позволяет своевременно вмешаться и потенциально предотвратить прогрессирование периимплантатного мукозита в более тяжелый периимплантит. Выявляя проблемы в самом начале, врачи могут реализовать соответствующие стратегии лечения и предоставить необходимые рекомендации для профилактики осложнений, сохраняя долговечность и функциональность протеза, поддерживаемого имплантатами [75].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЭ	—	буккальный эпителий
ПИ	—	пародонтальный индекс
ЦОГ	—	циклооксигеназа
BL	—	bone loss (костная масса)
BOP	—	bleeding on probing (кровотечение при зондировании)
CHX	—	chlorhexidine gluconate (глюконат хлоргексидина)
CLDN1	—	claudin-1 (клаудин)
COX	—	cyclooxygenase (циклооксигеназа)
CPI	—	community periodontal index (коммунальный пародонтальный индекс)
GI	—	gingival index (гингивальный индекс или индекс гигиены языка)
HbA1c	—	гликированный гемоглобин
IL	—	interleukin (интерлейкин)
MMP-8	—	matrix metalloproteinase-8 (матриксная металлопротеиназа-8)
MNO	—	minocyclinum (миноциклин)
MT	—	melatonin (мелатонин)
MT1	—	рецепторы к мелатонину 1-го типа
MT2	—	рецепторы к мелатонину 2-го типа
NeuN	—	neuronal nuclei (ядерный белок нервных клеток)
NO	—	оксид азота
NSE	—	neuron-specific enolase (нейронспецифическая енолаза)
OHI-S	—	oral hygiene indices - simplified (индекс гигиены полости рта)
PD	—	probing depth (глубина зондирования)
PHP	—	patient hygiene performance index (индекс эффективности гигиены полости рта)
PMA	—	papillary-marginal-alveolar index (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс)

- SF-36 — The Short Form-36 (опросник)
- TNF- α — tumor necrosis factor alpha (фактор некроза опухоли альфа)
- VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1 (молекула клеточной адгезии сосудов-1)
- VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
- VEGFR — receptors for vascular endothelial growth factor (рецептор к фактору роста эндотелия сосудов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, С.А. Прикладная статистика в задачах и упражнениях / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. — Москва : ЮНИТИ, 2001. — 271 с.
2. Белки Ki-67 и клаудин-1 при гиперплазии, плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А.А., Ивина И.И. Бабиченко, О.Ф. Рабинович, А.А. Тогонидзе // Стоматология. — 2014. — Т. 93, № 1. — С. 31–33.
3. Гусельникова, В.В. NeuN — нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток / В.В. Гусельникова, Д.Э. Коржевский // Acta Naturae. — 2015. — Т. 7, № 2 (25). — С. 46–52.
4. Изучение эффектов от применения доноров молекул оксида азота и блокаторов фермента NO-синтазы при эмоционально-болевым стрессе на морфологическую картину тканей пульпы зубов и пародонта / В.В. Парилов, Ю.М. Ермак, А.К. Кириченко, В.В. Индюков // Институт стоматологии. — 2011. — № 52. — С. 80–82.
5. Московский, А.В. Идентификация клеток, экспрессирующих нейронные маркеры, в нормальной и патологической пульпе зуба человека / А.В. Московский // Морфология. — 2007. — Т. 131, № 3. — С. 37–40.
6. Особенности экспрессии белков клаудина-1 и Ki-67 при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта / А.А. Катушкина, В.А. Ковязин, И.И. Бабиченко, А.С. Григорьян // Вестник Российского университета дружбы народов [серия : Медицина]. — 2010. — № 3. — С. 94–97.
7. Полякова, А.А. Биомаркеры семейства циклооксигеназ: роль и значение при планировании дентальной имплантации / А.А. Полякова // Научно-практическая подготовка ординаторов — основа здоровья населения : материалы II Всероссийского конгресса ординаторов медицинских вузов, 29–30 мая 2024 г., Санкт-Петербург. — Санкт-Петербург : Изд-во ФГБОУ ВО СПбГПМУ, 2024. — С. 190–191.

8. Полякова, А.А. Буккальный эпителий: как объект неинвазивной диагностики приживаемости имплантов / А.А. Полякова // Трансляционная медицина : тезисы Алмазовского молодежного медицинского форума, 14–16 мая 2024 г., Санкт-Петербург ; приложение № 3. — Санкт-Петербург : Изд-во «ФОНД АЛМАЗОВА», 2024. — С. 532.
9. Полякова, А.А. Перспективы применения буккального эпителия для ранней неинвазивной диагностики приживаемости имплантов у людей разного возраста / А.А. Полякова, Д.С. Медведев // VII международная конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов : сборник тезисов конференции, проходившей в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio-2020. — Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2020. — С. 530–531.
10. Полякова, А.А. Разработка диагностической панели биомаркеров для прогнозирования приживаемости дентальных имплантатов у пациентов старших возрастных групп / А.А. Полякова, Д.С. Медведев, В.О. Полякова // Врач. — 2022. — Т. 33, № 6. — С. 83–87.
11. Полякова, А.А. Роль VEGF и его рецептора в успехе дентальной имплантации / А.А. Полякова // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье : материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей (20 апреля 2024 года). — Санкт-Петербург : Издательский дом «Сциентиа», 2024. — С. 663–664.
12. Полякова, А.А. Флуоресцентная диагностика, как метод оценки приживаемости имплантов у людей разного возраста / А.А. Полякова, Д.С. Медведев // Biomedical Photonics. — 2020. — Т. 9, № S4. — С. 41–42.
13. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования приживаемости имплантов у людей разного возраста / А.А. Полякова, Д.С. Медведев, К.Л. Козлов [и др.] // Успехи геронтологии. — 2022. — Т. 35, № 4. — С. 466–471.

14. Юшков, Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации / Б.Г. Юшков // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т. 16, № 4. — С. 94–105. — DOI 10.20538/1682-0363-2017-4-94-105.
15. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions — Introduction and key changes from the 1999 classification / J.G. Caton, G. Armitage, T. Berglundh [et al.] // J. Clin. Periodontol. — 2018. — Vol. 45, iss. S20. — P. S1–S8. — DOI 10.1111/jcpe.12935.
16. A new perspective in oral health: potential importance and actions of melatonin receptors MT1, MT2, MT3, And RZR/ROR in the oral cavity / A. Cutando, J. Aneiros-Fernández, A. López-Valverde [et al.] // Arch. Oral Biol. — 2011. — Vol. 56 (10). — P. 944–950.
17. A prognosis system for periimplant diseases / A.M. Decker, R. Sheridan, G.H. Lin [et al.] // Implant Dent. — 2015. — Vol. 24 (4). — P. 416–421.
18. Actions of melatonin mixed with collagenized porcine bone versus porcine bone only on osteointegration of dental implants / J.L. Calvo-Guirado, G. Gómez-Moreno, L. López-Marí [et al.] // J. Pineal Res. — 2010. — Vol. 48 (3). — P. 194–203. — DOI 10.1111/j.1600-079X.2009.00743.x. — Retraction in: J. Pineal Res. — 2021. — Vol. 71 (2). — Art. e12741. — DOI 10.1111/jpi.12741.
19. Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial / O. Carcuac, J. Derks, G. Charalampakis [et al.] // J. Dent. Res. — 2016. — Vol. 95 (1). — P. 50–57.
20. Adjunctive use of diode lasers in the treatment of peri-implantitis: a case series / J.B. Pai, A. Shridhar, V. Kamath [et al.] // J. Dent. Implant. — 2014. — Vol. 4. — P. 91–97.
21. Advances in orthotic and prosthetic manufacturing: a technology review / J. Barrios-Muriel, F. Romero-Sánchez, F.J. Alonso-Sánchez, D. Rodríguez Salgado // Materials (Basel). — 2020. — Vol. 13 (2). — Art. 295. — 15 p.
22. Air powder abrasive treatment as an implant surface cleaning method: a literature review / C.S. Tastepe, R. van Waas, Y. Liu, D. Wismeijer // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. — 2012. — Vol. 6. — P. 1461–1473.

23. Albrektsson, T. Consensus report: implant therapy / T. Albrektsson, F. Isidor // Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology, Warth-Weiningen, Switzerland, 1–4 February 1993.
24. Albrektsson, T. Implant survival and complications. The third EAO consensus conference 2012 / T. Albrektsson, N. Donos // Clin. Oral. Implants Res. — 2012. — Vol. 23, № 6. — P. 63–65.
25. Aljateeli, M. Managing peri-implant bone loss: current understanding / M. Aljateeli, J.H. Fu, H.L. Wang // Clin. Implant. Dent. Relat. Res. — 2012. — Vol. 14 (Suppl. 1). — P. e109–e118.
26. Alshehri, F.A. The role of lasers in the treatment of peri-implant diseases: a review / F.A. Alshehri // Saudi Dent. J. — 2016. — Jul. — Vol. 28 (3). — P. 103–108. — DOI 10.1016/j.sdentj.2015.12.005.
27. Alshiddi, I.F. Accurate registration of peri-implant soft tissues to create an optimal emergence profile / I.F. Alshiddi, D.C. Dent // Contemp. Clin. Dent. — 2015. — Vol. 6 (suppl. 1). — P. S122–S125. — DOI 10.4103/0976-237X.152967.
28. Alterations in the expression of EMT-related proteins claudin-1, claudin-4 and claudin-7, E-cadherin, TWIST1 and ZEB1 in oral lichen planus / L. Hämäläinen, Y. Soini, S. Pasonen-Seppänen, M. Siponen // J. Oral Pathol. Med. — 2019. — Vol. 48 (8). — P. 735–744. — DOI 10.1111/jop.12917.
29. Amornvit, P. Stress distribution in implant retained finger prosthesis: a finite element study / P. Amornvit, D. Rokaya, K. Keawcharoen, N. Thongpulsawasdi // J. Clin. Diagn. Res. — 2013. — Vol. 7 (12). — P. 2851–2854.
30. Analysis of prosthetic factors affecting peri-implant health: an in vivo retrospective study / R.N. AlJasser, M.A. AlSarhan, D.H. Alotaibi [et al.] // J. Multidiscip. Healthc. — 2021. — № 14. — P. 1183–1191.
31. Anavi, S. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions / S. Anavi, O. Tirosh // Free Radic. Biol. Med. — 2020. — Jan. — Vol. 146. — P. 16–35. — DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411.
32. Antimicrobial agents used in the treatment of peri-implantitis alter the physicochemistry and cytocompatibility of titanium surfaces / G.A. Kotsakis,

- C. Lan, J. Barbosa [et al.] // *J. Periodontol.* — 2016. — Vol. 87, iss. 7. — P. 809–819.
33. Antimicrobial photodynamic therapy associated with bone regeneration for peri-implantitis treatment: a case report / G. Garcia de Carvalho, J.C. Sanchez-Puetate, N. Casalle [et al.] // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* — 2020. — Vol. 30. — Art. 101705.
 34. Applications of light amplification by stimulated emission of radiation (lasers) for restorative dentistry / S. Najeeb, Z. Khurshid, M.S. Zafar, S. Ajlal // *Med. Princ. Pract.* — 2016. — Vol. 25 (3). — P. 201–211.
 35. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis / X. Jiang, Y. Zhu, Z. Liu [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* — 2021. — Vol. 79 (1). — P. 9–18. — DOI 10.1080/00016357.2020.1761031.
 36. Association between peri-implant soft tissue health and different prosthetic emergence angles in esthetic areas: digital evaluation after 3 years' function / D. Lops, E. Romeo, S. Calza [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2022. — Vol. 11 (21). — Art. 6243. — DOI 10.3390/jcm11216243.
 37. Association of prosthetic features and peri-implantitis: a cross-sectional study / Y. Yi, K.T. Koo, Schwarz F. [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2020. — Vol. 47, iss. 3. — P. 392–403.
 38. Barrera, S.D. The importance of cyclooxygenase in dentistry: a narrative review / S.D. Barrera, L.J.B. Cepeda, J.E.C. Parras // *Braz. J. Oral Sci.* — 2024. — Vol. 23. — Art. e241181. — 19 p. — DOI 10.20396/bjos.v23i00.8671181. — URL: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/bjos/article/view/8671181> (date of access: 14.01.2025).
 39. Beneficial effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib in periodontitis / C. Vlad, D.C. Vlad, A. Bucur [et al.] // *Ann. Romanian Soc. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 17 (1). — P. 211–216.
 40. Berglundh, T. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of

- at least 5 years / T. Berglundh, L.G. Persson, B. Klinge // *J. Clin. Periodontol.* — 2002. — Vol. 29, iss. S3. — P. 197–212.
41. Beyond Cell-Cell Adhesion: Sensational Cadherins for Hearing and Balance / A. Jaiganesh, Y. Narui, R. Araya-Secchi, M. Sotomayor // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* — 2018. — Vol. 10 (9). — Art. 029280.
42. Bioactive glass applications in dentistry / H.E. Skallevoid, D. Rokaya, Z. Khurshid, M.S. Zafar // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20 (23). — Art. E5960.
43. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis / D.F.M. Hentenaar, Y.C.M. De Waal, A. Vissink [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2021. — Vol. 48, iss. 4. — P. 590–601.
44. Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors / R. Botting // *Thromb. Res.* — 2003. — Vol. 110 (5–6). — P. 269–272. — DOI 10.1016/s0049-3848(03)00411-0.
45. Buccal epithelium: as an object of non-invasive diagnostics of implant survival in people of different ages / A. Polyakova, D. Medvedev, J. Semiglazova [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest. Suppl.* — 2021. — Vol. 51, № S1. — P. 123–124.
46. Cadherin profiling for therapeutic interventions in Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) and tumorigenesis / M. Pal, S. Bhattacharya, G. Kalyan, S. Hazra // *Exp. Cell Res.* — 2018. — № 368. — P. 137–146.
47. Cadherin-mediated cell-cell adhesion: Sticking together as a family / S.D. Patel, C.P. Chen, F. Bahna [et al.] // *Curr. Opin. Struct. Biol.* — 2003. — Vol. 13 (6). — P. 690–698.
48. Carinci, F. Molecular tools for preventing and improving diagnosis of peri-implant diseases / F. Carinci, G.E. Romanos, L. Scapoli // *Periodontol.* 2000. — 2019. — Vol. 81 (1). — P. 41–47. — DOI 10.1111/prd.12281.
49. c-Cbl and Cbl-b act redundantly to protect osteoclasts from apoptosis and to displace HDAC6 from beta-tubulin, stabilizing microtubules and podosomes / E. Purev, L. Neff, W.C. Horne, R. Baron // *Mol. Biol. Cell.* — 2009. — Vol. 20 (18). — P. 4021–4030. — DOI 10.1091/mbc.e09-03-0248.

50. Cha, J.K. Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: a 6-month randomized controlled clinical trial / J.K. Cha, J.S. Lee, C.S. Kim // *J. Dent. Res.* — 2019. — Vol. 98 (3). — P. 288–295.
51. Chambrone, L. Current status of dental implants survival and peri-implant bone loss in patients with uncontrolled type-2 diabetes mellitus / L. Chambrone, L.F. Palma // *Cur. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2019. — Vol. 26 (4). — P. 219–222. — DOI 10.1097/MED.0000000000000482.
52. Claudin-1, A Double-Edged Sword in Cancer / A.A. Bhat, N. Syed, L. Therachiyil [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (2). — Art. 569. — 24 p. — DOI 10.3390/ijms21020569.
53. Claudins: control of barrier function and regulation in response to oxidant stress / C.E. Overgaard, B.L. Daugherty, L.A. Mitchell, M. Koval // *Antioxid Redox Signal.* — 2011. — Vol. 15 (5). — P. 1179–1193. — DOI 10.1089/ars.2011.3893.
54. Cleaning and modification of intraorally contaminated titanium discs with calcium phosphate powder abrasive treatment / C.S. Tastepe, Y. Liu, C.M. Visscher, D. Wismeijer // *Clin. Oral Implants Res.* — 2013. — Vol. 24, iss. 11. — P. 1238–1246.
55. Clem, D. Peri-implantitis treatment using Er:YAG laser and bone grafting. a prospective consecutive case series evaluation: 1 year posttherapy / D. Clem, J.C. Gunsolley // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2019. — Vol. 39 (4). — P. 479–489.
56. Clinical evaluation of an implant maintenance protocol for the prevention of peri-implant diseases in patients treated with immediately loaded full-arch rehabilitations / S. Corbella, M. Del Fabbro, S. Taschieri [et al.] // *Int. J. Dent. Hyg.* — 2011. — Vol. 9 (3). — P. 216–222.
57. Clinical outcomes of using lasers for peri-implantitis surface detoxification: a systematic review and meta-analysis / J. Mailoa, G.H. Lin, H.L. Chan [et al.] // *J. Periodontol.* — 2014. — Vol. 85, iss. 9. — P. 1194–1202.
58. Clinical peri-implant parameters and inflammatory cytokine profile among smokers of cigarette, e-cigarette, and waterpipe / M.A. AlQahtani, A.S. Alayad,

- A. Alshihri [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2018. — Vol. 20, iss. 6. — P. 1016–1021. — DOI 10.1111/cid.12664.
59. Comparative evaluation of neural tissue antigens--neurofilament protein (NF), peripherin (PRP), S100B protein (S100B), neuron-specific enolase (NSE) and chromogranin-A (CgA)--in both normal and inflamed human mature dental pulp / V. Dourou, K. Lyroudia, G. Karayannopoulou [et al.] // *Acta Histochem.* — 2006. — Vol. 108 (5). — P. 343–350. — DOI 10.1016/j.acthis.2006.06.001.
60. Complications in implant dentistry / A. Hanif, S. Qureshi, Z. Sheikh, H. Rashid // *Eur. J. Dent.* — 2017. — Vol. 11 (1). — P. 135–140.
61. Conditional ablation of E-cadherin in the oral epithelium progeny results in tooth anomalies / S. Kyrkanides, D. Trochesset, M. Cordero-Ricardo, S.M. Brouxhon // *Clin. Exp. Dent. Res.* — 2022. — Vol. 8, iss. 5. — P. 1185–1191. — DOI 10.1002/cre2.612.
62. Cook, J.J. Mitogenic effects of growth hormone in cultured human fibroblasts. Evidence for action via local insulin-like growth factor I production / J.J. Cook, K.M. Haynes, G.A. Werther // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 81 (1). — P. 206–212.
63. CPNE7 regenerates periodontal ligament via TAU-mediated alignment and cementum attachment protein-mediated attachment / S. Bai, J.H. Lee, C. Son [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2022. — Vol. 49 (6). — P. 609–620. — DOI 10.1111/jcpe.13621.
64. Cyclooxygenase in biology and disease / R.N. Dubois, S.B. Abramson, L. Crofford [et al.] // *FASEB J.* — 1998. — Vol. 12 (12). — P. 1063–1073.
65. Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate on human fibroblasts, myoblasts, and osteoblasts / J.X. Liu, J. Werner, T. Kirsch [et al.] // *J. Bone Jt. Infect.* — 2018. — Vol. 3 (4). — P. 165–172.
66. Darby, I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis / I. Darby // *Periodontol.* 2000. — 2022. — Vol. 90 (1). — P. 9–12. — DOI 10.1111/prd.12447.
67. Darby, I.B. A systematic review of the use of growth factors in human periodontal regeneration / I.B. Darby, K.H. Morris // *J. Periodontol.* — 2013. — Vol. 84, iss. 4. — P. 465–476.

68. Daugela, P. Surgical regenerative treatments for peri-implantitis: meta-analysis of recent findings in a systematic literature review / P. Daugela, M. Cicciù, N. Saulacic // *J. Oral Maxillofac. Res.* — 2016. — Vol. 7 (3). — Art. e15. — 20 p.
69. Delgado-Ruiz, R.A. Effects of occlusal forces on the peri-implant-bone interface stability / R.A. Delgado-Ruiz, J.L. Calvo-Guirado, G.E. Romanos // *Periodontol.* — 2019. — Vol. 81 (1). — P. 179–193.
70. Dental pulp stem cells stimulate neuronal differentiation of PC12 cells / N. Sultan, L.E. Amin, A.R. Zaher [et al.] // *Neural. Regen. Res.* — 2021. — Vol. 16 (9). — P. 1821–1828. — DOI 10.4103/1673-5374.306089.
71. Dental Pulp-Derived Stem Cells Preserve Astrocyte Health During Induced Gliosis by Modulating Mitochondrial Activity and Functions / D. Barthels, P. Prateeksha, S. Nozohouri [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2023. — Vol. 43 (5). — P. 2105–2127. — DOI 10.1007/s10571-022-01291-8.
72. Derks, J. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology / J. Derks, C. Tomasi // *J. Clin. Periodontol.* — 2015. — Vol. 42, iss. S16. — P. 158–171.
73. Desai, J.P. Oral health factors related to rapid oral health deterioration among older adults: a narrative review / J.P. Desai, R.U. Nair // *J. Clin. Med.* — 2023. — Vol. 12 (9). — Art. 3202. — 14 p.
74. Devaux, C.A. The E-Cadherin Cleavage Associated to Pathogenic Bacteria Infections Can Favor Bacterial Invasion and Transmigration, Dysregulation of the Immune Response and Cancer Induction in Humans / C.A. Devaux, S. Mezouar, J.L. Mege // *Front Microbiol.* — 2019. — Vol. 10. — Art. 2598. — 19 p. — DOI 10.3389/fmicb.2019.02598.
75. Dixon, D.R. Restorative design and associated risks for peri-implant diseases / D.R. Dixon, R.M. London // *Periodontol.* 2000. — 2019. — Vol. 81 (1). — P. 167–178.
76. Early radiographic diagnosis of peri-implantitis enhances the outcome of peri-implantitis treatment: a 5-year retrospective study after non-surgical treatment / H-Y. Chang, S-Y. Park, J-A. Kim [et al.] // *J. Periodontal Implant. Sci.* — 2015. — Vol. 45 (3). — P. 82–93.

77. E-cadherin and TAC in GCF accurately discriminate periodontal health and disease / H.R. Hussein, A.A. Abdulkareem, M.R. Milward, P.R. Cooper // *Oral Dis.* — 2024. — Vol. 30 (7). — P. 4620–4629. — DOI 10.1111/odi.14862.
78. Effect of crown-to-implant ratio on the marginal bone level changes and implant survival — a systematic review and meta-analysis / N.M. Padhye, T. Lakha, N. Naenni, M. Kheur // *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* — 2020. — Vol. 10. — P. 705–713.
79. Effect of cyclooxygenase-1 on wound healing after dental implant placement / V. Lekovic, P.M. Camargo, M. Weinlaender [et al.] // *J. Periodontol.* — 2009. — Vol. 80, iss. 11. — P. 1806–1812. — DOI 10.1902/jop.2009.090244.
80. Effect of FGF-2 and melatonin on implant bone healing: a histomorphometric study / M. Takechi, S. Tatehara, K. Satomura [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2008. — Vol. 19, iss. 8. — P. 2949–2952.
81. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid / H. Aras, F. Çağlayan, G.N. Güncü [et al.] // *J. Periodontol.* — 2007. — May. — Vol. 78, iss. 5. — P. 868–873. — DOI 10.1902/jop.2007.060412.
82. Effective strategies to motivate nursing home residents in oral care and to prevent or reduce responsive behaviors to oral care: A systematic review / M. Hoben, A. Kent, N. Kobagi [et al.] // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12 (6). — Art. 0178913. — 20 p. — DOI 10.1371/journal.pone.0178913.
83. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration: a review / F.I. Gomes, M.G. Aragão, V. de Paulo Teixeira Pinto [et al.] // *J. Oral. Implantol.* — 2015. — Vol. 41 (2). — P. 219–230. — DOI 10.1563/AAID-JOI-D-13-00125.
84. Effects of VEGF and bFGF loaded nanoparticles on skin wound healing / J.S. Lee, S.H. Kim, J.C. Park [et al.] // *Oral Dis.* — 2013. — Vol. 19 (4). — P. 419–427. — DOI 10.1111/odi.12015.
85. Eliaz, N. Corrosion of metallic biomaterials: a review / N. Eliaz // *Materials (Basel).* — 2019. — Vol. 12 (3). — Art. 407. — 91 p.

86. Emergence profile design based on implant position in the esthetic zone / M. Steigmann, A. Monje, H.L. Chan, H.L. Wang // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2014. — Vol. 34. — P. 559–563.
87. Ephros, H. Peri-implantitis: evaluation and management / H. Ephros, S. Kim, R. DeFalco // *Dent. Clin. North Am.* — 2020. — Vol. 64 (2). — P. 305–313.
88. Etiology and classification of food impaction around implants and implant-retained prosthesis / A. Chopra, K. Sivaraman, A.I. Narayan, D. Balakrishnan // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2019. — Vol. 21, iss. 2. — P. 391–397.
89. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review / V. Moraschini, L.A. Poubel, V.F. Ferreira [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2015. — Vol. 44 (3). — P. 377–388.
90. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells / A. Conti, S. Conconi, E. Hertens [et al.] // *J. Pineal Res.* — 2000. — Vol. 28 (4). — P. 193–202. — DOI 10.1034/j.1600-079x.2000.280401.x.
91. Excess cement and the risk of peri-implant disease - a systematic review / N. Staubli, C. Walter, J.C. Schmidt [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2017. — Vol. 28, iss. 10. — P. 1278–1290. — DOI 10.1111/clr.12954.
92. Expression of Ki-67, Oct-4, γ -tubulin and α -tubulin in human tooth development / D. Kero, J. Novakovic, K. Vukojevic [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* — 2014. — Vol. 59 (11). — P. 1119–1129. — DOI 10.1016/j.archoralbio.2014.05.025.
93. Expression of vascular endothelial growth factor in dental pulp of immature and mature permanent teeth in human / Q. Wang, X.J. Lin, Z.Y. Lin [et al.] // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* — 2007. — Vol. 16 (3). — P. 285–289.
94. Expression of β -tubulin in peri-implant tissues as a predictor of implant success / X. Wang, Y. Li, H. Zhang [et al.] // *J. Oral Implantol.* — 2018. — DOI 10.1563/AAID-JOI-D-18-00032.
95. Fabbri, G. A biologically driven concept to design the emergence profile around dental implants: surgical and prosthetic considerations to optimize hard and soft tissue integration / G. Fabbri, R. Sorrentino // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2021. — Vol. 41 (6). — P. 913–921.

96. Fardal, O. A comparison of teeth and implants during maintenance therapy in terms of the number of disease-free years and costs: an in vivo internal control study / O. Fardal, J. Grytten // *J. Clin. Periodontol.* — 2013. — Vol. 40, iss. 6. — P. 645–651.
97. Forna, N. Esthetic aspects in implant-prosthetic rehabilitation / N. Forna, D. Agop-Forna // *Med. Pharm. Rep.* — 2019. — 92 (suppl. 3). — P. S6–S13.
98. Frequency of peri-implant diseases and associated factors / B.C.V. Gurgel, S.C.L. Montenegro, P.M.C. Dantas [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2017. — Vol. 28, iss. 10. — P. 1211–1217. — DOI 10.1111/clr.12944.
99. Fu, J.H. Breaking the wave of peri-implantitis / J.H. Fu, H.L. Wang // *Periodontology 2000.* — 2020. — Vol. 84, iss. 1. — P. 145–160. — DOI 10.1111/prd.12335.
100. Gardin, C. In vitro concurrent endothelial and osteogenic commitment of adipose-derived stem cells and their genomical analyses through comparative genomic hybridization array: novel strategies to increase the successful engraftment of tissue-engineered bone grafts / C. Gardin, E. Bressan, L. Ferroni [et al.] // *Stem. Cells Dev.* — 2012. — Vol. 21 (5). — P. 767–777.
101. Genco, R.J. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies / R.J. Genco, W.S. Borgnakke // *Periodontol. 2000.* — 2000. — Vol. 83 (1). — P. 40–45. — DOI 10.1111/prd.12270.
102. Gomez-Sosa, J.F. Gene Expression of Vascular Endothelial Growth Factor A and its Receptors in Dental Pulp of Immature and Mature Teeth / J.F. Gomez-Sosa, J. Caviedes-Bucheli, L.E. Díaz Barrera // *Eur. Endod. J.* — 2021. — Vol. 6 (3). — P. 259–263. — DOI 10.14744/eej.2021.86580.
103. Greene, S.M. A framework for making patient-centered care front and center / S.M. Greene, L. Tuzzio, D. Cherkin // *Perm. J.* — 2012. — Vol. 16 (3). — P. 49–53.
104. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry / L.J. Heitz-Mayfield, M. Aaboe, M. Araujo [et al.] // *Clin. Oral Implant. Res.* — 2018. — Vol. 29 (suppl. 16). — P. 351–358.

105. Gürlek, Ö. Smokers have a higher risk of inflammatory peri-implant disease than non-smokers / Ö. Gürlek, P. Gümüş, N. Buduneli // *Oral Dis.* — 2018. — Vol. 24 (1–2). — P. 30–32.
106. Ha, J.F. Doctor-patient communication: a review / J.F. Ha, N. Longnecker // *Ochsner J.* — 2010. — Vol. 10 (1). — P. 38–43.
107. Hanna, V.S. Synopsis of arachidonic acid metabolism: a review / V.S. Hanna, E.A.A. Hafez // *J. Adv. Res.* — 2018. — Vol. 11. — P. 23–32. — DOI 10.1016/j.jare.2018.03.005.
108. Hashim, D. A comprehensive review of peri-implantitis risk factors / D. Hashim, N. Cionca // *Curr. Oral. Health Rep.* — 2020. — Vol. 7 (suppl. 6). — P. 262–273.
109. Hasturk, H. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact / H. Hasturk, A. Kantarci // *Periodontol 2000.* — 2015. — Vol. 69 (1). — P. 255–273.
110. Heitz-Mayfield, L.J.A. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators / L.J.A. Heitz-Mayfield // *J. Clin. Periodontol.* — 2008. — Vol. 35, iss. S8. — P. 292–304.
111. Hersh, E.V. Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray? / E.V. Hersh, E.T. Lally, P.A. Moore // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21 (8). — P. 1217–1226. — DOI 10.1185/030079905X56367.
112. Human dental follicle cells express embryonic, mesenchymal and neural stem cells markers / R.L. Lima, R.C. Holanda-Afonso, V. Moura-Neto [et al.] // *Arch. Oral Biol.* — 2017. — № 73. — P. 121–128. — DOI 10.1016/j.archoralbio.2016.10.003.
113. Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation / R. D'Aquino, A. Graziano, M. Sampaolesi [et al.] // *Cell Death Differ.* — 2007. — Vol. 14 (6). — P. 1162–1171.
114. Hussain, R.A. An Update on the Treatment of Periimplantitis / R.A. Hussain, M. Miloro, J.B. Cohen // *Dent. Clin. North Am.* — 2021. — Vol. 65 (1). — P. 43–56. — DOI 10.1016/j.cden.2020.09.003.

115. Immunohistochemical Results of Soft tissues Around a New Implant Healing-Abutment Surface: a human study / B. Ghinassi, G. D'Addazio, A. Di Baldassarre [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2020. — Vol. 9 (4). — Art. 1009. — DOI 10.3390/jcm9041009.
116. Impact of implantoplasty on strength of the implant-abutment complex / H.L. Chan, W.S. Oh, H.S. Ong [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2013. — Vol. 6. — P. 1530–1535. — DOI 10.11607/jomi.3227.
117. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis / A. Monje, L. Aranda, K.T. Diaz [et al.] // *J. Dent. Res.* — 2016. — Vol. 95 (4). — P. 372–379.
118. Implication of surface properties, bacterial motility, and hydrodynamic conditions on bacterial surface sensing and their initial adhesion / S. Zheng, M. Bawazir, A. Dhall [et al.] // *Front Bioeng. Biotechnol.* — 2021. — Vol. 9. — Art. 643722. — 22 p.
119. Importance of keratinized mucosa around dental implants: Consensus report of group 1 of the DGI/SEPA/Osteology Workshop / M. Sanz, F. Schwarz, D. Herrera [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2022. — Vol. 33, iss. S23. — P. 47–55. — DOI 10.1111/clr.13956.
120. Improving biocompatibility for next generation of metallic implants / A. Bandyopadhyay, I. Mitra, S.B. Goodman [et al.] // *Prog. Mater. Sci.* — 2023. — № 133. — Art. 101053. — DOI 10.1016/j.pmatsci.2022.101053.
121. Incidence and prevalence of peri-implantitis and peri-implant mucositis 17 to 23 (18.9) years postimplant placement / M. Krebs, N. Kesar, A. Begić [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2019. — Vol. 21, iss. 6. — 1116–1123.
122. Inflammation control after dental implantation: role of cyclooxygenase-1 and NSAIDs / Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia JE [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2014. — Vol. 43 (8). — P. 1013–20. — DOI 10.1016/j.ijom.2014.05.007.
123. Interdisciplinary dental management of patient with oligodontia and maxillary hypoplasia: a case report / S. Aronovich, Y.L. Hsieh, R.S. Conley [et al.] // *BMC Oral Health.* — 2022. — Vol. 22 (1). — Art. 84. — 9 p.

124. Javed, F. Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants / F. Javed, I. Rahman, G.E. Romanos // *Periodontology 2000*. — 2019. — Vol. 81, iss. 1. — P. 48–56. — DOI 10.1111/prd.12282.
125. Kantrong, N. Melatonin antagonizes lipopolysaccharide-induced pulpal fibroblast responses / N. Kantrong, P. Jit-Armart, U. Arayatrakoolikit // *BMC Oral Health*. — 2020. — Vol. 20 (1). — Art. 91. — 13 p. — DOI 10.1186/s12903-020-1055-3.
126. Kaukinen, J.A. The influence of occlusal design on simulated masticatory forces transferred to implant-retained prostheses and supporting bone / J.A. Kaukinen, M.J. Edge, B.R. Lang // *J. Prosthet. Dent*. — 1996. — Vol. 76 (1). — P. 50–55.
127. Kim, M.K. Predictive value of salivary nitrate test for periimplantitis risk assessment / M.K. Kim, S.Y. Park, B.G. Kang // *Clin. Oral Investig*. — 2019. — Vol. 23 (11). — P. 4185–4192.
128. Kisling, L.A. Prevention Strategies / L.A. Kisling, J.M. Das // *StatPearls [Internet]*: [site]. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/> (last update: 01.08.2023).
129. Klasser, G.D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications / G.D. Klasser, J. Epstein // *J. Can. Dent. Assoc*. — 2005. — Vol. 71 (8). — P. 575–580.
130. Korsch, M. Cement-associated peri-implantitis: a retrospective clinical observational study of fixed implant-supported restorations using a methacrylate cement / M. Korsch, U. Obst, W. Walther // *Clin. Oral Implants Res*. — 2014. — Vol. 25, iss. 7. — P. 797–802.
131. Koutouzis, T. Implant-abutment connection as contributing factor to peri-implant diseases / T. Koutouzis // *Periodontology 2000*. — 2019. — Vol. 81, iss. 1. — P. 152–166. — DOI 10.1111/prd.12289.
132. Krennmair, G. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings / G. Krennmair, R. Seemann, E. Piehslinger // *J. Clin. Periodontol*. — 2010. — Vol. 37, iss. 10. — P. 928–936.

133. Laser treatment of peri-implantitis: a literature review / S. Ashnagar, H. Nowzari, H. Nokhbatolfoghahaei [et al.] // *J. Lasers Med. Sci.* — 2014. — Vol. 5 (4). — P. 153–162.
134. Le, B. The aesthetic contour graft — enhancing peri-implant soft tissue contours and pontic sites with guided bone regeneration / B. Le, N. Hayashi // *J. Esthet Restor. Dent.* — 2022. — Vol. 34. — P. 188–202.
135. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology / R. Teles, F. Teles, J. Frias-Lopez [et al.] // *Periodontol 2000.* — 2013. — Vol. 62 (1). — P. 95–162.
136. Lindhe, J. Peri-implant diseases: consensus of the sixth European Workshop on Periodontology / J. Lindhe, J. Meyle, Group of European Workshop on Periodontology // *J. Clin. Periodontol.* — 2008. — Vol. 35, iss. S8. — P. 282–285.
137. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model / I.F. Tresguerres, C. Clemente, M. Donado [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2002. — Vol. 13, iss. 6. — P. 631–636. — DOI 10.1034/j.1600-0501.2002.130609.x.
138. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress / A. Cutando, C. Arana, G. Gómez-Moreno [et al.] // *J. Periodontol.* — 2007. — Vol. 78, iss. 3. — P. 576–583. — DOI 10.1902/jop.2007.060244.
139. Loos, B.G. The role of inflammation and genetics in periodontal disease / B.G. Loos, T.E. Van Dyke // *Periodontology 2000.* — 2020. — Vol. 83, iss. 1. — P. 26–39. — DOI 10.1111/prd.12297.
140. Lynch, S.E. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs / S.E. Lynch, D. Buser, R.A. Hernandez // *J. Periodontol.* — 1991. — Vol. 62, iss. 11. — P. 710–716. — DOI 10.1902/jop.1991.62.11.710.
141. Lynn, K.S. Ruffles and spikes: Control of tight junction morphology and permeability by claudins / K.S. Lynn, R.J. Peterson, M. Koval // *Biochim.*

- Biophys. Acta Biomembr. — 2020. — Vol. 1862 (9). — Art. 183339. — DOI 10.1016/j.bbamem.2020.183339.
142. Machtei, E.E. Treatment alternatives to negotiate peri-implantitis / E.E. Machtei // *Adv. Med.* — 2014. — Vol. 2014. — Art. 487903.
143. Management and prevention of soft tissue complications in implant dentistry / D.S. Thoma, A. Gil, C.H. Hämmerle, R.E. Jung // *Periodontol 2000.* — 2022. — Vol. 88 (1). — P. 116–129.
144. Mancini, L. Peri-implant health and diagnostic considerations / L. Mancini // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2022. — Vol. 19. — Art. 12008.
145. Mapping of inflammatory biomarkers in the peri-implant crevicular fluid before and after the occlusal loading of narrow diameter implants / R.M. Marcello-Machado, F. Faot, A.J. Schuster [et al.] // *Clin. Oral. Invest.* — 2020. — Vol. 24. — P. 1311–1320.
146. Matsubara, V.H. Cleaning potential of different air abrasive powders and their impact on implant surface roughness / V.H. Matsubara, B.W. Leong, M.J.L. Leong // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2020. — Vol. 22, iss. 1. — P. 96–104.
147. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a single-blinded randomized longitudinal clinical study. II. Microbiological results / G.R. Persson, E. Samuelsson, C. Lindahl, S. Renvert // *J. Clin. Periodontol.* — 2010. — Vol. 37, iss. 6. — P. 563–573.
148. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger / D.X. Tan, L.D. Chen, B. Poeggeler [et al.] // *Endocrine J.* — 1993. — № 1. — P. 57–60.
149. Melatonin: potential functions in the oral cavity / A. Cutando, G. Gómez-Moreno, C. Arana [et al.] // *J. Periodontol.* — 2007. — Vol. 78, iss. 6. — P. 1094–1102. — DOI 10.1902/jop.2007.060396.
150. Mesa, F. Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss / F. Mesa, M. Aguilar, P. Galindo-Moreno // *J. Periodontol.* — 2012. — Vol. 83 (12). — P. 1538–45. — DOI 10.1902/jop.2012.110561.

151. microRNA-126 inhibits vascular cell adhesion molecule-1 and interleukin-1beta in human dental pulp cells / L. Jiang, T. Krongbamee, X. Lin [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2022. — Vol. 36 (5). — Art. e24371. — DOI 10.1002/jcla.24371.
152. Monje, A. Understanding peri-implantitis as a plaque-associated and site-specific entity: on the local predisposing factors / A. Monje, A. Insua, H.-L. Wang // *J. Clin. Med.* — 2019. — Vol. 8 (2). — Art. 279. — 19 p.
153. Montero, J.J. A review of the major prosthetic factors influencing the prognosis of implant prosthodontics / J.J. Montero // *Clin. Med.* — 2021. — Vol. 10. — Art. 816.— 17 p.
154. Moslemi, N. Effect of postoperative amoxicillin on early bacterial colonization of peri-implant sulcus: a randomized controlled clinical trial / N. Moslemi, A. Shahnaz, A. Bahador // *J. Dent. (Tehran)*. — 2016. — Vol. 13 (5). — P. 309–317.
155. Nakre, P.D. Effectiveness of oral health education programs: a systematic review / P.D. Nakre, A.G. Harikiran // *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* — 2013. — Vol. 3 (2). — P. 103–115.
156. Neural differentiation of human dental mesenchymal stem cells induced by ATRA and UDP-4: a comparative study / A.E. Koutsoumparis, A. Patsiarika, A. Tsingotjidou [et al.] // *Biomolecules*. — 2022. — Vol. 12 (2). — Art. 218. — DOI 10.3390/biom12020218.
157. Neuroinflammation related to the blood-brain barrier and sphingosine-1-phosphate in a pre-clinical model of periodontal diseases and depression in rats / D. Martín-Hernández, M. Martínez, J. Robledo-Montaña [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2023. — Vol. 50 (5). — P. 642–656. — DOI 10.1111/jcpe.13780.
158. Niklander S, Bordagaray MJ, Fernández A, Hernández M. Vascular Endothelial Growth Factor: A Translational View in Oral Non-Communicable Diseases. *Biomolecules*. 2021 Jan 12;11(1):85. doi: 10.3390/biom11010085.
159. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A.R. Cyr, L.V. Huckaby, S.S. Shiva, B.S. Zuckerbraun // *Crit. Care Clin.* — 2020. — Vol. 36 (2). — P. 307–321. — DOI 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

160. Occlusal hypofunction causes periodontal atrophy and VEGF/VEGFR inhibition in tooth movement / R. Usumi-Fujita, J. Hosomichi, N. Ono [et al.] // *Angle Orthod.* — 2013. — Vol. 83 (1). — P. 48–56. — DOI 10.2319/011712-45.1.
161. Occlusal load considerations in implant-supported fixed restorations / C. D'Amico, S. Bocchieri, S. Sambataro [et al.] // *Prosthesis.* — 2020. — Vol. 2. — P. 252–265.
162. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* augmented gingival epithelial barrier molecules alteration with aging / S. Giri, A. Takada, D. Paudel [et al.] // *J. Oral. Biosci.* — 2024. — Vol. 66 (1). — P. 126–133. — DOI 10.1016/j.job.2024.01.012.
163. Outcome indicators of non-surgical therapy of peri-implantitis: a prospective case series analysis / J. Vilarrasa, M.C. Soldini, R. Pons [et al.] // *Clin. Oral Investig.* — 2023. — Vol. 27 (6). — P. 3125–3138. — DOI 10.1007/s00784-023-04918-2.
164. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin / E. Gitto, S. Pellegrino, P. Gitto [et al.] // *J. Pineal Res.* — 2009. — Vol. 46 (2). — P. 128–39. — DOI 10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x.
165. Papi, P. Peri-implantitis and extracellular matrix antibodies: a case-control study / P. Papi, S. Di Carlo, D. Rosella // *Eur. J. Dent.* 2017. — Vol. 11 (3). — P. 340–344.
166. Park, J.-H. Preoperative serum neuron-specific enolase level as a predictor of successful dental implantation / J.-H. Park, D.-S. Kim, S.-W. Shin // *J. Oral Implantol.* — 2018, — Vol. 44 (3). — P. 175–180.
167. Patient-reported outcomes of dental implant therapy in a large randomly selected sample / J. Derks, J. Hakansson, J.L. Wennstrom [et al.] // *Clin. Oral Implants. Res.* — 2015. — Vol. 26 (5). — P. 586–591.
168. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up / F.O. Costa, S. Takenaka-Martinez, L.O. Cota [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2012. — Vol. 39, iss. 2. — P. 173–181.
169. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant

- Diseases and Conditions / T. Berglundh, G. Armitage, M.G. Araujo [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2018. — Vol. 45, iss. S20. — P. S286–S291. — DOI 10.1111/jcpe.12957.
170. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations / S. Renvert, G.R. Persson, F.Q. Pirih, P.M. Camargo // *J. Clin. Periodontol.* — 2018. — Vol. 45, iss. S20. — P. S278–S285. — DOI 10.1111/jcpe.12956.
171. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications // *J. Periodontol.* — 2013. — Vol. 84, iss. 4. — P. 436–443.
172. Peri-implant radiographic bone level and associated factors in Spain / C. Carral, J. Flores-Guillen, E. Figuero [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2021. — Vol. 48, iss. 6. — P. 805–815. — DOI 10.1111/jcpe.13437.
173. Peri-implantitis / F. Schwarz, J. Derks, A. Monje, H.L. Wang // *J. Clin. Periodontol.* — 2018. — Vol. 45, iss. S20. — P. S246–S266.
174. Peri-implantitis: summary and consensus statements of group 3. The 6th EAO Consensus Conference 2021 / F. Schwarz, G. Alcoforado, A. Guerrero [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2021. — Vol. 32, iss. S21. — P. 245–253. — DOI 10.1111/clr.13827.
175. Peri-implantitis-onset and patter of progression / J. Derks, D. Schaller, J. Hakansson [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2016. — Vol. 43, iss. 4. — P. 383–388.
176. Potential impact of prosthetic biomaterials on the Periodontium: a comprehensive review / M.A. Alarcón-Sánchez, A. Heboyan, G.V.dO. Fernandes [et al.] // *Molecules.* — 2023. — № 28. — Art. 1075. — 25 p. — DOI 10.3390/molecules28031075.
177. Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: a literature review / M. Wada, T. Mameno, M. Otsuki [et al.] // *Jpn Dent. Sci. Rev.* — 2021. — Vol. 57. — P. 78–84.
178. Prevention and management of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10

- years / J. Derks, Y. Ichioka, C. Dionigi [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* [Online ahead of print]. — 2023. — Vol. 50, iss. S25. — P. 55–66. — DOI 10.1111/jcpe.13608.
179. Prevention and treatment of peri-implant diseases-the EFP S3 level clinical practice guideline / D. Herrera, T. Berglundh, F. Schwarz [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2023. — Vol. 50, iss. S26. — P. 4–76.
180. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European workshop on periodontology consensus conference / M.S. Tonetti, I.L. Chapple, S. Jepsen, M. Sanz // *J. Clin. Periodontol.* — 2015. — Vol. 42, iss. S16. — P. S1–S4. — DOI 10.1111/jcpe.12382.
181. Primordial and primary prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis / M.C. Carra, N. Blanc-Sylvestre, A. Courtet, P. Bouchard // *J. Clin. Periodontol.* — 2023. — Vol. 50, iss. S26. — P. 77–112. — DOI 10.1111/jcpe.13790.
182. Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes, and non-smokers / A.S. ArRejaie, K.A. Al-Aali, M. Alrabiah [et al.] // *J. Periodontol.* — 2019. — Vol. 90, iss. 4. — P. 367–374. — DOI 10.1002/jper.18-0045.
183. Regenerative treatment of peri-implantitis bone defects with a combination of autologous bone and a demineralized xenogenic bone graft: a series of 36 defects / J. Wiltfang, O. Zernial, E. Behrens [et al.] // *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* — 2012. — Vol. 14, iss. 3. — P. 421–427.
184. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez, J.C. Mayo, R.M. Sainz [et al.] // *J. Pineal Res.* — 2004. — Vol. 36 (1). — P. 1–9. — DOI 10.1046/j.1600-079x.2003.00092.x.
185. Renvert, S. Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review / S. Renvert, I. Polyzois // *J. Clin. Periodontol.* — 2015. — Vol. 42, iss. S16. — P. S172–S186.

186. Renvert, S. Risk indicators for peri-implantitis. Anarrative review / S. Renvert, M. Quirynen // *Clin. Oral Implants Res.* — 2015. — Vol. 26, iss. S11. — P. 15–44. — DOI 10.1111/clr.12636.
187. Resective treatment of peri-implantitis: clinical and radiographic outcomes after 2 years / E. Englezos, J. Cosyn, S. Koole [et al.] // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2018. — Vol. 38 (5). — P. 729–735.
188. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: a cross-sectional radiographic analysis / M. Katafuchi, B.F. Weinstein, B.G. Leroux [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2018. — Vol. 45, iss. 2. — P. 225–232.
189. Retana-Lobo, C. Immunohistochemical characterization of stem cell, vascular, neural, and differentiation markers in the apical papilla and dental pulp of human teeth at various stages of root development / C. Retana-Lobo, J. Reyes-Carmona // *J. Histotechnol.* — 2023. — Vol. 46 (1). — P. 17–27. — DOI 10.1080/01478885.2022.2122665.
190. Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: Results from a practice-based cross-sectional study / S. Rinke, M. Nordlohne, A. Leha [et al.] // *J. Periodontal Implant Sci.* — 2020. — Vol. 50 (3). — P. 183–196. — DOI 10.5051/jpis.2020.50.3.183.
191. Rokaya, D. Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment / D. Rokaya, V. Srimaneepong, W. Wisitrasameewon [et al.] // *Eur. J. Dent.* — 2020. — Vol. 14 (4). — P. 672–682. — DOI 10.1055/s-0040-1715779.
192. Role of *Salvadora persica* chewing stick (miswak): a natural toothbrush for holistic oral health / F. Niazi, M. Naseem, Z. Khurshid [et al.] // *Eur. J. Dent.* 2016. — Vol. 10 (2). — P. 301–308.
193. Sasada, Y. Implant-abutment connections: a review of biologic consequences and peri-implantitis implications / Y. Sasada, D.L. Cochran // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2017. — Vol. 6. — P. 1296–1307.
194. Schliephake, H. The role of systemic diseases and local conditions as risk factors / H. Schliephake // *Periodontology 2000.* — 2022. — Vol. 88, iss. 1. — P. 36–51. — DOI 10.1111/prd.12409.

195. Schwarz, F. Efficacy of air polishing for the non-surgical treatment of peri-implant diseases: a systematic review / F. Schwarz, K. Becker, S. Renvert // *J. Clin. Periodontol.* — 2015. — Vol. 42, iss. 10. — P. 951–959.
196. Serino, G. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control / G. Serino, C. Ström // *Clin. Oral Implants Res.* — 2009. — Vol. 20, iss. 2. — P. 169–174.
197. Shibuya, M. VEGF-VEGFR Signals in Health and Disease / M. Shibuya // *Biomol. Ther. (Seoul)*. — 2014. — Vol. 22 (1). — P. 1–9. — DOI 10.4062/biomolther.2013.113.
198. Sigal, M.J. An immunocytochemical study of the human odontoblast process using antibodies against tubulin, actin, and vimentin / M.J. Sigal, J.E. Aubin, A.R. Ten Cate // *J. Dent. Res.* — 1985. — Vol. 64 (12). — P. 1348–1355. — DOI 10.1177/00220345850640120401.
199. Silencing VEGFR-2 Hampers Odontoblastic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells / K. Janebodin, R. Chavanachat, A. Hays, Gil. M. Reyes // *Front. Cell. Dev. Biol.* — 2021. — № 9. — Art. 665886. — DOI 10.3389/fcell.2021.665886.
200. Simmons, D.L. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition / D.L. Simmons, R.M. Botting, T. Hla // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — Vol. 56 (3). — P. 387–437. — DOI 10.1124/pr.56.3.3.
201. Simplified nonsurgical treatment of peri-implantitis using chlorhexidine and minocycline hydrochloride / S. Heo, H.-J. Kim, J.-Y. Joo [et al.] // *J. Periodontal Implant Sci.* — 2018. — Vol. 48 (5). — P. 326–333.
202. Sisto, M. E-Cadherin Signaling in Salivary Gland Development and Autoimmunity / M. Sisto, D Ribatti, S. Lisi // *J. Clin. Med.* — 2022. — Vol. 11 (8). — Art. 2241. — DOI 10.3390/jcm11082241.
203. Smith, W.L. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes* / W.L. Smith, R.C. Murphy. — 6 ed. — Elsevier, 2015. — P. 259–96. — DOI 10.1016/B978-0-444-63438-2.00009-2.
204. Soft tissue management at implants: summary and consensus statements of group 2. The 6th EAO Consensus Conference 2021 / D.S. Thoma, J. Cosyn, S. Fickl

- [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2021. — Vol. 32, iss. S21. — P. 174–180. — DOI 10.1111/clr.13798.
205. Substrate roughness induces the development of defective E-cadherin junctions in human gingival keratinocytes / C. Jin, G. Lee, C. Oh [et al.] // *J. Periodontal. Implant. Sci.* — 2017. — Vol. 47 (2). — P. 116–131. — DOI 10.5051/jpis.2017.47.2.116.
206. Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures / C.F. Ramel, A. Lüssi, M. Özcan [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2016. — Vol. 27, iss. 7. — P. 776–781.
207. Surgical treatment of periimplantitis with augmentative techniques / A. Ramanauskaite, K. Obreja, R. Sader [et al.] // *Implant Dent.* — 2019. — Vol. 28 (2). — P. 187–209. — DOI 10.1097/ID.0000000000000839.
208. Surgical treatment of periimplantitis with non-augmentative techniques / P.L. Keeve, K.T. Koo, A. Ramanauskaite [et al.] // *Implant Dent.* — 2019. — Vol. 28 (2). — P. 177–186.
209. Surgical treatment of peri-implantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial / O. Carcuac, J. Derks, I. Abrahamsson [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2017. — Vol. 44, iss. 12. — P. 1294–1303.
210. Swarup, S. Calprotectin and N-telopeptide of Type I Collagen (NTx) as Gingival Crevicular Fluid (GCF) Biomarker in Peri-Implantitis Patients / S. Swarup, P. Sabharwal, M.K. Meena // *Cureus.* — 2022. — Vol. 14. — Art. e28430.
211. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain / J. Muñoz, C. Navarro, V. Noriega [et al.] // *Inflammopharmacology.* — 2010. — Vol. 18 (2). — P. 65–71. — DOI 10.1007/s10787-009-0019-7.
212. The 3D emergence profile on implant-supported restorations: a method for evaluating restorative angles / L. Mancini, D.S. Thoma, E. Marchetti [et al.] // *J. Esthet Restor. Dent.* — 2023. — Vol. 10. — P. 705–713.
213. The effect of age on prostaglandin-synthesizing enzymes in the development of gingivitis / B. Siegel, E. Weihe, M. Bette [et al.] // *J. Periodontal. Res.* — 2007. — Vol. 42 (3). — P. 259–266. — DOI 10.1111/j.1600-0765.2006.00942.x.

214. The effect of chemotherapeutic agents on contaminated titanium surfaces: a systematic review / V.I. Ntrouka, D.E. Slot, A. Louropoulou, F. Van der Weijden // *Clin. Oral Implants Res.* — 2011. — Vol. 22, iss. 7. — P. 681–690.
215. The effect of various topical peri-implantitis antiseptics on *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, and *Streptococcus sanguinis* / R. Bürgers, C. Witecy, S. Hahnel, M. Gosau // *Arch. Oral Biol.* — 2012. — Vol. 57 (7). — P. 940–947.
216. The impact of peri-implantitis on systemic diseases and conditions: a review of the literature / K. Radaelli, A. Alberti, S. Corbella, L. Francetti // *Int. J. Dent.* — 2021. — Vol. 2021. — Art. 5536566.
217. The method of cell biology in the implementation of clinical tasks: assessment of implant survival in elderly patients / A. Polyakova, D. Trotsyuk, D. Medvedev [et al.] // 22nd World Congress of Gerontology and Geriatrics IAGG 2022. Proceedings of the conference abstracts. — 2022. — P. 226.
218. The overexpression of cyclo-oxygenase-2 in chronic periodontitis / F. Zhang, S.P. Engebretson, R.S. Morton [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2003. — Vol. 134 (7). — P. 861–867. — DOI 10.14219/jada.archive.2003.0284.
219. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma / M.D. Maldonado, F. Murillo-Cabezas, M.P. Terron [et al.] // *J. Pineal Res.* — 2007. — Vol. 42 (1). — P. 1–11. — DOI 10.1111/j.1600-079X.2006.00376.x.
220. The role of biomaterials and biocompatible materials in implant-supported dental prosthesis / R. Eftekhari Ashtiani, M. Alam, S. Tavakolizadeh, K. Abbasi // *Evid Based Complement Alternat. Med.* — 2021. — Vol. 2021. — Art. 3349433. — 9 p.
221. The role of nitric oxide in the success of dental implantation / Y. Kobayashi, K. Takahashi, T. Itoh, C. Saito // *J. Oral Implantol.* — 2017. — Vol. 43 (4). — P. 235–240.
222. The role of nutrition in periodontal health: an update / S. Najeeb, M.S. Zafar, Z. Khurshid [et al.] // *Nutrients.* — 2016. — Vol. 8 (9). — Art. 530.

223. The role of vascular endothelial growth factor in the osseointegration process of titanium dental implants / Y. Zhang, X. Yang, H. Wang [et al.] // *Biomed. Mater. Eng.* — 2015. — Vol. 26 (suppl. 1). — P. S31–S40. — DOI 10.3233/BME-151303.
224. Toma, S. Clinical evaluation of three surgical modalities in the treatment of peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial / S. Toma, M.C. Brex, J.F. Lasserre // *J. Clin. Med.* 2019. — Vol. 8 (7). — Art. E966.
225. Valderrama, P. Detoxification of implant surfaces affected by peri-implant disease: an overview of surgical methods / P. Valderrama, T.G. Wilson Jr. // *Int. J. Dent.* — 2013. — 2013. — Art. 740680.
226. Vascular endothelial growth factor (VEGF)— key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2018. — Vol. 59 (2). — P. 455–467.
227. VCAM-1 and GFPT-2: Predictive markers of osteoblast differentiation in human dental pulp stem cells / A. Hatori, Y. Fujii, Y. Kawase-Koga [et al.] // *Bone.* — 2023. — № 166. — Art. 116575. — DOI 10.1016/j.bone.2022.116575.
228. VEGF, Microvessel Density, and CD44 as Inflammation Markers in Peri-implant Healthy Mucosa, Peri-implant Mucositis, and Peri-implantitis: Impact of Age, Smoking, PPD, and Obesity / G. Lucarini, A. Zizzi, C. Rubini [et al.] // *Inflammation.* — 2019. — Vol. 42 (2). — P. 682–689. — DOI 10.1007/s10753-018-0926-0.
229. Vegfa regulates perichondrial vascularity and osteoblast differentiation in bone development / X. Duan, Y. Murata, Y. Liu [et al.] // *Development.* — 2015. — Vol. 142, iss. 11. — P. 1984–1991.
230. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis / P. Diaz, E. Gonzalo, L.J.G Villagra [et al.] // *BMC Oral Health.* — 2022. — Vol. 22 (1). — Art. 449. — 13 p. — DOI 10.1186/s12903-022-02493-8.
231. Yoshino, T. Innovative regeneration technology to solve peri-implantitis by Er:YAG laser based on the microbiologic diagnosis: a case series / T. Yoshino, A. Yamamoto, Y. Ono // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2015. — Vol. 35 (1). — P. 67–73.

232. Zafar, M.S. Comparing the effects of manual and ultrasonic instrumentation on root surface mechanical properties / M.S. Zafar // *Eur. J. Dent.* — 2016. — Vol. 10 (4). — P. 517–521.
233. Zhang, L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / L. Zhang, X. Li, H. Yan, L. Huang // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97 (3). — Art. e9642.
234. α TAT1-induced tubulin acetylation promotes ameloblastoma migration and invasion / S. Yoshimoto, H. Morita, K. Okamura [et al.] // *Lab. Invest.* — 2022. — Vol. 102 (1). — P. 80–89. — DOI 10.1038/s41374-021-00671-w.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

Подписывая данную форму информированного согласия, я подтверждаю, что прочитал(а) и понял(а) цели, процедуру, методы и возможные неудобства участия в исследовании. У меня была возможность задать все интересующие меня вопросы. Я получил(а) удовлетворительные ответы и уточнения по всем вопросам, интересовавшим меня в связи с данным исследованием. Я даю свое согласие на участие в исследовании.

_____ Я согласен(на) на видеосъемку

Подпись участника исследования

Дата: « _____ » _____ 202__ г.

Подписывая данную форму информированного согласия, я подтверждаю, что участник прочитал(а) и понял(а) цели, процедуру, методы и возможные неудобства участия в исследовании. У него(нее) была возможность задать все интересующие его вопросы. Он(а) получил(а) удовлетворительные ответы и уточнения по всем вопросам, интересовавшим его(ее) в связи с данным исследованием. Он(а) дает свое согласие на участие в исследовании.

Ф.И.О. и подпись исследователя

Дата: « _____ » _____ 202__ г.

Я объяснил(а) респонденту предложенную выше форму информированного согласия, а также ответил (а) на все вопросы респондента относительно участия в исследовании. Ее решение принять участие в исследовании не навязано кем-то, а является осознанным и добровольным, о чем получено согласие

Подписывая данную форму информированного согласия, я подтверждаю, что участник прочитал(а) и понял(а) цели, процедуру, методы и возможные неудобства участия в исследовании. У него(нее) была возможность задать все интересующие его вопросы. Он(а) получил(а) удовлетворительные ответы и уточнения по всем вопросам, интересовавшим его(ее) в связи с данным исследованием. Он(а) дает свое согласие на участие в исследовании.

Ф.И.О. и подпись исследователя

Дата: « _____ » _____ 202__ г.

Ф.И.О. и подпись исследователя

Дата: « _____ » _____ 202__ г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ ОНІ-S

Таблица Б.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	1,2	1,4	1,0	1,5	1,6	1,0	2,7	2,9	2,1
2	1,4	1,5	1,2	1,9	2,0	0,8	2,6	2,7	1,8
3	1,4	1,5	0,7	1,4	1,6	1,2	2,7	2,6	1,8
4	1,3	1,4	1,0	1,9	2,0	1,4	2,5	2,6	1,5
5	1,1	1,2	0,9	1,5	1,9	1,6	2,9	3	1,6
6	1,3	1,3	1,0	1,5	1,7	1,5	2,1	2,3	2,0
7	1,5	1,6	1,1	1,4	1,8	1,4	2,0	2,2	2,1
8	1,1	1,2	1,2	1,8	2,1	1,5	2,6	2,6	1,6
9	1,4	1,3	0,9	1,6	1,9	1,9	2,6	2,8	1,9
10	1,3	1,3	0,9	2,0	2,1	1,2	2,2	2,3	1,9
11	1,4	1,5	0,8	1,9	2,0	1,1	2,1	2,4	2,0
12	1,4	1,6	0,9	1,6	2,0	1,5	2,4	2,5	1,7
13	1,5	1,5	0,8	1,5	1,3	1,6	2,2	2,3	1,8
14	1,3	1,4	1,0	1,8	1,6	1,7	2,1	2,1	1,8
15	1,5	1,5	1,1	1,9	1,9	2,1	2,6	2,7	1,6
				1,9	1,9	1,5	2,3	2,4	1,9
16				1,3	1,5	1,7	2,7	2,8	2,0
17				1,6	1,9	1,4	2,8	2,9	1,9
18				1,4	1,5	1,1	2,7	2,8	2,1
19				1,8	1,9	1,2	2,2	2,3	1,6
20				1,5	1,5	1,3	2,1	2,2	1,6
21				1,8	1,9	1,4	2,3	2,4	1,8
22				1,6	1,7	1,6	2,2	2,3	1,7

Продолжение таблицы Б.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
23				1,7	1,7	1,5	2,1	2,2	1,9
24				1,6	1,8	1,7	2,4	2,6	2,0
25				1,7	1,9	1,4	2,5	2,5	2,1
26				1,8	1,9	1,2	2,1	2,3	1,8
27				1,5	1,7	1,7	2,3	2,4	1,6
28				1,8	1,9	1,1	2,3	2,5	1,7
29				1,6	1,7	1,4	2,9	3	1,8
30				1,9	2	1,1	2,5	2,6	2,2
31				1,9	2,1	0,8	2,4	2,6	2,1
32				1,675	1,8125	1,39375	2,6	2,7	2,2

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ РМА

Таблица В.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	29	32	30	30	33	31	42	45	41
2	26	28	25	45	46	44	44	46	45
3	15	19	18	40	43	42	48	53	46
4	18	19	17	41	42	40	39	42	41
5	10	13	11	38	39	37	51	56	55
6	11	15	14	32	35	30	56	58	54
7	15	17	15	31	34	31	59	60	58
8	8	10	8	30	32	31	62	64	60
9	11	14	13	31	35	33	49	57	50
10	14	18	17	34	37	35	50	53	52
11	7	11	9	38	39	35	52	55	49
12	21	23	24	41	42	39	49	51	45
13	24	26	23	40	43	38	53	56	53
14	18	19	17	42	45	39	45	48	45
15	16	20	18	35	38	38	44	47	44
				34	39	36	48	51	47
16				30	33	31	51	55	50
17				32	35	33	50	52	47
18				40	43	41	56	58	48
19				41	43	39	59	60	49
20				38	41	35	49	54	47
21				32	38	36	47	51	47
22				33	35	31	45	49	45

Продолжение таблицы В.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
23				35	37	36	51	56	46
24				36	38	35	53	57	54
25				33	36	33	60	61	60
26				31	33	31	57	59	54
27				32	34	32	55	58	56
28				30	34	31	49	53	47
29				31	34	29	47	52	49
30				38	39	30	46	49	45
31				36	38	30	42	47	43
32							43	48	44

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ GI

Таблица Г.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	0,3	0,5	0,2	1,2	1,8	1,4	2,6	1,5	1,5
2	0,2	0,7	0,3	1,4	1,6	1,2	2,3	1,1	1,6
3	0,1	0,8	0,1	1,1	1,9	1,6	1,8	2,1	1,1
4	0,8	1,1	0,6	1,6	2,0	1,8	2,0	1,7	1,6
5	0,6	0,9	0,6	1,8	2,1	1,9	2,4	1,9	1,5
6	0,5	0,7	0,3	1,5	1,9	1,7	2,7	1,6	2,0
7	0,4	0,8	0,3	1,7	2,2	1,9	2,7	2,6	1,7
8	0,7	1,1	0,5	0,8	1,6	1,1	2,6	1,8	1,8
9	0,2	0,4	0,3	0,7	1,7	0,9	2,8	2,2	1,4
10	0,6	0,8	0,4	0,6	1,3	0,8	2,5	1,9	1,1
11	0,8	1,2	0,6	1,3	1,4	1,2	2,3	1,9	1,6
12	0,7	0,9	0,4	1,8	1,7	0,9	2,1	1,8	1,3
13	0,3	0,6	0,5	1,4	1,8	1,4	2,6	2,3	1,7
14	0,7	0,9	0,4	1,3	1,5	0,8	2,1	2,4	1,7
15	0,3	0,6	0,2	1,8	1,2	0,9	2,7	1,3	1,2
				1,7	1,9	1,8	2,3	2,4	1,9
16				1,5	1,8	1,4	2,7	1,5	1,3
17				1,4	2,3	1,3	1,8	1,2	1,7
18				0,9	1,6	1,2	2,6	1,4	1,6
19				0,9	1,7	1,1	1,9	1,3	1,9
20				0,8	1,5	1,4	1,8	1,6	1,8
21				1,2	1,6	1,1	2,3	1,2	1,7
22				1,1	1,5	1,0	2,7	2,1	1,6

Продолжение таблицы Г.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
23				1,3	1,5	1,3	2,6	1,4	1,8
24				1,5	1,4	1,1	2,2	2,1	1,2
25				1,7	1,5	1,3	2,6	2,4	1,4
26				1,9	1,6	1,1	2,3	2,5	1,8
27				1,7	1,8	1,6	2,0	1,5	1,7
28				1,6	1,5	0,9	2,5	2,2	1,7
29				1,6	1,4	1,1	2,2	2,3	1,4
30				1,9	1,8	1,2	2,8	1,1	1,7
31				1,6	1,7	1,3	2,4	1,4	1,5
32							2,8	2,6	1,6

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ
КРОВОТОЧИВОСТИ МЮЛЛЕМАНА

Таблица Д.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	0,1	0,3	0,3	1,1	1,7	1,2	2,3	2,0	2,4
2	0,9	0,9	0,5	1,9	2	1,3	2,8	2,6	1,9
3	0,7	0,8	0,4	1,7	1,8	1,1	2,9	2,3	2,0
4	0,6	0,8	0,7	1,3	1,5	1,3	2,6	2,8	2,1
5	0,4	0,5	0,3	1,4	1,5	1,2	2,1	1,9	2,1
6	0,9	1,0	0,6	1,3	1,6	1,4	2,4	2,2	1,8
7	1,0	1,1	0,8	1,6	1,7	1,2	2,6	2,1	1,5
8	0,8	0,9	0,7	1,8	1,9	1,5	2,7	2,5	1,4
9	0,7	0,8	0,8	2,0	2,1	1,6	2,3	2,1	2,2
10	0,5	0,7	0,4	1,9	1,7	1,0	2,5	2,5	2,6
11	0,9	1,0	0,7	1,7	1,8	1,4	2,3	2,4	2,4
12	0,7	0,8	0,6	1,5	1,6	1,3	2,3	2,3	2,3
13	0,8	1,0	0,7	1,3	1,4	1,1	2,9	2,6	2,0
14	0,9	1,0	0,6	1,2	1,3	1,1	2,4	2,0	2,5
15	1,0	1,1	0,8	1,5	1,6	1,4	1,9	1,8	2,1
				1,8	1,7	1,3	1,8	1,7	1,9
16				1,4	1,5	1,5	2,5	2,3	1,9
17				1,7	1,8	1,4	2,1	1,9	2,2
18				1,8	1,9	1,5	3,0	2,3	2,1
19				1,8	1,6	1,3	2,7	2,2	1,7
20				1,9	2,0	1,5	2,7	2,5	1,6
21				1,6	1,8	1,2	2,3	2,1	1,8

Продолжение таблицы Д.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
22				1,7	1,7	1,1	2,1	2	1,9
23				1,9	2,0	1,2	2,1	2,2	2,2
24				1,8	1,8	1,6	2,3	2,1	2,4
25				1,5	1,6	1,4	2,2	1,9	2,2
26				1,4	1,5	1,1	3,0	2,4	2,0
27				1,8	1,9	1,3	2,7	2,5	1,8
28				1,6	1,7	1,5	2,8	2,5	2,0
29				1,7	1,8	1,2	2,6	2,4	2,1
30				1,8	1,7	1,5	2,4	2,2	2,3
31				2,0	1,8	1,1	2,5	2,4	2,4
32							2,7	2,6	2,3

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ СРІ

Таблица Е.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	0,7	0,9	0,6	1,1	1,4	1,2	2,2	3,0	2,1
2	0,8	1,1	0,4	1,2	1,5	1,1	2,1	2,8	1,7
3	0,3	0,7	0,1	1,1	1,8	0,9	1,8	2,1	1,9
4	0,5	0,8	0,5	1,4	1,7	0,8	1,9	2,3	1,8
5	0,2	0,4	0,1	1,5	1,7	1,4	1,7	2,1	1,8
6	0,4	0,4	0,2	1,4	1,9	1,3	2,3	2,4	2,0
7	0,4	0,6	0,4	1,3	2,2	0,8	3,0	2,9	1,8
8	0,5	0,7	0,2	1,5	1,9	1,4	2,5	2,6	1,4
9	0,7	0,3	0,5	1,6	1,8	1,5	2,6	2,7	1,6
10	0,6	0,6	0,2	1,2	1,5	1,1	2,1	2,7	1,9
11	0,4	0,4	0,1	1,1	1,5	1,3	2,2	2,6	1,7
12	0,5	0,7	0,4	1,1	1,4	1,2	2,6	2,8	1,4
13	0,4	0,6	0,4	1,4	1,8	1,3	2,5	2,7	1,2
14	0,6	0,8	0,6	1,3	1,5	1,3	2,4	2,6	1,8
15	0,7	0,9	0,1	1,2	1,6	1,2	2,3	2,7	1,6
				1,6	1,8	1,5	2,4	2,6	1,1
16				1,4	1,6	1,0	2,0	2,6	1,8
17				1,3	1,6	1,2	2,1	2,7	1,9
18				1,5	1,7	1,4	2,2	2,5	1,3
19				1,2	1,5	0,9	2,6	2,7	1,7
20				1,2	1,4	1,1	2,4	2,5	1,5
21				1,3	1,6	1,4	2,8	2,9	1,8
22				1,4	1,4	1,3	2,6	2,7	1,6

Продолжение таблицы Е.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
23				1,5	1,5	1,6	2,1	2,3	1,5
24				1,2	1,5	1,1	1,9	2,0	1,4
25				1,6	1,6	1,5	2,1	2,2	1,7
26				1,4	1,3	1,3	2,7	2,8	1,9
27				1,3	1,6	1,2	2,2	2,3	1,4
28				1,5	1,7	1,3	2,4	2,3	1,8
29				1,4	1,6	0,9	2,5	2,6	2,1
30				1,3	1,7	1,1	2,3	2,5	1,9
31				1,1	1,7	0,9	2,4	2,4	1,7
32							2,1	2,2	1,6

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ ПИ

Таблица Ж.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	0,1	0,3	0,2	1,2	1,2	0,6	1,5	2,3	1,1
2	0,3	0,5	0,1	1,2	1,4	0,7	1,3	2,2	0,9
3	1,0	1,0	0,5	1,1	1,3	0,5	1,7	1,9	1,3
4	0,8	0,9	0,3	1,3	1,4	0,8	1,6	1,6	1,2
5	0,9	1,0	0,3	1,1	1,2	0,6	1,4	1,4	0,8
6	0,5	0,8	0,1	1,0	1,1	0,8	1,8	1,9	1,5
7	0,4	0,6	0,2	0,8	1,1	0,7	1,9	2,1	1,4
8	0,1	0,4	0,1	0,7	0,8	0,5	1,4	1,8	1,2
9	0,3	0,6	0,1	0,9	1,1	0,8	1,0	1,6	0,8
10	0,2	0,5	0,3	0,8	0,9	0,9	2,0	2,3	0,9
11	0,4	0,7	0,3	1,1	1,2	0,7	1,5	1,6	0,7
12	0,7	0,9	0,3	0,9	1,0	0,8	1,4	1,9	1,4
13	0,5	0,7	0,1	1,3	1,4	0,7	2,1	2,4	1,3
14	0,1	0,5	0,3	1,5	0,9	0,4	1,9	2,2	1,4
15	0,6	0,8	0,2	1,4	1,5	0,5	2,3	2,5	1,2
				0,8	0,9	0,3	2,6	2,7	1,7
16				0,6	0,7	0,5	2,7	2,7	1,3
17				1,1	1,1	0,4	2,2	2,3	1,4
18				1,0	1,0	0,5	2,5	2,6	1,6
19				1,2	1,2	0,8	2,6	2,8	1,2
20				1,1	1,1	0,7	2,4	2,5	1,4
21				1,3	1,3	0,8	2,0	2,3	1,6
22				1,2	1,2	0,8	1,5	2,1	1,1

Продолжение таблицы Ж.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
23				1,1	1,1	0,6	2,3	2,4	0,8
24				1,3	1,4	0,6	1,9	2,2	0,7
25				1,5	1,5	0,4	1,8	1,9	0,9
26				1,2	1,5	0,2	1,5	1,7	1,1
27				0,8	0,9	0,9	1,9	2,1	1,3
28				0,9	1,0	0,6	2,2	2,3	1,6
29				1,0	1,3	0,6	1,5	1,6	0,9
30				0,8	0,9	0,9	1,6	1,7	1,5
31				0,7	0,8	0,6	1,9	2,1	1,1
32							1,2	1,4	0,9

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИНДЕКСУ РНР

Таблица 3.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
1	1,0	1,6	0,8	1,2	1,4	0,8	2,3	2,5	1,4
2	1,1	1,4	0,6	1,3	1,8	1,3	2,6	2,8	1,8
3	0,5	1,2	0,6	0,9	1,5	1,0	1,8	2,3	1,9
4	0,7	1,6	0,7	1,1	1,3	1,0	1,9	2,4	2,1
5	1,2	1,8	0,5	1,6	1,8	1,8	2,6	2,7	1,7
6	1,1	1,2	0,6	1,2	1,6	1,1	2,5	2,5	1,5
7	1,6	1,4	0,8	1,0	1,9	1,3	1,9	2,2	1,9
8	1,3	1,6	0,8	1,5	1,8	0,8	2,1	2,2	2,2
9	1,6	1,7	0,7	1,8	1,9	0,9	2,0	2,0	2,1
10	1,5	1,6	0,8	1,1	1,5	1,0	1,8	2,1	1,9
11	1,0	1,3	1,0	0,7	1,6	1,5	1,9	2,0	1,8
12	1,1	1,4	0,9	0,9	1,3	1,2	1,8	2,1	1,7
13	1,7	1,7	0,8	1,2	1,4	1,1	2,3	2,3	1,6
14	1,5	1,6	0,7	1,1	1,7	1,3	2,0	2,2	2,2
15	1,6	1,6	1,0	0,8	2,2	0,7	2,6	2,7	1,8
				1,3	2,3	1,4	2,4	2,5	2,1
16				1,6	1,9	1,7	2,3	2,5	1,7
17				1,5	1,7	1,8	2,5	2,5	0,9
18				1,7	1,9	1,9	2,2	2,3	0,9
19				1,8	2,6	1,4	2,9	2,9	1,0
20				1,9	2,7	1,3	2,8	2,8	1,3
21				2,4	2,6	1,2	1,8	2,1	1,6
22				1,7	1,8	1,6	2,1	2,3	2,0

Продолжение таблицы 3.1

	1			2			3		
	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев	До им- плантации	После 3 месяцев	После 6 месяцев
23				2,2	2,3	1,1	2,8	2,9	1,9
24				2,3	2,3	1,4	2,1	2,3	2,0
25				2,2	2,1	1,8	1,8	2,1	1,9
26				1,8	1,9	1,5	2,7	2,8	1,0
27				2,3	2,4	1,8	2,9	2,9	1,5
28				2,1	2,2	1,9	2,6	2,7	1,5
29				1,9	2,0	1,9	1,9	2,2	1,3
30				1,6	1,7	2,0	2,5	2,6	1,7
31				1,9	1,6	2,1	2,6	2,8	2,1
32							2,0	2,1	2,2

ПРИЛОЖЕНИЕ И. ОПРОСНИК SF-36
(РУССКОЯЗЫЧНАЯ ВЕРСИЯ, СОЗДАННАЯ И РЕКОМЕНДОВАННАЯ
МЦИКЖ)

Ф. И. О. _____

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)

Отличное..... 1

Очень хорошее 2

Хорошее 3

Посредственное..... 4

Плохое..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад. (Обведите одну цифру.)

Значительно лучше, чем год назад..... 1

Несколько лучше, чем год назад 2

Примерно так же, как год назад 3

Несколько хуже, чем год назад 4

Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(Обведите одну цифру в каждой строке.)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3

В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (Обведите одну цифру.)

- Совсем не мешало 1
 Немного..... 2
 Умеренно 3
 Сильно..... 4
 Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за *последние 4 недели*? (Обведите одну цифру.)

- Совсем не испытывал(а)..... 1
 Очень слабую 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную 6

8. В какой степени боль в *течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (Обведите одну цифру.)

- Совсем не мешала 1
 Немного..... 2
 Умеренно 3
 Сильно..... 4
 Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в *течение последних 4 недель*. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. (Обведите одну цифру.)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6

Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (Обведите одну цифру.)

Все время 1

Большую часть времени 2

Иногда 3

Редко 4

Ни разу 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений? (Обведите одну цифру в каждой строке.)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
А. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник имеет следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения — физический компонент здоровья (1–4 шкалы) и психический (5–8 шкалы).

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	10–30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г	4–8	4
Боль (P)	7, 8	2–12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г	5–25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и	4–24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10	2–10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в	3–6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	5–30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 производится обратный счет значений.

Формула вычисления значений:

$$\left[(\text{реальное значение показателя}) - (\text{минимально возможное значение показателя}) \right] : \\ (\text{возможный диапазон значений}) \times 100.$$

Требования к представлению результатов:

- 1) указание числа наблюдений для каждого признака;
- 2) описательная статистика — $M \pm SD$, Me (LQ; UQ), % (n/N);
- 3) точность результатов (оценки, p); ДИ (для основных результатов исследования) и p;
- 4) указание на использованные статистические методы (параметрические и непараметрические) и статистические пакеты.

Рекомендуемые статистические пакеты для обработки результатов — StatSoft Statistica v.6.0, SPSS 9.0.