

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧУВАШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Н. УЛЬЯНОВА»

На правах рукописи

ХАНОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОЦЕНКА ИММУНОГИСТОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ
ЭНДОПЕРИОДОНТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА**

3.1.7 – стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент
Гилязева Виктория Викторовна

Чебоксары – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Анатомо-гистологическое строение тканей периодонта и его особенности...	12
1.2. Хронический апикальный периодонтит. Характеристика и этиопатогенез периодонтальной патологии.	17
1.3. Иммуногистохимические маркеры клеток и сосудов пульпы человека при развитии воспаления	29
1.3.1. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-31	31
1.3.2. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-57	32
1.3.3. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-68	33
1.3.4. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-138.....	33
1.3.5. Иммуногистохимическая характеристика маркера VEGF	34
1.3.6. Иммуногистохимическая характеристика маркера коллаген IV типа	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Собственные исследования	37
2.2. Клинические методы исследования	39
2.2.1. Основные методы обследования	40
2.2.2. Дополнительные методы обследования	50
2.2.3. Иммуногистохимическое (лабораторное) исследование.....	55
2.3. Статистическая обработка результатов исследований	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1. Результаты клинических исследований.....	65
3.2. Результаты иммуногистохимических исследований.....	67
3.2.1. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-31	67
3.2.2. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-57	69

3.2.3. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-68	71
3.2.4. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-138	73
3.2.5. Результаты проведения иммуногистохимического исследования VEGF	74
3.2.6. Результаты проведения иммуногистохимического исследования коллагена IV типа.....	76
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	79
4.1. Описательная статистика и межгрупповые различия изучаемых показателей	79
4.2. Корреляционный анализ изучаемых показателей	85
4.3. Дискриминантный анализ изучаемых показателей.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Актуальной проблемой современной стоматологии на сегодняшний день является эффективное оказание медицинской помощи пациентам с заболеваниями периапикальных тканей. Ученые и клиницисты обращают внимание на общемедицинскую и бытовую значимость рассматриваемой проблемы (Кукушкин В. Л. и соавт., 2014; Куратов И. А., Нагаева М. О., 2016; Шашмурина В. Р. и соавт., 2018).

Хронические поражения тканей периодонта, в том числе деструктивные, приводят к таким значимым последствиям, как боль, нарушение функции, формирование одонтогенных очагов инфекции, потеря зубов. Это, в свою очередь, становится причиной нарушения трудоспособности пациента, а следовательно, и уровня его жизни (Герасимова Л. П. и соавт., 2014; Тригонос Н. Н. и соавт., 2015; Шайымбетова А. Р., 2017; Шашмурина В. Р. и соавт., 2018).

Причиной половины обращений в стоматологические клиники пациентов в возрасте от 34 до 47 лет становится хроническая форма апикального периодонтита, у людей 50 лет и старше в 50% случаев он приводит к потере зуба (Кукушкин В. Л. и соавт., 2014; Куратов И. А., Нагаева М. О., 2016; Шашмурина В. Р. и соавт., 2018).

Очаговая одонтогенная инфекция как следствие длительного воспалительного процесса в тканях периодонта способствует осложнениям в челюстно-лицевой области воспалительного характера (Герасимова Л. П. и соавт., 2014; Тригонос Н. Н. и соавт., 2015; Шайымбетова А. Р., 2017; Шашмурина В. Р. и соавт., 2018), стремясь как минимум к 20% при хронизации процесса в апикальном периодонте (Akinyamoju A. O. et al., 2014; Yang Y. et al., 2013).

В научных трудах апикальный периодонтит описывается как воспалительный очаг околоверхушечных тканей травматической, инфекционной

или медикаментозной этиологии в тесной связи с внешними и внутренними факторами, сопровождающийся последовательной периапикальной деструкцией (Триголос Н. Н. и соавт., 2015).

Пусковым механизмом развития периапикальных изменений чаще всего служит выход инфицированного и токсического содержимого корневых каналов в ткани периодонта, и, как следствие, происходит возникновение клеточных, микроциркуляторных и иммунных реакций, приводящих к сенсibilизации организма и последующей деструкции костной ткани в очаге воспаления (Павлович О. А. и соавт., 2017).

Ряд авторов указывает на развитие общей сенсibilизации организма, формирование вторичных иммунодефицитных реакций, снижение местного иммунитета, что значительно влияет как на течение воспалительного процесса, так и на результативность проводимой терапии, а также на предсказуемость отдаленных результатов и возможности рецидивов (Голдобин Д. Д. и соавт., 2017; Yang Y. et al., 2013).

Несмотря на многочисленные исследования, проблема эффективной, точной диагностики и высокорезультативного лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита является по-прежнему актуальной. Это объясняется и широкой распространенностью заболевания, и частыми обострениями с прогрессированием патологического процесса, и развитием осложнений по типу классической иммунной реакции (Герасимова Л. П. и соавт., 2014; Курманалина М. А. и соавт., 2017; Шайымбетова А. Р., 2017). Результаты данного исследования предоставляют морфофункциональные данные экспрессии иммуногистохимических маркеров, что позволит сформировать компетентное представление о локальном иммунологическом статусе эндопериодонтального комплекса и будет способствовать совершенствованию врачебной тактики.

Степень разработанности темы исследования

В результате анализа научных изысканий по исследуемой тематике получены результаты о скудности сведений по использованию метода

иммуногистологической диагностики при инициальном поражении структур эндопериодонтального комплекса.

В последние годы разработаны и внедрены в практику различные методы диагностики хронического апикального периодонтита. Однако уровень диагностических мероприятий и интерпретации результатов на основе формирования детального представления о происходящих патологических процессах практикующими врачами остается невысоким. Недостаточно изучено влияние иммунологического статуса пациента, локального иммунологического ответа на течение и исход воспалительного процесса в тканях эндопериодонта. Вероятно, это связано с невысоким процентом исследований, имеющих доказательную базу, и сложностью их реализации.

Обоснованность решения вышеуказанных проблем в условиях современных реалий объясняет актуальность настоящей исследовательской работы для практического здравоохранения и дает начало накоплению пула данных о локальном иммунном реагировании пульпы, ее взаимоотношениях в комплексе тканей эндопериодонта и результатах этих взаимоотношений, опосредованного влияния на состояние заинтересованных перирадикулярных структур.

Цель исследования

Повышение эффективности обследования пациентов с воспалительной деструкцией эндопериодонтального комплекса посредством уточненной диагностической оценки иммуногистологических маркеров.

Задачи исследования

1. Изучить показатели иммуногистологических маркеров при хроническом воспалении структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы.
2. Установить связь иммуногистологических и клинических маркеров при хроническом воспалении структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы.

3. Описать клинико-морфологическую характеристику хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы.

4. Выявить иммуногистологические признаки развития хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы.

Научная новизна

1. Изучены показатели иммуногистологических маркеров при хроническом воспалении структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы - объективно показана картина поэтапного развития хронического воспаления эндопериодонтального комплекса на примере маркеров CD-31, CD-57, CD-68, CD-138, VEGF, коллаген IV типа, специфичных в отношении воспалительных процессов. Полученные данные являются дополнительным критерием уточненной диагностики при данной патологии.

2. Установлена связь иммуногистологических и клинических маркеров при хроническом воспалении структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы в динамике развития воспалительного процесса.

3. Описана клинико-морфологическая характеристика хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы с обоснованием их состояния при длительном течении воспалительного процесса.

4. Выявлены иммуногистологические признаки развития хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса, которые возможно применять в качестве иммуногистологического теста для дополнительной диагностики иммунных изменений выявленной патологии.

Научно-практическая значимость

Заключается в определении иммунного реагирования пульпы на воспалительный процесс на основе морфологических данных, ее

взаимоотношений в системе эндодонта, перирадикулярных и периапикальных тканей.

Состоит в выявлении иммуногистологических признаков развития хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Кластеры дифференцировки CD-31, CD-57, CD-68, CD-138, а также VEGF и коллаген IV типа представляют иммуногистологическую маркерную характеристику хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса.

2. Характеристика иммуногистологических маркеров CD-31, CD-57, CD-68, CD-138, VEGF, коллаген IV типа при воспалении эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы предоставляет данные о развитии, течении заболевания и его прогнозе.

3. Выявленные иммуногистологические признаки отражают реакцию иммунного реагирования эндопериодонтального комплекса на воспаление, в том числе с деструктивным компонентом и дают понимание взаимосвязи клинического и морфологического компонентов.

Методология исследования

Методология исследования построена на структурном анализе данных литературы, включающем особенности клинического течения апикального периодонтита зубов, местном влиянии патологического очага, а также методах диагностики пациентов с периапикальными очагами. Был выработан и осуществлен алгоритм этапов выполнения диссертационной работы: определены объекты исследования и проведен комплекс современных и эффективных методов диагностики. Объектом исследования являлись пациенты, обратившиеся с целью планового эндодонтического лечения. Забор материала (экстирпация пульпы зуба из корневых каналов), который в дальнейшем использовался для

иммуногистологического исследования, проводился строго по медицинским показаниям при плановом и неотложном стоматологических вмешательствах. Применяли стандартные и принятые в практическом здравоохранении основные и дополнительные методы исследования: сбор анамнеза, объективное обследование, в рамках которого изучался стоматологический статус (интенсивность кариеса зубов, пародонтальный статус), проводились лучевые методы диагностики, для уточненной визуализации использовали стоматологический операционный микроскоп Leica M 320. Статистический анализ осуществлен на персональном компьютере при использовании специальных программ на базе Exel 97.0 и Statistica for Windows 6.0 (программный продукт компании StatSoft, США).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов проведенной исследовательской работы обоснована применением достаточного объема актуальных методов исследований и методик доказательной медицины. Членами комиссии, занимающейся проверкой достоверности материалов первичной документации, было вынесено решение о том, что весь предоставленный материал исследовательской диссертационной работы получен лично автором и является достоверным.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на научно-практических конференциях:

- «Актуальные вопросы клинической медицины», Региональная научно-практическая конференция к 65-летию БУ ЧР «Вторая городская больница» (г. Чебоксары, 2017);

- XXI Международный научно-исследовательский конкурс «Лучшая научная статья-2018», диплом I степени (г. Пенза, 2018);

- «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста», 2-ая Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Сайфуллиной Халимы Мухлисовны (г. Казань, 2019);

- «Морфологические науки и клиническая медицина», Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР и ЧАССР, доктора медицинских наук, профессора Валентины Васильевны Амосовой (г. Чебоксары, 2019);

- XXI и XXII Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 2019, 2020);

- Международная научно-практическая конференция «Медицинские науки: вопросы теории и практики», 1-е место в секции «Стоматология» (г. Пенза, 2020).

Работа апробирована на расширенном заседании кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол № 8 от 7 апреля 2021 года.

Внедрение результатов работы в практику

Диссертационная работа выполнена по плану научных исследований ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова». Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», в лечебную деятельность АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии, стоматологических клиник «Президент» и «Мастер-Дантист» в г. Чебоксары.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей – в научных журналах и изданиях, включенных в перечень, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, 1 статья – в зарубежном издании.

Личный вклад автора в исследование

Автором принято непосредственное личное участие на каждом из этапов выполнения данной исследовательской работы. Автор принял личное непосредственное участие в проведении клинической и морфологической частей работы, анализа, интерпретации и научного обобщения полученных результатов, а также в формулировке выводов и практических рекомендаций, статистической обработки результатов исследования.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах текста компьютерной верстки, иллюстрирована 61 рисунком, содержит 6 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав с изложением материалов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 304 источника, из них 168 отечественных и 136 зарубежных авторов.

1.1. Анатомо-гистологическое строение тканей периодонта и его особенности

Периодонт образован соединительной тканью и расположен в периодонтальной щели, соединяя альвеолу и корень зуба. Коллагеновые волокна периодонтальной связки обеспечивают связь цемента корня зуба и компактной пластинки альвеолы изнутри. Периодонт формируется из мезенхимы, появляется с началом образования корня зуба и развивается одновременно с ростом корня и кортикальной пластинки альвеолы. Расположен периодонт непосредственно рядом с шейкой зуба и сформированной частью корня, сообщаясь с пульпой. Лучевая диагностика определяет утолщение периодонтальной щели при формировании корня зуба. По данным литературы, периодонт окончательно формируется ближе к 12 месяцам от завершения развития апекса зубов [146].

Периодонт представляет собой плотную волокнистую соединительную ткань, которая образована клетками и развитым межклеточным веществом, коллагеновыми волокнами, аморфным веществом. Среди рыхлой соединительной ткани расположены кровеносные и лимфатические сосуды с нервными окончаниями, перемежаясь с коллагеновыми волокнами. Микроциркуляторное русло периодонта переплетается с сосудами близлежащих тканей [146]. 60% периодонтальных волокон коллагеновые, с незначительным содержанием эластических волокон, разнонаправленные – это создаёт оптимальные условия для устойчивой фиксации зуба в альвеоле. Физиологическая подвижность зубов обеспечивается только за счёт извилистой структуры этих волокон, а не за счёт их растяжения.

По мнению некоторых авторов, морфологическое и функциональное преобразование периодонта может быть обусловлено деятельностью

фибробластов, которые способствуют включению в него новых волокон, а также цементными отложениями на поверхности зуба [16]. Во время ортодонтического лечения это позволяет перемещать зуб, не нарушая его связь с близлежащими тканями. Коллаген и клеточный состав периодонта обновляются очень быстро, однако с возрастом скорость данных процессов снижается [136, 137].

Витамин С – неотъемлемый участник синтеза коллагена. Недостаточное его количество в пище со временем влечет подвижность зубов [240].

Клеточные элементы периодонтальных тканей. Клетки периодонта отличаются разнообразием строения, функций и локализации [16, 54, 75, 85, 122, 137, 226, 227].

Вдоль коллагеновых волокон располагаются *фибробласты* – отростчатые клетки со светлой цитоплазмой и овальным ядром, в которых развит комплекс Гольджи, а также гранулярная эндоплазматическая сеть, митохондрии, лизосомы. Способность данных клеток менять локацию, строить, разрушать или перестраивать межклеточное вещество обусловлено их ультраструктурой [290].

Малодифференцированные клетки мезенхимального происхождения замещают фибробласты, а также являются основой возникновения *цементобластов и остеобластов*.

Остеобласты граничат с альвеолярной костью. Совместно с остеокластами в репаративном остеогенезе они обеспечивают перестройку кости альвеолы [279]. Пластическая функция остеобластов проявляется в формировании вторичного клеточного цемента [109].

На границе периодонта с цементом обнаруживают *цементобласты*, которые играют важную роль в образовании прецемента.

Цементокласты и остеокласты – многоядерные клетки промоноцитарного происхождения, расположенные в лакунах, на поверхности альвеолярной кости зубного корня. Содержание гидролазы в данных клетках обуславливает костную резорбцию (кости, цемента, а также дентина) [295].

Защитная функция в соединительной ткани периодонта осуществляется *тучными клетками, макрофагами и лейкоцитами (эозинофилами, моноцитами, лимфоцитами)*, чем обусловлен их рост при воспалительных процессах [114, 246].

В пришеечной области лоцируются *плазматические клетки*, имеющие округлую форму, ядро и цитоплазму с резко базофильным компонентом. Иммунокомпетентная функция заключается в выработке антител [191].

Вышеперечисленные клетки имеют соединительнотканное происхождение. *Эпителиальные образования (relictum epitheliale)* находятся ближе к цементу. Существует точка зрения, что это остатки зубообразовательного эпителия, сохраняющегося в периодонте в течение всей жизни. Так, например, *островки Мелассе* – остатки рассосавшихся зубообразовательной пластинки и гертвиговского влагалища, участвующие, как считают исследователи, в образовании опухолей, гранулём, радикулярных кист. Следует отметить, что наличие эпителиальных остатков в зрелом возрасте (старше 50 лет) незначительно.

Кровоснабжение периодонтальных тканей. Сосудистая сеть периодонта развита достаточно хорошо. Зубные ветви (*rami dentales*) – продольно располагающиеся сосуды, исходящие на верхней челюсти от *aa. alveolaris superior, posterior et anterior* и *a. alveolaris inferior* – на нижней. Густая сеть, образуемая *rami dentales* за счет разветвления и соединения тонкими анастомозами, кровоснабжает периодонт, преимущественно его верхушечную часть [271].

Основные сосуды, кровоснабжающие периодонт, исходят из межальвеолярных перегородок; ответвлениям от сосудов, идущих в дёсны и пульпу, принадлежит второстепенное значение [109]. На заболевания периодонта и пульпы существенное влияние оказывает тесная взаимосвязь их сосудов и нервных структур [52, 54, 77]. Наряду с трофическим воздействием сеть сосудов выполняет и гидроамортизирующую функцию: жевательная нагрузка распределяется равномерно [239].

Быстрое перераспределение крови в соединительной ткани во время жевательного процесса обеспечивается многочисленными межсосудистыми анастомозами.

Лимфатическая система периодонтальных тканей представлена прикорневыми лимфатическими сосудами, а также сосудами пульпы, альвеолярной кости и десны. Лимфатическому оттоку из пульпы и периодонта способствуют лимфатические сосуды сосудисто-нервного пучка.

Масштабы и направление распространения инфекции обусловлены связью сосудов периодонтальных тканей и пульпы посредством добавочных корневых отверстий [54, 77] .

Иннервированы ткани периодонта альвеолярными веточками тройничного нерва: частично – чувствительными волокнами, направленными от зубных сплетений и заканчивающимися здесь же, а другая их часть пучками проникает из кости сквозь костномозговые пространства, гаверсовы каналы, из десен и периоста челюсти. Несомненно, периодонт, пронизанный высокочувствительными нервными окончаниями, образует рефлексогенное поле [77].

Метаболизм периодонтальных тканей достаточно высок [88, 171, 238].

Ученые, исследующие вопросы обменных процессов тканей, окружающих корень зуба, пришли к следующим заключениям: «В зонах периодонтальной щели количество гликозаминогликанов (ГАГ), входящих в основное периодонтальное вещество, различно. Так, кислые ГАГ обнаруживаются в области шейки и периапекса, они формируют и дифференцируют коллагеновые структуры периодонта, нейтральные ГАГ – в самих клетках, аморфном веществе, волокнах, а также в толще стенок кровеносных сосудов» [115].

Возрастные изменения периодонтальных тканей (как в волокнистых, так и в клеточных структурах) обусловлены взрослением и старением. Так, авторы выделяют следующие периоды:

1-й период (20–24 года) – этап развития и формирования правильной структуры периодонта совместно с дозреванием волокон коллагена и приобретением их пространственной ориентации.

2-й период (25–40 лет) – время стабилизации структуры периодонтальных тканей.

3-й период (более 40 лет) – период деструктивных изменений в виде разобщения отдельных пучков коллагеновых волокон, часть из которых чернеет из-за пропитывания серебром по типу аргиروفильных.

Кроме того, необходимо отметить следующие возрастные изменения периодонта [24, 52]:

1) увеличение массы основного вещества соединительной ткани, снижение общего количества клеточных структур с прогрессированием фиброза и склероза на фоне накопления ГАГ, что связано с растущей гипоксией тканей периодонта;

2) сужение периодонтальной щели;

3) утолщение цемента, дегенерация круговой связки, нарушение ее связи с цементом;

4) уменьшение толщины надкостницы.

Функции периодонтальных тканей. «Периодонт является комплексом тканей, объединённых генетически и выполняющих самые разнообразные функции: защитную, распределяющую давление, опорную, удерживающую, трофическую, пластическую и сенсорную», – таким образом многолетние исследования подытожили само понятие о роли перирадикулярного комплекса зуба [146].

С учетом возможного влияния околоверхушечного очага воспаления на сенсбилизацию организма сохранность функций периодонта важна как для соседних тканей, так и для всего организма. Здоровое состояние периодонта – залог прочной фиксации зуба связочным аппаратом в лунке костной альвеолы. Физиологическая подвижность зуба обусловлена окружающими его корень коллагеновыми волокнами периодонта и пародонта, а также движением вязкой жидкости. Подвижность становится патологической, когда она увеличивается как по амплитуде, так и по направлению движения зуба; это свидетельствует о нарушении функционирования опорно-удерживающего аппарата [146]. У верхушки ширина периодонтальной щели в среднем составляет 0,2–0,25 мм, в средней трети – 0,15–0,2 мм, в шейной трети – 0,3 мм и более. Данная величина изменчива: атрофический процесс влечет уменьшение щели, гипертрофический –

расширение. Патологический процесс во многом обуславливает колебания в толщине периодонта. При нагрузке на зуб она увеличивается, наблюдается трансформация костной структуры зубной альвеолы [54, 77].

1.2. Хронический апикальный периодонтит.

Характеристика и этиопатогенез периодонтальной патологии

Периодонтит – воспалительное заболевание тканей пародонта (периодонтальной связки) в периапикальной части зуба [230, 301].

По литературным данным, периодонтит – одно из наиболее частых осложнений кариеса в структуре стоматологических заболеваний терапевтического профиля у взрослого населения Российской Федерации, которое занимает 3-е место после пульпита и кариеса [6, 24, 41, 53].

На протяжении многих лет проблема воспалительных поражений периодонта вызывает неподдельный интерес исследователей, что позволяет говорить о предпосылках, среди прочего, систематизации заболевания [111, 143].

На сегодняшний день до конца не разработана единая классификация периодонтита, которая бы полностью отвечала требованиям клиницистов и позволяла определить стабильный статус этой патологии с учетом клинικο-морфологических особенностей [41, 76, 116].

Данные результатов клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что периодонтит в последнее время стал более распространенным заболеванием, вовлекающим пациентов даже детского возраста [8, 241, 243, 300, 301].

Так, распространенность заболевания среди подростков 12 лет – 35–39%, а среднее количество пораженных зубов на одного обследованного – 0,69. Показатели повышаются у пациентов в возрасте 18 лет (45 и 1,12% соответственно) [201].

Потеря зубов как следствие развития периодонтита у подростков в возрасте 15 лет достигает 8% случаев, к 44 годам – 42%, а после 65 лет приближается к

78%. Количество удаленных зубов у пациентов 16–64 лет достигает цифры в 3,5, а с диагнозом апикальный периодонтит – 5,6, учитывая, что 2,6 зуба уже подвергались лечению каналов [12, 70, 303, 303].

По литературным данным, предрасположенность к апикальному периодонтиту и его прогрессирование обуславливаются как местными, так и общими факторами [34, 35, 41, 53, 129]. Так, в числе местных ученые называют долеченные патологические изменения в периодонте, анатомически обусловленную структурную специфику каналов корня, изменения вследствие воспалительных процессов в краевом пародонте, предыдущее эндодонтическое вмешательство, а также доступность зуба [17, 69, 70, 72, 73, 84, 95, 249, 299]. К общим, наряду с квалификацией врача, относят физическое здоровье самого пациента, а также необходимый временной интервал [20, 88, 248].

Анализ обращений в стоматологические медицинские организации пациентов с кариесом и его осложнениями в период с 1988 по 2004 г. подтвердил отягощенность сопутствующими заболеваниями, а нередко и их сочетанием, в 61,8% случаев [96, 97, 128, 188, 189, 190, 198, 199, 219, 220, 221, 256]. Высокопрофессионально проведенное эндодонтическое вмешательство при первичном обращении позволяет достичь положительных результатов в 90% случаев, в то время как его неэффективность и необходимость повторного лечения снижают данный показатель до 67% [212, 213, 214, 217, 218, 262, 263].

Отдаленные результаты эндодонтического лечения во многом обусловлены степенью обеззараживания системы корневых каналов [106]. Присутствие жизнеспособных микроорганизмов в системе корневых каналов до момента постоянного пломбирования провоцирует реинфекцию и обострение воспаления [108, 203, 208].

В то же время нельзя не учитывать роль времени, которое отводится врачу для эффективного обеспечения всего комплекса лечебно-диагностических мероприятий, и точность диагностики [42, 44, 209, 210, 211, 268].

Таким образом, актуальность решения проблемы повышения качества диагностики и лечения заболеваний пульпы и периапикальных тканей

обусловлена широкой распространенностью последних [12, 76, 116, 136, 142, 202, 259, 260, 261].

Первичное поражение тканей пульпы в дальнейшем может стать причиной развития апикального периодонтита инфекционной или неинфекционной этиологии.

Среди *этиологических факторов неинфекционной природы* чаще встречается периодонтит, который может быть вызван механическими травмами, медикаментозно-токсическими и аллергическими факторами [167]. Встречается и их совокупное влияние на развитие воспалительного процесса [41, 77, 205, 206, 207, 232].

Этиологические факторы инфекционной природы. По данным литературы, в ротовой полости существует 300–500 различных типов микроорганизмов [79, 88, 92, 93].

В процентном отношении микрофлора организована следующим образом. До 50% составляют грамположительные кокки (стрептококки и пептострептококки), до 25% – грамположительные палочки (дифтероиды) и, соответственно, до 25% – грамотрицательные анаэробные кокки (*Veillonella*), в малом количестве (до 5–10%) может присутствовать так называемая «агрессивная микрофлора» (грамотрицательные анаэробные палочки (бактероиды) [79, 215, 216].

Candida spp. и *Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas tenax* – постоянные обитатели ротовой полости. Потенциальные возбудители периодонтита проникают сюда экстра- или интрадентально [129, 172, 173].

Современные технологии в целом и аэробное и анаэробное культивирование в частности позволили ученым рассматривать полибактериальную микрофлору как возбудитель периодонтита, при этом указывая на ее сопоставимость с микрофлорой при таких заболеваниях, как кариес и пульпит [3, 272].

Дентинные каналцы при кариозном процессе становятся «воротами» для проникновения микроорганизмов в пульпу, следствием чего сначала становится

пульпит, а далее – периодонтит и периапикальный абсцесс, формирование хронических одонтогенных очагов инфекции [273, 286].

В конце прошлого века природу микрофлоры, вызывающей воспалительный процесс, определяли как «смешанную инфекцию», которая обнаруживалась выделением в посевах кокков, бацилл (в том числе и спорозоносных), вибрионов [274].

Препятствием к дальнейшему проникновению и распространению инфекции изначально становится воспалительная реакция периодонтальных тканей в области апекса зуба, выполняющая роль иммунологического барьера [11, 13].

Система латеральных и фуркационных каналов также может быть путем проникновения патогенной микрофлоры. При глубоких пародонтальных карманах и в близлежащих к пораженным участкам пародонта зубах патоген способен проникать в дентинные каналы достаточно глубоко [28, 33, 176, 220, 277, 278].

Некоторые инфекционные заболевания, такие как ангина, скарлатина, грипп и др., могут стать катализатором для развития периодонтита гематогенным путем, вследствие чего происходит инфицирование всей пульпы [138]. Прогрессирующий воспалительный процесс и дальнейшая деструкция обусловлены влиянием бактериального патогена на околоверхушечные ткани [95].

Как правило, интрадентально инфекция распространяется в отсутствие лечения кариозных процессов или при их осложнениях. В этом случае проникновение микроорганизмов, токсичных продуктов их жизнедеятельности, а также распада пульпы происходит через апикальное отверстие. Возникает сообщение между периодонтом, полостью рта и внешней средой [65, 67, 175, 176, 233, 237].

В корневом канале зуба имеют место такие благоприятные условия для роста анаэробной микрофлоры, которые позволяют ограниченной группе её представителей размножаться селективно, благодаря ферментированию аминокислот и пептидов [64, 286, 135].

Исследование периодонта в воспалительный период подтверждает наличие как отдельных микроорганизмов, так и их сочетание [92, 93]. Согласно данным

бактериологического исследования некротизированной ткани пульпы на фоне острого периапикального воспаления наличествует *Bacteroides melaninogenicus* в совокупности с *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Campylobacter sputorum* [243, 244, 245].

При изучении микрофлоры рядом авторов была установлена следующая закономерность: «Чем больше периапикальная деструкция, тем больше выявляется анаэробов» [55, 56]. Микробный рост в отсутствие таковой, напротив, был обнаружен лишь в 28% случаев.

В 60–70-х гг. XX в. ряд исследований подтвердили ведущую роль таких бактерий, как кишечная палочка, стрептококк, стафилококк, в патогенезе деструктивных явлений в периапикальных тканях [272]. Спустя 20 лет доказали, что до 70% случаев периодонтита вызывают анаэробы, а именно грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии, не образующие спор и актиномицеты. В результате был сделан следующий вывод: «Околоверхушечные патологические очаги обсеменены микрофлорой в 100% случаев» [229].

В посевах содержимого корневых каналов обнаруживали до двух десятков видовой принадлежности микроорганизмов, с преобладанием стафилококков и стрептококков, реже выявлялись кишечная палочка, дрожжеподобные грибы, клебсиелла и *Clostridium perfringens*. Преобладание анаэробной микрофлоры было отмечено в случае, если периапикальный очаг сообщался с ротовой полостью, например через свищевой ход [58, 99, 101].

Молекулярно-генетические технологии – новое слово в современной микробиологии [97, 162]. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) – процесс искусственного многократного копирования ДНК – был разработан в середине 1980-х гг. и стал использоваться в том числе и в стоматологии [177, 178, 186]. Так, методом ПЦР определили, что острая фаза апикального периодонтита как минимум в 59% случаев провоцируется микрофлорой, содержащей черный пигмент: *Porphyromonas endodontalis* были выделены в 42,6%, *Prevotella nigrescens* – в 7,4%, *Porphyromonas gingivalis* – в 27,8% (*Porphyromonas endodontalis* – в 70%, *Porphyromonas gingivalis* – в 40%) образцов.

Перкуссия и экссудация вызывают болевую реакцию, что подтверждает наличие острого процесса и большое количество этих микроорганизмов.

Микроорганизм рода *Olsenella* был впервые выявлен благодаря методу ПЦР. Род *Dialister* представлен одним, относительно новым, видом мелких грамотрицательных коккобактерий – *Dialister pneumosintes*, который J. F. Siqueira, Jr. и I. N. Rocas (2002) впервые обнаружили в 17 из 22 бессимптомных случаев (77,3%) хронического периодонтита и у 40% пациентов с острым верхушечным периодонтитом.

Кроме того, был выявлен *Treponema denticola* на фоне обострения хронического периодонтита в 53,3%, без обострения – в 34,5% случаев, что свидетельствует об участии микроорганизма в повышении активности апикального воспаления [113].

На фоне разного клинического течения периодонтита методом ПЦР с взятием проб содержимого зубных каналов и идентификацией микрофлоры учеными были выделены *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*. Впервые в отечественной практике были выявлены ДНК-маркеры *Treponema denticola* и *Bacteroides forsythus*, не определяющиеся при привычном бактериологическом исследовании [97].

Ученые определили: «При периодонтите в микрофлоре обнаруживаются ассоциации грамположительных – стрептококки, пептококки, актиномицеты и грамотрицательных – бактериоиды, фузобактерии – анаэробных бактерий, дрожжеподобных грибов» [55, 56]. Исследователями отмечено численное превосходство патогенов агрессивных облигатно-анаэробных видов (*Fusobacterium spp.*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Actinomyces naeslundii*, *Eubacterium spp.*) над коринебактериями, пропионибактериями, некоторыми стрептококками [280].

К этиологическим факторам неинфекционной природы относят травмирование периодонта, что может быть связано с острой или хронической механической травмой зуба. Травматическое повреждение (например,

стоматологическим инструментом при эндодонтическом вмешательстве, ушиб, удар по зубу) становится причиной острого воспаления в периодонте, хроническое вялотекущее течение которого влечет обострение [193, 194, 284]. Причины хронической травмы периодонта: некачественное ортодонтическое лечение; пломба или коронка, завышающая прикус; вредные бытовые и профессиональные привычки. Околоверхушечная резорбция компактной пластинки альвеолы может стать следствием травматической нагрузки [68, 225].

Медикаментозный причинный фактор. Неправильное использование лекарственных и химических веществ (фенол, формалин, мышьяковая паста и др.) в эндодонтическом лечении пульпита приводит к повреждению тканей периодонта (коагуляционному или колликвационному некрозу), острой воспалительной реакции, с трудом поддающейся лечению в связи с выраженным угнетением клеточного дыхания, а также репаративными процессами в периапикальных тканях [60].

Атопическая аллергия является следствием сенсibilизации организма человека к различным препаратам, используемым в эндодонтическом лечении в нормальных безвредных концентрациях, но способных вызывать местную иммунную реакцию. Проявления аллергии могут быть немедленного или отсроченного типа.

Имеют место данные, что действие таких веществ, как фенол, камфора, креозот, эвгенол, а также йодсодержащих лекарственных форм, используемых в эндоканальном лечении, может быть схоже с действием гаптенов. Это необходимо учитывать, чтобы реакция организма при стоматологическом вмешательстве была наименьшей [223, 224].

Если на начальных стадиях воспалительного процесса первостепенное значение имеют неинфекционные факторы, то в дальнейшем – разнообразная бактериальная микрофлора в очаге поражения, от чего во многом зависит план комплексного лечения периодонтита [84, 267].

В 80–90-е гг. прошлого века было выявлено пирогенное, а также токсическое действие эндотоксина, генерируемого при нарушении целостности

оболочки грамположительных бактерий на периапикальные ткани [251, 252, 253]. Быстрая дегрануляция тучных клеток обусловлена проникновением в апикальные ткани бактериальных эндотоксинов, активирующих компоненты комплемента. Последние повышают проницаемость сосудов благодаря образованию биологически активных веществ, вследствие чего накапливаются макрофаги и лимфоциты [187]. Было доказано: «Развитие воспалительного процесса в периодонте, который чаще всего возникает как осложнение пульпита, обусловлено поступлением через апикальное отверстие инфекционно-токсического содержимого корневых каналов» [266]. Исследователями отмечено значительное влияние патогенной микрофлоры на течение воспалительного процесса в периодонтальных тканях и ее роль в локальном ответе иммунной системы [94, 95, 96].

Характерно следующее развитие одонтогенного пути воспаления: бактерии распространяются из инфекционного очага с тканевым и органным воздействием; токсины проникают за пределы очага, воздействуя также на органы; бактерии оказывают антигенное воздействие на организм в целом.

Диффузия бактерий из очага инфекции вероятна при тяжелых некротических процессах в полости рта, а также при повреждении костной структуры в тканях пародонта [264].

Адекватный иммунный ответ может явиться провокацией повышения температуры тела. Снижение факторов резистентности, когда бактерии выходят из очага воспаления, может стать причиной их активного роста, размножения и микробной контаминации близлежащих тканей [90, 91, 126].

Антитела, которые вырабатываются на антигенную составляющую патогенной микрофлоры в состоянии взаимодействовать со структурными единицами макроорганизма, провоцируя деструктивные процессы и воспалительную реакцию в результате активации комплемента, системы цитокинов и других иммунокомпетентных представителей клеточного иммунитета [52, 95]. Одонтогенное поражение наиболее вероятно при снижающих резистентность организма заболеваниях, таких как агранулоцитоз,

лейкоз, других соматических заболеваниях, а также при применении иммунодепрессантов [184, 185].

Распространение даже минимального количества токсинов из очага инфекции способно оказать влияние на целостность и структуру тканей и органов [281, 282]. Так, липополисахарид наружной мембраны грамотрицательных бактерий, или эндотоксин, а также другие метаболиты способны стать причиной дегенеративных процессов в периферических нервных окончаниях и нарушений их функции, например пареза, паралича, невралгических болей. Следствием пирогенного действия эндотоксина становятся субфебрильная температура, краниалгия и миалгия. В результате воздействия *in vitro* экзотоксинов некоторых штаммов золотистого стафилококка, а также стрептококков группы А нарушается функция лейкоцитов [181, 182]. Токсическое и пирогенное действие эндотоксинов бактерий запускает выделение биологически активных веществ с конечным результатом в виде избыточной проницаемости стенок сосудов, дегрануляции тучных клеток, снижения синтеза гепарина и гистамина [234].

Изучение влияния микрофлоры на иммунологические реакции при периодонтите позволяет выявить этиопатогенетические процессы развития и течения заболевания [75, 95]. Активность местного иммунного ответа при апикальном периодонтите способствует ликвидации избыточного количества инвазирующей микрофлоры [63, 90, 91]. По литературным данным, наряду с защитной реакцией активность иммунокомпетентных клеток и их продуктов также способствует переходу воспаления в хроническую форму, что при длительном отсутствии радикальных решений со стороны макроорганизма приводит к повреждению тканей (например, костной резорбции) [265, 285].

Научно доказано, что периодонт поражается в результате попадания микроорганизмов вместе с их токсинами, распадом тканей пульпы за пределы канала корня зуба, в том числе и при воспалении маргинального периодонта [81, 82, 83]. Когда антигены попадают в систему корневых каналов, происходит ответ в виде развития воспаления [63]. «Нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, плазматические и тучные клетки мигрируют в очаг воспаления, взаимодействуя с

антигенами вещества корневого канала, и приводят к образованию большого количества медиаторов воспаления, в том числе нейроктазы, комплемента, лизоцима и метаболитов арахидоновой кислоты» [75, 161].

Простагландины и лейкоциты существенно влияют на развитие околокорневых поражений. Антигенное действие эндотоксинов грамотрицательных бактерий на иммунологическую систему околозубных тканей (костную, костномозговую, лимфатическую) способствует обострению воспалительного процесса [81, 82, 83].

Нарушаются процессы экссудации, инфильтрации, микроциркуляции, образуется тромбоз, что влечет гипоксию и угнетение функции периодонта [68].

Вирулентность микрофлоры и состояние иммунобиологической резистентности макроорганизма напрямую влияют на интенсивность острого воспаления околозубных тканей [78]. При снижении уровня резистентности происходит распространение патологического процесса, имеющего изначально локальное расположение, на костную ткань челюсти, приводя к интоксикации всего организма [254, 255]. Оптимальный уровень резистентности иммунокомпетентных клеточных и гуморальных факторов способен ограничить патологический процесс, приостановить его в самом начале до момента развития острой интоксикации организма [63]. Хронический воспалительный процесс же будет развиваться, так как сохраняется перманентное антигенное раздражение ткани периодонта эндоканального происхождения [90, 91].

Науке известны два типа реакции иммунной системы, которые участвуют в патогенезе хронического периодонтита:

- 1) комплекс «антиген – антитело» атопические реакции, обусловленные IgE;
- 2) реакция «гиперчувствительность замедленного типа».

Антителозависимые реакции организма подразумевают реакцию иммунных комплексов и реакции, связанные с IgE, а реакции замедленного типа гиперчувствительности – связанные с клеточным иммунитетом. При хроническом апикальном периодонтите комплексную иммунологическую реакцию вызывают

плохо фагоцитируемые иммунные комплексы, система комплемента и большое количество нейтрофилов [68].

Многочисленные исследования привели к закономерному итогу: «Реакции гиперчувствительности замедленного типа отличаются от иммунокомплексных тем, что не требуют антител, поскольку сенсibilизированный Т-лимфоцит реагирует со специфическим антигеном. Замедленная реакция гиперчувствительности возникает за счет взаимодействия уже сенсibilизированных лимфоцитов и клеточных антигенов, что стимулирует размножение лимфоцитов и высвобождение из них лимфокинов. Некоторые лимфокины вызывают разрушение клеток периодонта (например, лимфотоксин). К лимфокинам также относят фактор, активирующий остеокласты, который осуществляет резорбцию кости» [104, 197].

Развитие воспаления в периодонте провоцирует выработку коллагеназы макрофагами и нейтрофилами, что запускает растворение волокон коллагена и провоцирует нарушение структуры костной ткани за счет активации элементов, приводящих к разрушению периапикальной составляющей – микробов, клеток (нейтрофилы, макрофаги, моноциты, лимфоциты) и их продуктов (гепарин и простагландины) [75, 195, 236, 269]. Фактор, стимулирующий синтез простагландинов, продуцируется апикальными гранулёмами. Следствием данных иммунных механизмов является развитие периапикальной костной резорбции [74, 91].

Медицинская помощь при заболеваниях тканей периодонта – это не только лечение причинного зуба, но и тщательное устранение микроорганизмов совместно с патогенетическими продуктами распада, ликвидация существующих очагов инфекции и возможностей их распространения на периапикальные ткани и организм в целом. Необходимо добиться предотвращения и минимизации воздействия инфекционного, токсического, аллергенного и аутоиммунного характера [7, 58, 102, 127, 132, 133, 276].

Пациент должен быть проинформирован о вероятности успешного исхода предлагаемого лечения, в том числе и о возможном дискомфорте в полости рта

после каждого посещения [43, 44, 120, 121, 293, 294]. В случае обострения заболевания пациент должен иметь возможность обратиться за медицинской помощью [112, 258]. К важным компонентам профилактики осложнений у пациентов с апикальным периодонтитом, имеющих соматические заболевания, относят динамическое наблюдение и комплексную терапию [29, 30, 31, 32, 62, 69, 70, 72, 73, 80].

Прогноз заболевания периодонтальных тканей. В связи с тем, что заболевания периодонта могут не проявляться клинически субъективно и иметь бессимптомное течение, реабилитация больных с воспалительными деструктивными поражениями тканей периодонта имеет чрезвычайно важное практическое значение [9, 15, 62, 68, 169, 170]. Реабилитация после лечения апикального периодонтита включает в себя нормализацию функции зуба, восстановление периапикальных тканей и исключение патогенного воздействия периапикального очага на близлежащие ткани в частности и на сам организм [1, 2, 69, 70, 72, 73, 100, 152, 153, 257].

На сегодняшний день проведённое эндодонтическое вмешательство должно соответствовать обоснованным наукой стандартам, общепринятым в современной стоматологии [62, 80, 283, 284]. Стандарт качества эндодонтического лечения Европейского общества эндодонтологии (1994) гласит: «Эндодонтическая обработка должна быть нацелена на создание благоприятных биологических условий для профилактики или излечения воспалительного процесса в периодонте» [4, 5, 27, 50, 51, 303, 303].

В план лечения патологии пульпы входит максимальное удаление из системы корневых каналов микроорганизмов и «органики», являющейся локализацией и трофикой микрофлоры. Необходима герметичная финишная obturation каналов причинных зубов с целью минимизирования реакции оставшейся микробной составляющей. Профилактические мероприятия по снижению рисков реконтаминации достигаются стремлением к максимальной герметизации коронковой полости за счет постэндодонтического восстановления зуба [27, 29, 30, 31, 32, 50, 51, 149, 179, 180, 192, 291].

На сегодняшний день проводится целый комплекс мероприятий по профилактике прогрессирования заболеваний периодонта: мотивация пациентов на плановые осмотры с последующей санацией, стремление к качественному подходу и лечению больных кариесом и пульпитом, приглашение пациентов, имеющих сопутствующую патологию, на регулярные профилактические осмотры [42, 275]. Однако этого недостаточно. Своевременное обращение к врачу и дисциплинированность позволят предотвратить стоматологические заболевания, связанные с повреждением эндопериодонта [69, 70, 72, 73].

После лечения периодонтита и благоприятного исхода обследование пациентов с хронической соматической патологией следует осуществлять по индивидуальному графику, но не реже двух раз в год, с целью наблюдения за регенерацией тканей пародонта, контроля стоматологического статуса (гигиена полости рта, слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, состоятельность пломб/реставраций, твердых тканей зуба), а также проведения курса этиопатогенетической терапии, включающего назначение врача-интерниста [53, 88, 116, 136].

Существуют утвержденные оценочные показатели исхода эндодонтического лечения: соблюдение требований, предъявляемых к механической и ирригационной составляющей, визуальная картина исхода лечебного процесса в отдалённые сроки (9–12–24–48 месяцев) под контролем рентгенологических методов [29, 30, 31, 32, 61, 118, 134, 242, 292].

1.3. Иммуногистохимические маркеры клеток и сосудов пульпы человека при развитии воспаления

Иммуногистохимия, или иммуногистохимический анализ, – исследование, в процессе которого в образцах тканей с помощью специфических антител выявляют определенные молекулы. В название метода включены три ведущие отрасли – иммунология, гистология и химия.

Для анализов применяют химические вещества и реактивы, насыщенные антителами. Антитело – белок, структура которого взаимодействует с антигеном. Белок окрашивают ферментами, красителями, которые проявятся при положительной реакции.

Теоретические основы иммуногистохимии были заложены еще в 40-е гг. XX в. С помощью флуоресцентного метода антигены были обнаружены в замороженных клетках. Позже использовались окрашенные ферментами антитела. В дальнейшем появился способ определения соответствия цветовой реакции и типа клеток и изучения секреторных внутриклеточных процессов и особенностей клеточного синтеза. Разработан метод определения гормонов и их рецепторов, который широко используется в медицине [74].

Антитела – это особые молекулы иммунной системы, которые нацелены на обнаружение и уничтожение чужеродных веществ. Отличительной особенностью каждого антитела является его способность связываться строго с определенным антигеном. Американский иммунолог Альберт Кунс в 1941 г. впервые использовал антитела в лабораторных условиях с целью «распознавания» с их помощью белков бактерий. Сезар Мильштейн, биохимик из Аргентины, создал гибрид опухолевой клетки с лимфоцитами, которые могли синтезировать моноклональные антитела, чем положил начало их производству для диагностических и терапевтических целей. В 1994 г. С. Тейлор применил иммуногистохимический анализ для тестирования 20 000 опухолей и обнаружил, что диагнозы были ошибочными в половине случаев. Иммуногистохимия доказала свою эффективность как метод диагностики [86].

В иммуногистохимическом анализе применяется широкий спектр маркеров-антител (маркер – это индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство, который может быть объективно измерен и оценен). Антитела бывают цитоспецифичными, тканеспецифичными, могут отражать процессы клеточной пролиферации. Количество используемых антител зависит от конкретного случая и предполагаемого диагноза [154].

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ, являясь дополнительным диагностическим методом, основная цель которого – определение дифференцировки и гистогенеза (тканевой принадлежности) пораженной ткани, должен включать как положительные результаты экспрессии маркеров, так и отрицательные, что дает возможность исключить другие гипотезы и свести объем диагностических ошибок к минимуму [147].

Структурная специфичность исследования принципиально отличает иммуногистохимию от других методов иммунологической диагностики с использованием реакции антиген – антитело, поскольку предполагает как определение наличия сигнала (присутствие или отсутствие окрашивания), так и оценку его силы (интенсивность окрашивания) и пространственного распределения в гистологическом препарате (окрашивание клеточных мембран, цитоплазмы, ядра и др.). Таким образом, данный метод достаточно перспективен с точки зрения понимания процессов воспаления и их грамотной интерпретации [74, 83, 86, 200, 235].

Кластеры дифференцировки (CD) – это разграниченные антигены лейкоцитов человека, которые используют для определения и изучения лейкоцитарных поверхностных мембранных белков. CD-маркеры – это белки, служащие рецепторами межклеточного взаимодействия и установления сигнальных путей.

Количество кластеров дифференцировки растет и составляет более 320 CD-антигенов, включая подтипы. Исчисление идет в хронологическом порядке.

1.3.1. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-31

CD-31, или **PECAM-1** (*Platelet endothelial cell adhesion molecule-1*), является гликопротеином, входит в суперсемейство Ig в качестве мембранного белка и в класс молекулярной межклеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия типа 1. PECAM-1 специфичен к эндотелию, тромбоцитам, макрофагам, клеткам Купфера, гранулоцитам, НКТ-клеткам, мегакариоцитам, фибробластам,

остеокластам, нейтрофильным лейкоцитам. Часто используется в качестве маркера эндотелия при ИГХ анализе ткани.

CD-31 участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, ангиогенезе и активации интегринов. Кроме того, CD-31 выполняет роль клеточного механосенсора, реагируя на изменение потока крови.

Как правило, маркеры CD-31 используют для выявления состояния кровеносных сосудов и оценки их тканевой плотности, что является параметром оценки роста новых кровеносных сосудов и имеет большое значение для диагностики и оценки заболевания человека различного характера. CD-31 экспрессируется в эндотелиальных клетках как кровеносных, так и малых лимфатических сосудов, хотя не является специфическим маркером лимфатической системы. Эндотелиальные клетки также экспрессируют данный маркер, что обуславливает применение антител к CD-31 в качестве «инструмента» для идентификации специфических патологий, в том числе эндопериодонтальной [147].

1.3.2. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-57

CD-57 (LEU7, HNK-1) – олигосахарид, антиген естественных киллеров. Используется в качестве добавочного маркера сбоя иммунитета при хронизации болезней человека [26, 228]. Экспрессия CD-57 осуществляется на НК-клетках («естественных» киллерах), некоторых В-лимфоцитах, Т-лимфоцитах, моноцитах. Основными функциями НК-клеток является уничтожение заражённых вирусами или внутриклеточными бактериями клеток, а следовательно, и инфекционных резервуаров в организме. Доказано: «Увеличение экспрессии на цитотоксичных лимфоцитах замедляет пролиферацию Т-клеток» [144]. Эпитоп CD-57 обнаружен на 10–20% лимфоцитов, а также на некоторых эпителиальных, нейрональных хромаффинных клетках. На лимфоцитах эпитоп преимущественно присутствует на Т-лимфоцитах и естественных киллерах и, как правило, находится на клетках герминальных центров лимфатических узлов [18].

1.3.3. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-68

CD-68 (макросиалин) – гликопротеин, антиген макрофагов [105]. Экспрессия CD-68 осуществляется на поверхности клеток моноцитов и макрофагов и важна в качестве маркера последних. Выступая в роли ключевого звена воспалительного процесса, CD-68 принимает участие в фагоцитарной активности тканевых макрофагов как в лизосомальном метаболизме внутри клеток, так и во внеклеточных взаимодействиях клетка – клетка и клетка – патоген [21, 22, 26]. Благодаря связыванию CD-68 с селектинами и лектинами, макрофаг обладает способностью внедряться в определённых участках ткани. За счёт быстрой рециркуляции между лизосомами и эндосомами CD-68 перемещается по субстратной поверхности, содержащей селектин, либо по поверхности других клеток [125]. Зрелый белок CD-68, или макросиалин, – это интегральный трансмембранный белок, экспрессированный на моноцитах крови и тканевых макрофагах [105]. Кроме этого, он присутствует на лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках [10].

1.3.4. Иммуногистохимическая характеристика маркера CD-138

CD-138 (*Syndecan-1*), являясь мембранным протеогликаном, функционирует в качестве рецептора для внеклеточного матрикса. Характерная черта CD-138 – высокоспецифичность к плазматическим клеткам и В-лимфоцитам, дифференцирующимся из зародышевых центров. CD-138 занимает место на поверхности эндотелиальных и других типов клеток [204]. Экспрессия CD-138 является отличительной чертой плазматических клеток [247]. Многие авторы делают следующее заключение: «CD-138 рассматривается как универсальный маркер плазматических клеток, независимо от того, нормальными или злокачественными они являются, и часто используется для идентификации и выделения плазмоцитов» [166]. Дополнительное название CD-138 – «дифференцировочный маркер», потому что он проявляется исключительно на

плазматических клетках и иногда совсем в малых количествах – на непосредственных предшественниках плазмоцитов [231].

1.3.5. Иммуногистохимическая характеристика маркера VEGF

VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) – фактор роста эндотелия сосудов, являющийся сигнальным белком. VEGF вырабатывается клетками для стимулирования образования эмбриональной сосудистой системы – васкулогенеза и роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе – ангиогенеза [298]. На сегодняшний день выделяют несколько отличимых факторов данного семейства (которое, в свою очередь, относится к подклассу обширного класса факторов роста) [196, 302].

Ученые доказали: «Белки VEGF служат частью системы, ответственной за восстановление снабжения тканей кислородом в ситуации недостаточного кровообращения» [156, 157]. Основными функциями VEGF являются создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии и обеспечение коллатерального кровообращения при блокировании уже существующих [222]. Необходимо отметить, что в присутствии VEGF происходит повышение проницаемости сосудов, создание условий для попадания белков плазмы крови в тканевое внеклеточное пространство, что способствует смене локализации клеток эндотелия и активации протеолиза внеклеточного матрикса. Кроме того, VEGF принимает участие в регулировании адгезии клеток и модулировании свойств иммунной системы [166, 231].

1.3.6. Иммуногистохимическая характеристика маркера коллаген IV типа

Коллаген IV типа (*ColIV или Col4*) – основной компонент базальных мембран. Основная его функция – сохранение структуры тканей в процессе эмбриогенеза, ремоделинга и регенерации [296, 297].

Опираясь на исследования маркера, ученые подчеркивают: «Молекула коллагена IV типа является лигандом для интегринов, рецепторов на поверхности клеток, обеспечивая клеточную адгезию, миграцию и дифференцировку» [145, 250].

Коллаген IV типа обеспечивает механическую стабильность и нерастворимость базальных мембран [87, 183].

Анализируя работы авторов, можно подытожить, что патология эндопериодонта, вызванная первичным поражением пульпы представляет на сегодняшний день актуальную проблему для практикующей стоматологической общественности. Следует сделать вывод, что для повышения уровня выявления и ведения периодонтальной патологии необходимо найти инструмент дополнительной уточненной диагностики морфологических изменений, который обеспечит четкое понимание происходящих патологических процессов в очаге воспаления.

ГЛАВА 2**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе применяли следующие методы исследований:

1. Клинические (основные и дополнительные).
2. Иммуногистохимические (лабораторные).

Объект исследования – лица молодого и среднего возраста от 18 до 59 лет, относящиеся к трудоспособному населению, которым необходимо сохранение режима трудовой деятельности. Градация пациентов по возрасту и включение групп (молодой и средний возраст) связаны с тем, что по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Таблица 1) это трудоспособное население, нарушение здоровья которого нежелательно.

Таблица 1 – Классификация возрастов по ВОЗ

Возраст	Количество лет
Молодой возраст	18–44
Средний возраст	45–59
Пожилой возраст	60–74
Старческий возраст	75–90
Долголетие	90 и старше

Предмет исследования – иммуногистологические маркеры воспалительной деструкции эндопериодонтального комплекса, оценку которых проводили на основании морфологического исследования и морфометрического анализа состояния ткани пульпы зубов, экстирпированной из корневых каналов зубов клинических групп пациентов.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов от 18 до 59 лет.
2. Наличие информированного согласия пациента на исследование.

3. Клинически и рентгенологически установленные диагнозы хронического пульпита и хронического апикального периодонтита у пациентов с впервые возникшими жалобами по данным диагнозам.

4. Отсутствие онкологической и фоновой общесоматической отягощенности.

5. Отсутствие иммунной и аллергической отягощенности, психических заболеваний и наркозависимости.

6. Возможность полноценного забора материала из корневых каналов.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст пациентов ниже 18 и выше 60 лет.

2. Отказ пациента от участия в проведении исследования (отказ подписывать информированное добровольное согласие на вмешательство).

3. Соматическая, иммунологическая и аллергическая отягощенность, психические заболевания и наркозависимость.

4. Невозможность произвести полноценный забор материала в связи со значительным распадом содержимого корневого канала.

2.1. Собственные исследования

Исследование является поперечным (одностадийным), нерандомизированным, обсервационным (невмешательство в лечение).

Дизайн исследования построен из восьми последовательных этапов, связывающих теоретическую обоснованность и тематическую актуальность настоящей работы:

1) определение цели и постановка задач исследования;

2) выделение объекта и предмета исследования (обоснование выбора целевых пациентов и исследуемого материала);

3) формирование двух блоков исследований (методы клинического исследования и методы иммуногистохимического (лабораторного) исследования);

4) проведение статистического анализа полученных результатов;

- 5) интерпретация и обсуждение результатов исследования;
- 6) формулировка научных выводов;
- 7) обоснование и определение практических рекомендаций;
- 8) определение перспективы авторского исследования в данной области.

Проведение исследования единогласно одобрено на заседании Этического комитета медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» (протокол № 20-02 от 14.02.2020). Исследования проводились круглогодично с 2017 по 2020 г.

Характеристика пациентов, включенных в исследование. Было проведено обследование 90 пациентов (43 мужчин и 47 женщин в возрасте 18–59 лет), обратившихся в АУ «Республиканская стоматологическая поликлиника» Минздрава Чувашии с целью лечения в плановом порядке и поделенных на 3 группы после получения их информированного согласия:

1-я группа – **интактная**, включает пациентов, которым проводили экстирпацию пульпы зубов по протетическим показаниям, то есть при обращении пациентов данной группы на плановое эндодонтическое вмешательство для подготовки необходимых зубов к дальнейшему рациональному протезированию, и которые не предъявляли жалоб на боли и дискомфорт в зубах, подлежащих исследованию (n = 30);

2-я группа – **контрольная**, включает пациентов, которым проводили экстирпацию пульпы зубов с выявленным хроническим пульпитом при их обращении с жалобами либо при выявлении данной патологии на плановом осмотре (K04.03) (n = 30);

3-я группа – **сравнения**, включает пациентов, которым проводили забор пульпарного биоптата с частично сохраненной пульпой многокорневых зубов с выявленным хроническим апикальным периодонтитом и наличием свищевого хода, обратившихся с впервые возникшими жалобами на данную патологию, ранее не имевших данной патологии исследуемых зубов, направленных от смежных специалистов либо с выявлением ее на плановом осмотре (K04.6) (n = 30).

Расчет необходимого количества наблюдений задается необходимой вероятностью безошибочного прогноза и пределами допустимой ошибки. Расчет проводился по следующей формуле

$$n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2,$$

где Δ – максимальный размер ошибки выборки (пределы допустимой ошибки) – устанавливается исследователем; σ – среднеквадратичное отклонение; t – t -критерий Стьюдента (в зависимости от вероятности безошибочности прогноза: $t = 2$ при $P = 95\%$; $t = 3$ при $P = 99,7\%$).

Для расчета взята концентрация VEGF, где стандартное отклонение наибольшее – 3,3 клеток п/зр.; вероятность безошибочного прогноза рассчитана с точностью 95% ($t = 2$); возможность максимальной ошибки – менее 1 клетки в п/зр. – 0,5 клеток в п/зр. Расчет: $n = 2^2 \times 3,3^2 / 0,5^2 = 51,2$.

Таким образом, необходимо не менее 52 наблюдений в исследовании, не менее 18 человек в каждой группе исследования. Следовательно, группы из 30 человек являются достаточными и сопоставимыми [49].

2.2. Клинические методы исследования

Обследование пациента является одним из основных этапов диагностического процесса [23, 39, 80, 117]. Для своевременной и правильной постановки диагноза необходимо придерживаться четкой последовательности клинического обследования [40, 94, 130, 131].

Целью проведения обследования является выявление любых отклонений от нормы, постановка правильного диагноза с дальнейшим назначением адекватного лечения [34, 35, 39, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 119]. Обследование проводили по стандартной методике, которая включала основные и дополнительные методы обследования.

2.2.1. Основные методы обследования

1. Сбор анамнеза:

A) Анамнез болезни (*anamnesis morbi*).

На данном этапе получали следующие данные:

- начало заболевания;
- течение заболевания;
- проводимое ранее лечение и степень его эффективности.

Опрос первично строили с выявления жалоб. Со слов пациентов, при наличии процесса воспаления самыми частыми являлись жалобы на болевые ощущения или дискомфорт в челюстно-лицевой области со стороны причинного зуба. Существуют выработанные параметры боли, которые необходимо компетентно интерпретировать лечащему врачу при наличии патологии [153]:

- 1) сила боли (легкая, средняя, интенсивная);
- 2) связь с воздействием раздражителя: связана ли с действием внешнего (экзогенного) раздражителя (интактные зубы без вовлечения в процесс пульпы) или это самопроизвольная боль (не связана с действием раздражителя). Раздражители могут быть химические (кислое, сладкое), термические (холодное, горячее), механические;
- 3) течение боли (приступообразная со «светлыми промежутками» либо постоянная);
- 4) характер боли (ноющая, распирающая, пульсирующая, давящая, колющая);
- 5) локализация (может быть локализованная, генерализованная либо иррадиирующая);
- 6) время возникновения боли (дневная, ночная либо постоянная);
- 7) продолжительность боли (кратковременная или длительная).

Помимо жалоб на боль учитывались такие моменты, как:

- 1) наличие эстетических дефектов, а именно изменение цвета зубов, наличие кариозных полостей, отсутствие зубов;

2) изменение вкусового восприятия;

3) присутствие запаха изо рта, в частности при наличии свищевого хода при хроническом апикальном периодонтите либо при поражении пародонта и неудовлетворительной гигиене полости рта;

4) кровоточивость. При наличии выясняли давность возникновения, локализацию (слизистая оболочка рта (СОР), десна, пульпа зуба). С чем связана кровоточивость – самопроизвольная либо при чистке зубов и приеме пищи. Происхождение кровоточивости определялось как травматическое либо воспалительное (повышение проницаемости стенок сосудов при наличии воспалительного процесса). Степень кровоточивости оценивали следующим образом: при приеме твердой пищи, при чистке зубов либо при приеме мягкой пищи и самопроизвольно;

5) наличие подвижности зубов, смещение зубов и появление промежутков между зубами;

6) сухость во рту и недостаточное количество слюны, что может указывать на заболевание слюнных желез;

7) жалобы на затрудненное открывание рта, что может быть при патологии височно-нижнечелюстного сустава, изменениях мышц, затрудненном прорезывании зубов мудрости, травмах, повреждении или воспалении двигательных ветвей тройничного нерва. В норме рот открывается на четыре пальца.

Необходимо учитывать, что пациенты могут преувеличивать свои ощущения либо, наоборот, не придавать значения важным симптомам и деталям.

Б) Анамнез жизни (anamnesis vitae).

При выяснении жизненного анамнеза особое внимание было уделено следующим сведениям:

- 1) место рождения и проживания пациента;
- 2) состояние зубов у родителей и ближайших родственников (хорошее или частые проблемы);

3) условия труда и быта, профессиональные вредности. Эти сведения позволяют выявить взаимосвязь стоматологической патологии и общесоматического состояния пациента, предоставляют возможность определить динамику уровня местного иммунитета и резистентность твердых тканей зубов, а также уровень общей иммунной резистентности организма;

4) перенесенные и сопутствующие заболевания, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на течение патологического процесса и часто имеют проявления непосредственно в полости рта;

5) аллергологический анамнез. В первую очередь уделяли внимание переносимости лекарственных средств. Это крайне необходимо из-за роста патологий, связанных с гиперчувствительностью к лекарственным веществам, пищевым продуктам и факторам быта. Аллергологический статус обязательно учитывается при выборе лечения и назначении лекарственных препаратов;

6) наследственные патологии;

7) наличие вредных привычек (алкоголь, курение, наркотики);

8) проведение индивидуальной гигиены полости рта: режим проведения (сколько раз в течение суток, регулярность) и дентальные предпочтения (какие средства гигиены использует).

2. Данные объективного обследования.

2.1. Осмотр.

2.1.1. Внешний общий осмотр позволил выявить симптомы общего значения:

- общее состояние (хорошее, удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое, очень тяжелое);

- тип конституции (астеник, нормостеник, гиперстеник);

- поведение пациента (спокойный, доброжелательный, равнодушный, общительный, раздражительный, негативно настроенный);

- положение пациента (активное, пассивное, вынужденное).

2.1.2. Внешний осмотр челюстно-лицевой области (ЧЛО):

- выражение лица (спокойное, безразличное, тревожное, страдальческое);

- симметричность сторон лица или наличие асимметрии. Отмечалось наличие отека, припухлости мягких тканей, наличие рубцов, свищевых ходов, новообразований;

- антропометрические параметры, пропорциональность трех отделов лица – верхнего, среднего и нижнего. Верхний (мозговой) располагается от линии роста волос на лбу до линии соединения бровей. Средний (респираторный) проходит от линии, соединяющей брови, до линии, проходящей по основанию носовой перегородки. Нижний (жевательный) располагается от линии основания перегородки носа до нижней точки подбородка;

- состояние мускулатуры ЧЛЮ (жевательная и мимическая). При оценке жевательной мускулатуры пациента наблюдали положение зубов обеих челюстей в сомкнутом и разомкнутом состояниях. Мимическую мускулатуру пациента проверяли пробой «оскал зубов» и зажмуриванием глаз;

- оценка видимых кожных покровов и слизистых:

- цвет кожных покровов (гиперемия, цианоз, желтушность) и наличие элементов поражений, их локализация;

- эластичность (тургор) – нормальная, пониженная;

- оценка регионарных лимфатических узлов, их осмотр и пальпация (подбородочные, подчелюстные, шейные) – в норме не пальпируются и не визуализируются. Оценивали их величину, болезненность, подвижность, спаянность между собой и с окружающими тканями, консистенция (мягкая, плотная, эластичная), состояние поверхности (неровная, ровная), состояние кожных покровов над лимфатическими узлами (гиперемия, гипертермия, флюктуация, нагноение).

Особое внимание обращали на цвет и целостность красной каймы губ, положение углов рта (симметричные, приподнятые, опущенные), оценивали выраженность подбородочной и носогубных складок (умеренно выраженные, сглаженные, глубокие);

2.1.3. Осмотр рта. Оценка стоматологического статуса.

Осмотр преддверия и собственно рта:

- оценивали глубину преддверия (мелкое – до 5 мм, среднее – 6–10 мм, глубокое – более 10 мм);
- оценивали уровень и высоту прикрепления щечных и губных тяжей СОР, уздечек губ по отношению к шейкам зубов, их подвижность, аномалии;
- оценивали состояние СОР в зоне выводных протоков больших и малых слюнных желез;
- оценивали цвет, блеск, увлажненность СОР, наличие морфологических элементов поражения, рельеф десневого края (в норме – фестончатый), наличие и уровень рецессии или гипертрофии десны, наличие свищей, абсцессов, наличие воспаления десны и его выраженность (в пределах десневых сосочков, десневого края, прикрепленной десны, десны до переходной складки);
 - *десна*: определяли величину и форму сосочков десны, кровоточивость или ее отсутствие, сохранность зубоэпителиального прикрепления, наличие пародонтальных карманов и их глубину в мм. В норме десна плотно охватывает шейку зуба, десневой сосочек имеет треугольную форму;
 - *дно полости рта*: оценивали выводные протоки подъязычных и подчелюстных слюнных желез, выделение из них секрета;
 - *СОР*: в норме бледно-розового цвета, имеет более яркий оттенок в области переходных складок, мягкого неба, зева. Обращали внимание на наличие элементов поражения (папула, везикула, эритема, пятно, узел, афта, рубец, свищевой ход) и их локализацию;
 - *язык*: осмотр всех частей и поверхностей – корень, спинка, верхушка, боковые и нижняя поверхности, определяли цветовой оттенок, размер, есть ли отек (при наличии отпечатка зубов на боковых поверхностях языка). Отмечали присутствие зон слущенного эпителия, различных элементов поражения, складчатости, выраженности сосочков языка, налета, определяли его количество, консистенцию, цвет, возможность его удаления.

Осмотр зубов производили в определенной последовательности: начиная с зубов правой и левой половины верхней челюсти, переходя на левую и правую половину нижней челюсти. Все данные заносили в зубную формулу (Рисунок 1).

18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

Рисунок 1 – Зубная формула пациента с постоянным прикусом

Далее проводили осмотр зубов в следующей последовательности:

- оценка прикуса (ортогнатический, прогения, прогнатия, бипрогнатия, прямой, перекрестный, открытый, глубокий, наличие зубочелюстных аномалий);
- оценка интенсивности поражения зубов кариесом по индексу КПУ (при значении больше 6 можно судить о снижении резистентности твердых тканей зуба к кариесу);
- оценка состояния зубов – цвет (изменение после удаления пульпы, травм, воздействия пломбировочных материалов, в результате развития некариозных и кариозных поражений, вредных привычек, плохой гигиены), блеск (наличие, отсутствие), форма и величина, положение в зубном ряду (нормой является форма верхнего зубного ряда в виде полуэллипса, а нижнего – параболы), наличие диастем, трем; количество зубов (варианты отсутствия – от одного до полной адентии);
- положение по отношению к окклюзионной поверхности, искривление является симптомом патологии зубочелюстной системы;
- наличие антагонистов (при отсутствии развивается феномен Попова – Годона);
- определение подвижности зубов: физиологическая подвижность в вестибуло-оральном направлении не превышает в норме 1 мм, подвижность более 1 мм свидетельствует о наличии патологии в тканях пародонта. В этой связи различают три степени патологической подвижности:

I степень – смещение в вестибуло-оральном направлении.

II степень – смещение в вестибуло-оральном и медиодистальном направлениях.

III степень – смещение в вестибуло-оральном и медиодистальном направлениях и по вертикальной оси.

Перкуссия – постукивание по зубу с использованием ручки любого инструмента или пинцета.

Проводили следующие виды перкуссии: вертикальную (совпадение осей зуба, инструмента и направления удара) и горизонтальную (удар направлен перпендикулярно оси зуба). Правила проведения перкуссии: постукивания должны быть ровные, равномерные, перкуссию всегда начинают со здоровых тканей (сравнительная). В норме перкуссия боли не вызывает.

Зондирование – использование зондов стоматологического, пуговчатого и градуированного пародонтологического. Посредством зондирования определяли состояние целостности эмали, наличие кариозных и некариозных поражений, размер и глубину кариозных поражений, состояние элементов кариозной полости, пульпы и периодонта, наличие сообщения с полостью зуба, топографию устьев системы корневых каналов, наличие над- и поддесневых зубных отложений. При наличии зубных отложений определяли: топографию, цвет, консистенцию (мягкие или твердые), количество; состояние эпителиального прикрепления, глубину пародонтальных карманов. Оценку глубины карманов проводили по самому высокому цифровому значению: 1,5–3 мм, 3–5 мм, более 5 мм. Зонд вводили скользя по шейке зуба, во избежание травмы пародонта и искажения показателей. При наличии пломб, ортопедических конструкций оценивали их состояние, качество, сохранность;

- при исследовании *SOP* определяли: цвет, увлажненность, тургор, наличие или отсутствие элементов поражения.

Пальпация – ощупывание. Проводили указательным пальцем одной руки, двумя пальцами руки при собирании слизистой в складку либо бимануально, указательными пальцами обеих рук, с другой от очага поражения стороны. Необходима для понимания степени плотности пальпируемых тканей, наличия

болезненности, очерчивания границ локализации очага, структуры, наличия подвижности зубов и переломов.

Последовательность пальпации:

- кожа, мягкие ткани;

- костная ткань ЧЛО, точки Валле – точки выхода ветвей тройничного нерва (*nervus trigeminus*). Применяется при дифференциальной диагностике заболеваний ВНЧС и поражений тройничного нерва.

В норме являются безболезненными следующие органы: мышцы лицевой части черепа, области ВНЧС (в покое, при открытом и закрытом рте, при прижимании указательных пальцев обеих рук к козелкам ушей), область слюнных желез, регионарные лимфоузлы.

Обследование и дальнейшее стоматологическое вмешательство проходило с использованием стоматологического операционного микроскопа Leica M 320 F 12 Hi – End, окуляры 12.5х, объектив MultiFoc (200–300 мм), оптическое увеличение 10–40 раз (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Использование операционного стоматологического микроскопа

При вмешательстве применяли метод абсолютной изоляции – использование коффердама [134] (Рисунок 3).

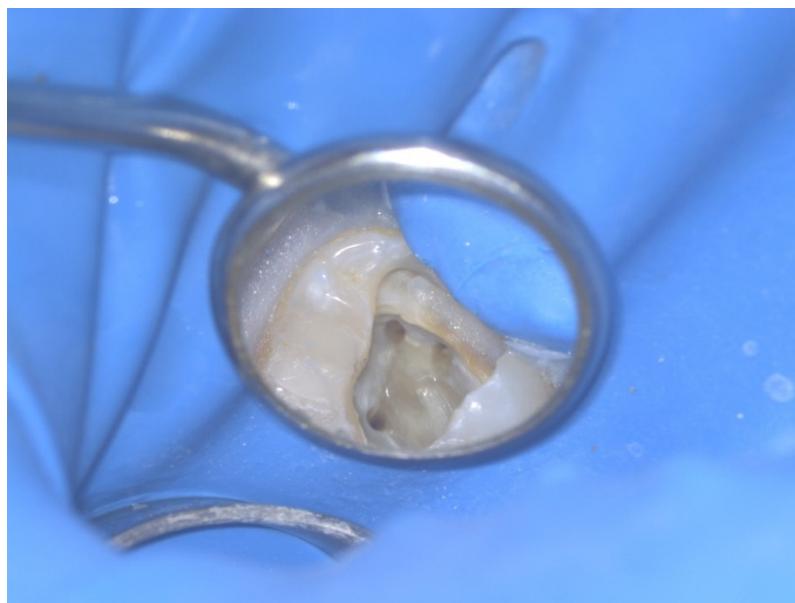


Рисунок 3 – Визуализация с применением абсолютной изоляции и стоматологического микроскопа

Пародонтальный статус определяли посредством пародонтальных индексов.

Методы оценки пародонтального статуса:

а) индекс кровоточивости десны по Мюллерману – Коуэллу - определялся у всех зубов и указывал на степень кровоточивости десневой бороздки с применением зондирования или давления на десневой сосочек зуба.

Оценочная шкала утверждена следующим образом: отсутствие кровоточивости сразу после исследования; кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 с; возникновение кровоточивости сразу после исследования или не позже 30 с; возникновение кровоточивости при приеме пищи или чистке зубов пациентом.

Значение индекса определяли отдельно для каждого квадранта и выводили среднее значение для всего прикуса:

0 – кровоточивость отсутствует;

- 1 – отдельные локализованные кровотечения;
- 2 – множественные локализованные кровотечения или разлитое кровотечение;
- 3 – кровью заполняется межзубной десневой треугольник;
- 4 – после зондирования появление значительной кровоточивости с распространением по всему зубу или десне.

Принцип расчета:

индекс Мюллемана – Коуэлла = сумма показателей / количество обследованных зубов.

Показатели 0,1–1,0 указывают на легкую степень воспалительного процесса десны; 1,1–2,0 – среднюю степень; 2,1–3,0 – тяжелую степень воспаления соответственно;

б) индекс РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный) в модификации Parma.

Проводили оценку состояния тканей пародонта. Окрашивали вестибулярную поверхность десен верхней и нижней челюстей с применением йодсодержащего раствора Шиллера – Писарева. После этого проводили оценку состояния десны в области десневого сосочка, маргинальной (краевой) и альвеолярной десен.

Оценку воспаления десен (в баллах) выставляли по следующим критериям:

- 1 – **Р** – десневой сосочек воспален;
- 2 – **М** – воспален край десны;
- 3 – **А** – воспалена альвеолярная десна.

Расчеты проводили следующим образом:

Индекс РМА = сумма показателей / количество обследованных зубов × 100% .

Оценка степени тяжести гингивита по индексу РМА сводилась к следующим данным: до 25% – легкая степень; 25–50% – средняя степень; выше 50% – тяжелая степень.

2.2.2. Дополнительные методы обследования

Дополнительные методы обследования проводятся, как правило, с целью уточнения диагноза и дифференциальной диагностики [45, 46, 47, 48, 94].

1. *Термодиагностика.* Осуществляли с целью оценки состояния пульпы и дифференцирования диагноза. Мортальность сосудисто-нервного пучка подтверждалась отрицательной реакцией, наличие длительной болевой реакции связано с развитием воспалительного процесса в пульпе, кратковременная быстро исчезающая реакция – с развитием кариозного процесса.

В качестве раздражителя использовали разогретую гуттаперчу и холодной спрей-тест (-50 °С). Для тестирования фронтальной группы зубов рекомендовано наносить спрей на режущий край зуба. Для определения витальности зубов жевательной группы целесообразно наносить спрей на медиально-вестибулярный бугор. Для контроля необходим небольшой перерыв для восстановления чувствительности пульпы. При наличии пломб тестирование проводили в области шейки зуба или другой области, свободной от пломбы. При состоянии интактности пульпы присутствует ощущение холода, которое прекращается в течение 2–3 секунд после удаления раздражителя. При пульпите чувство холода резкое, болезненное, после удаления раздражителя длится еще несколько минут. При периодонтите чувствительность причинного зуба отсутствует.

Зубы реагируют на температуру выше 52 °С и ниже 17 °С, 17–52 °С – зона отсутствия реакции (индифферентная зона). При воспалении пульпы границы индифферентной зоны сужаются [94, 146].

2. *Электроодонтодиагностика (ЭОД)* – метод диагностики жизнеспособности пульпы, основанный на оценке чувствительности пульпы к электрическому току (*электроодонтометрии*) [94, 146]. Показателем ЭОД считалась минимальная сила тока, вызывающая возбуждение. Зуб с неповрежденной пульпой реагирует на ток силой 2–6 мкА, при кариесе – 8-20 мкА, при развитии воспаления в пульпе – до 40–60 мкА, полный некроз пульпы – свыше 100 мкА.

3. *Лучевые методы исследования.* При проведении лучевых методов исследования определяли состояние нормальных анатомических образований, твердых тканей зубов (наличие скрытых кариозных полостей), положение ретинированных зубов, состояние прорезавшихся зубов (перелом, перфорация, резорбция, степень сформированности корней), сужения, искривления, склеротические изменения, инородные тела (сломанные инструменты, штифты, пломбирочный материал) в корневых каналах зубов, качество лечения корневых каналов, наличие необнаруженных корневых каналов зубов, состояние периапикальных тканей, степень резорбции костной ткани и перегородок, наличие секвестров и новообразований, состояние ВНЧС [61, 103, 131, 148, 155].

В ходе исследования применяли следующие лучевые методы:

3.1. 2D-система визуализации – получение рентгеновского изображения зубов в отсутствие пленочной составляющей. Применимы следующие ее схожие определения: «компьютерная цифровая рентгеновизиография» (CDR), «радиовизиография» (RVG). Метод основан на появлении изображения и фиксации его не на рентгеновской пленке, а на компьютере. Это происходит благодаря специальному датчику, который фиксирует состояние костной ткани и передает сигнал на аппаратуру. В результате происходит обработка полученной информации и на экран выводится готовый снимок высокого качества. Благодаря низкой лучевой нагрузке при необходимости снимки возможно делать в двух проекциях [287] (см. Рисунок 4). Неоспоримыми достоинствами данного метода являются минимальное облучение организма пациента, возможность масштабирования изображения, произведения замеров, проведение качественной цифровой обработки; все результаты исследований возможно архивировать и сохранять по каждому конкретному клиническому случаю и пациенту; происходит моментальная передача данных из рентгенологического кабинета в кабинет врача [150, 168].

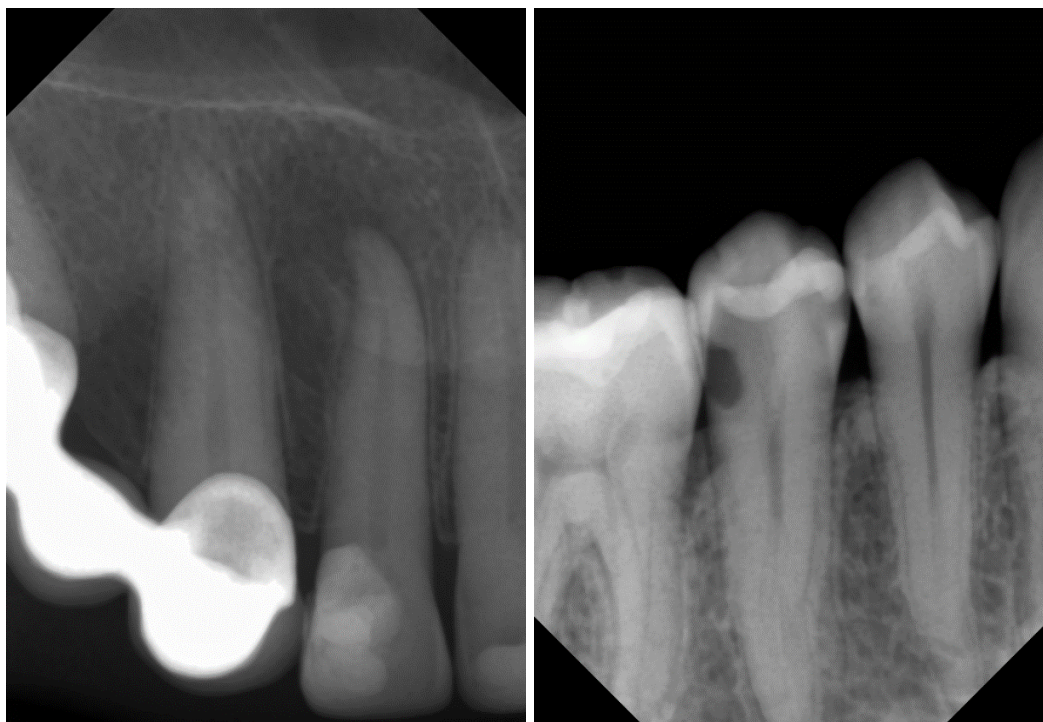


Рисунок 4 – Радиовизиографический метод исследования

3.2. Фистулография (лучевая диагностика с введенным контрастным веществом, чаще всего гуттаперчевым штифтом, в свищевой ход) при наличии открытого свищевого хода с целью определения точной локализации патологического очага (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Фистулография с использованием гуттаперчевого штифта

3.3. Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), или 3D-визуализация, значительно качественнее визуализирует периапикальные процессы [36]. КЛКТ создает лучевую нагрузку не более 120 мкЗв, в то время как экспозиционное облучение при мультиспиральной компьютерной томографии черепа – 600 мкЗв. Применяли в сложных клинических ситуациях. При планировании значительного вмешательства позволяет регистрировать исследуемую область максимально точно, без искажения форм и размеров [139, 140, 141, 270]. Характеризуется небольшой продолжительностью обследования, не требует специальной подготовки, заменяет другие диагностические обследования, предоставляет возможность создания послойного среза заданной величины (аксиальные срезы с шагом 0,02–0,3 мм) [289].

Также метод позволяет диагностировать состояние таких труднодоступных участков черепа человека, как основная кость, крылонебная ямка и решетчатый лабиринт. Другими лучевыми методами исследовать их не представляется возможным [163]. Информация записывается на диск и читается с помощью специальной программы (см. Рисунок 6).

4. Морфологическое исследование. Исследовали биоптат (экстирпат) пульпы из корневых каналов зубов пациентов, из которого делали срезы с дальнейшим окрашиванием гистологическими красителями, в частности гематоксилином и эозином, для дальнейшей подготовки к иммуногистологическому исследованию.

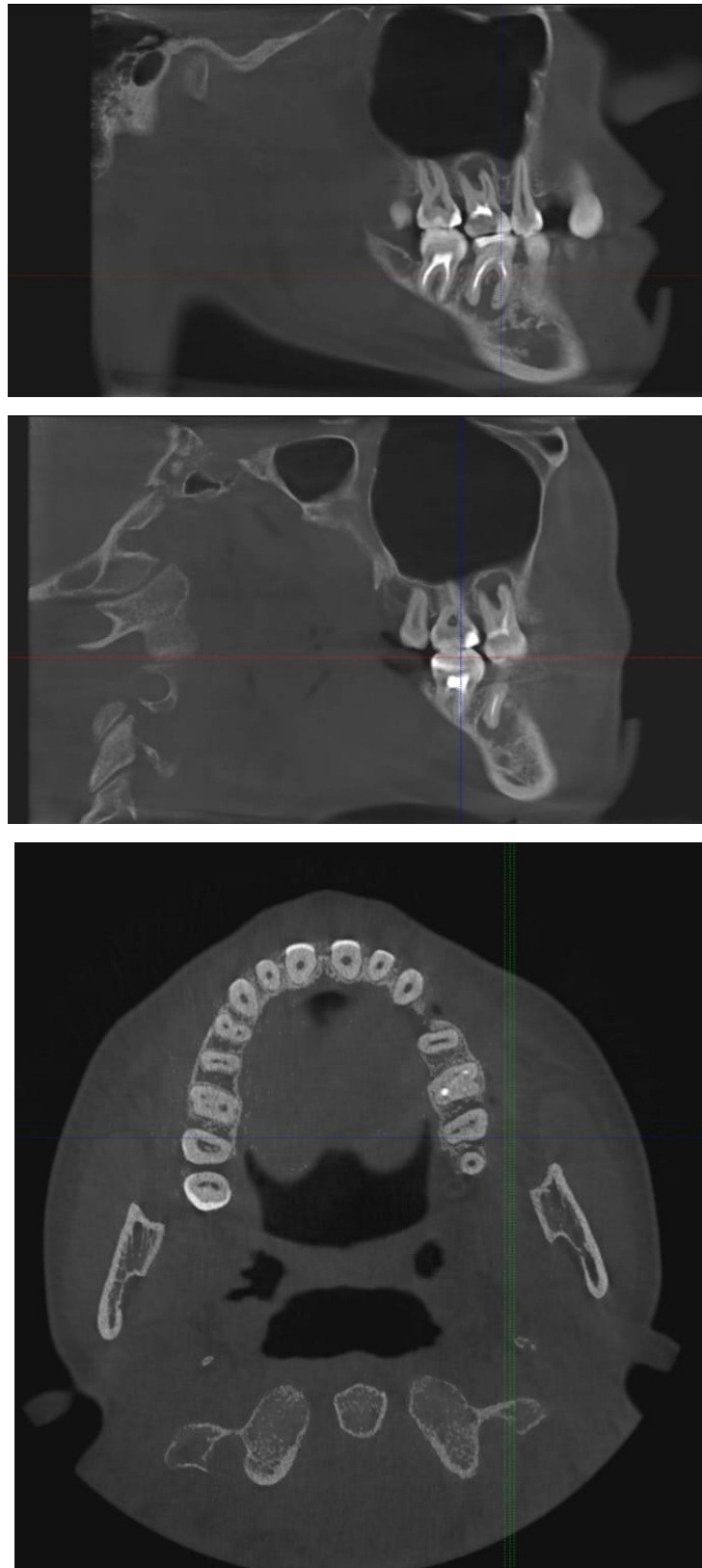


Рисунок 6 – Фрагменты результатов диагностического исследования КЛКТ

2.2.3. Иммуногистохимическое (лабораторное) исследование

Иммуногистохимическое исследование является важным этапом современной морфологической диагностики [52, 85, 159]. Метод основан на проведении реакции между антигенами тканей и вводимыми антителами. Данный вид исследования требует осуществления и соблюдения определенной последовательности нескольких подготовительных этапов перед непосредственной интерпретацией и анализом полученных результатов. Качество их проведения будет значительно влиять на результат анализа [59, 288]. Лабораторное исследование проводилось на базе АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР г. Чебоксары под руководством заведующего патологоанатомическим отделением, доктора медицинских наук Москвичева Евгения Васильевича. В научном исследовании используются следующие иммуногистохимические маркеры: CD-31, CD-57, CD-68, CD-138, VEGF, коллаген IV типа. Выбор этой группы ИГХ-маркеров для проведения настоящего исследования обусловлен их антигенной специфичностью в отношении процесса воспаления, в том числе с элементами деструкции. Интерес представляло выявление позитивных клеток, вовлекаемых в иммунный процесс при развитии воспаления, а также уровень их экспрессии. Дифференцирование иммунных клеток основывалось на использовании моноклональных антител.

В работе использовали следующие этапы:

1. Биопсия: морфологическое исследование требует образцы искомым исследуемых тканей. Процедуру забора тканей пульпы зуба проводили амбулаторно на плановом стоматологическом приеме. Образцы пульпы сразу помещали в раствор забуференного 10% формалина, каждый биоптат – в свой отдельный контейнер с маркировкой по дате и диагнозу. Контейнеры с образцами доставляли в патоморфологическую лабораторию не позднее 48 часов после забора.

2. Фиксация: проводится для изменения структуры белков тканей с целью их предохранения от вымывания, деградации или других изменений, которые

неизбежно происходят в нормальной нефиксированной ткани. Кроме того, фиксация сохраняет распределение антигена (ядерное, цитоплазматическое или мембранное) и его вторичную и третичную структуры для обеспечения сродства антител, в дальнейшем используемых для обнаружения антигена. Применяемый реагент – 10% раствор нейтрального забуференного формалина. Его отличает быстрое проникновение в ткани и их дальнейшее медленное закрепление, особенно молекул малого размера. Извлеченный сосудисто-нервный пучок закрепляли в 10% нейтральном забуференном формалине на 24 часа, после вымывали в проточной воде.

3. Стандартная проводка: зафиксированные образцы пульпы были подвержены обработке в определенной последовательности растворами спирта, ксилола и горячего парафина с целью придания им стабильности и эластичности. Для данной методики использовали тканевый гистопроцессор Leica ASP 200. Далее образцы пульпы погружали в парафин с последующим изготовлением парафиновых блоков. Микротом использовали для создания тонких парафиновых срезов пульпы с целью изготовления гистологических препаратов толщиной не более 3 мм во избежание нарушения оптимальной интерпретации результата окрашивания. В последующем тонкие срезы пульпы помещали в емкость с водой, где переносили на стекла с адгезивным составом (отрицательно заряженные стекла – Mentzel Glasses super frost). Остатки парафина убирали процедурой очистки, обратной процессу изготовления парафиновых блоков (см. Рисунок 7).

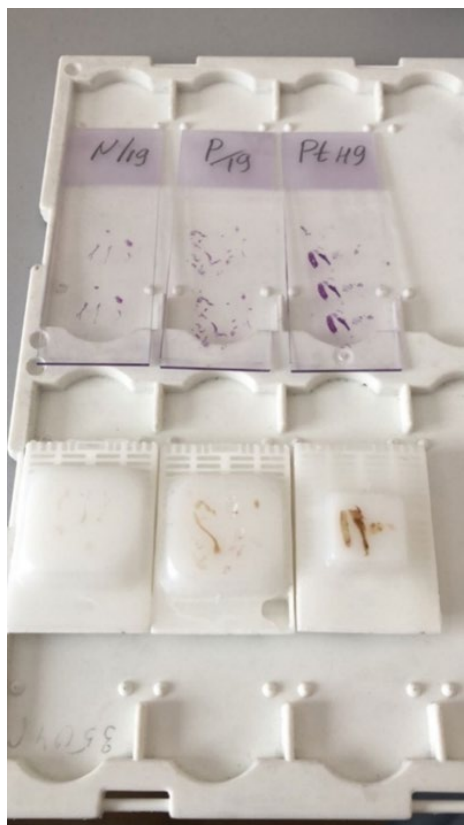


Рисунок 7 – Подготовка срезов пульпы
для иммуногистохимического исследования

4. Окрашивание: полученные стекла с гистологическим препаратом окрашиваются гематоксилин-эозином по Ромейсу, затем проводится окрашивание антителами. Окраска гематоксилин-эозином необходима для исследования морфологии пульпы и проведения морфометрических замеров. Тончайшие парафиновые срезы ткани сосудисто-нервного пучка толщиной 3 мкм были нанесены на стекла с отрицательным зарядом – Mentzel Glasses super frost, затем была выполнена окраска согласно стандартному подходу (см. Рисунок 8).

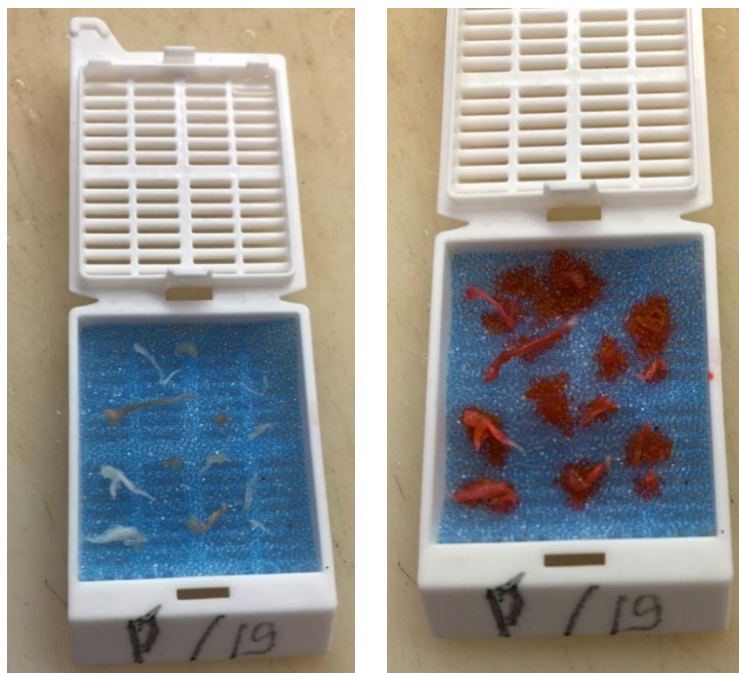


Рисунок 8 – Раскладка и окраска гематоксилин-эозином образцов пульпы

5. Иммуногистологическое исследование: выполняли в соответствии со стандартными протоколами. Тканевые срезы (толщина 3 мкм) были нанесены на поверхность высокоадгезивных стекол, подвергшихся обработке L-polysine, и высушены при комнатной температуре в течение 24 часов. При окраске применяли два способа: ручной и аппаратный с использованием иммуногистохимических автостейнеров AUTOSTAINER-3 60 (THERMO, Великобритания) и Leica BOND-MAX (Германия) и систем визуализации Envision (DAKO, Дания) и NovoLink polymer (NovoCastrа, Великобритания). В качестве контроля на чувствительность и специфичность реагирования применяли неиммунизированную кроличью сыворотку (см. Рисунок 9).



Рисунок 9 – Готовые парафиновые блоки и микропрепараты образцов пульпы с проведенным исследованием на маркеры

В исследовании были применены следующие моноклональные антитела с использованием системы визуализации для определения уровня экспрессии:

1) моноклональные антитела к кластеру дифференцировки лимфоцитов 138 типа, клон М15 (Leica, Великобритания) (Рисунок 10);



Рисунок 10 – Моноклональные антитела к CD-138

2) моноклональные антитела к кластеру дифференцировки лимфоцитов 31 типа, клон Jc70a (Leica, Великобритания) (Рисунок 11);



Рисунок 11 – Моноклональные антитела к CD-31

3) моноклональные антитела к кластеру дифференцировки лимфоцитов 68 типа, клон 514Н12 (Leica, Великобритания) (Рисунок 12);



Рисунок 12 – Моноклональные антитела к CD-68

4) моноклональные антитела к кластеру дифференцировки лимфоцитов 57 типа, клон НК-1 (Leica, Великобритания) (Рисунок 13);



Рисунок 13 – Моноклональные антитела к CD-57

5) моноклональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов VEGF, клон KLT9 (Leica, Великобритания) (Рисунок 14);



Рисунок 14 – Моноклональные антитела к VEGF

6) моноклональные антитела к белку коллаген IV типа, клон COL-94 (BioGenix, США) (см. Рисунок 15).



Рисунок 15 – Моноклональные антитела к коллагену IV типа

6. Компьютерная морфометрия. Цифровые изображения микропрепаратов пульпы получены с применением системы архивирования на базе микроскопа Leica DM4000B с использованием цветной фотокамеры Leica DFC 425 и лицензионной программы Leica Application Suite 3.6.0. Микрофотографии для проведения морфометрических измерений были получены при увеличениях $\times 200$ и $\times 400$ с обязательным обозначением градуировочной шкалы на каждом снимке. Линейные морфометрические измерения выполнены с использованием лицензионной программы Leica Application Suite 3.6.0. Количественные показатели интенсивности ядерной ИГХ-реакции получены подсчетом соотношения количества окрашенных ядер к количеству не подвергшихся окраске и переводением выясненных значений в процентное число.

Морфометрические показатели интенсивной мембранной и цитоплазматической ИГХ-реакций в количественном соотношении выполнены с применением лицензионной программы «Микро-Анализ», а также демоверсии программы Sigma Scan Pro. Площадь покрытия ИГХ-реакции мембран и цитоплазмы оценивали методиками автоматического выявления и подсчитывания площади цветового спектра (окрашенного DAB), вызывающего исследовательский интерес, в соотношении к площади самого изображения с

переводом в процентное число. Каждый срез измеряли не менее чем в трёх полях зрения, учитывая малый размер самих образцов. При обнаружении незначительного числа клеточных единиц, дающих цитоплазматическую или мембранную окраску, применяли методику их подсчета в трех интересующих полях зрения с визуализацией при увеличении $\times 400$.

2.3. Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку полученных данных проводили методиками параметрического и непараметрического анализов [37, 38, 49, 89, 124, 160]. Применяли классические показатели, используемые в описательной статистике: число наблюдений (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ). Для описания выборки использовали также медиану (Me), 10 и 90 процентиля наблюдения – $Me\{10-90\}$. Статистическую значимость различий в исследовании определяли по критерию Стьюдента (t), малый объем выборки либо неправильное распределение требовали использования непараметрического критерия Манна – Уитни (p_{m-u}). Для оценки различий при применении качественных признаков использовали «критерий χ^2 » и «критерий Фишера» точной достоверности [57]. Вероятную погрешность обозначали символом « p ». Статистическая значимость различий между выборками принималась при показателях $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$. Необходимость корреляционного анализа определяли степенью зависимости между исследуемыми показателями и ее направленностью. Для качественного статистического анализа было необходимо применение коэффициента линейной корреляции по Пирсону (r), а при неправильном характере распределения или малом числе наблюдений вычисляли коэффициент непараметрической корреляции по Спирману (r_s). Статистическая значимость этих коэффициентов корреляции принималась как допустимая при $p \leq 0,05$ [57, 158]. Согласно шкале Чеддока, связь менее 0,3 считали слабой, 0,3–0,7 – средней силы, более 0,7 – сильной.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере с использованием специализированных программ по статистике в средах Excel 97.0 и Statistica for Windows 6.0, являющихся программным продуктом компании StatSoft, США [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинических исследований

У всех пациентов из 3-й группы (группа сравнения) с диагнозом хронический гранулирующий периодонтит был выявлен свищевой ход (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Выявление и зондирование свищевых ходов зуба 36

Проведение фистулографии осуществлялось для конкретизации локализации деструктивного очага воспаления в периодонте. Данный способ применяли при отказе пациента от проведения КЛКТ-исследования (см. Рисунок 17, Рисунок 18).

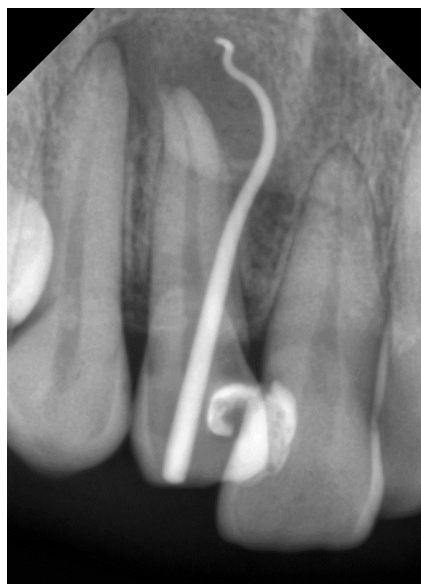


Рисунок 17 – Фистулография зуба 12 с помощью гуттаперчевого штифта



Рисунок 18 – Фистулография зуба 46 с использованием гуттаперчевого штифта

У всех пациентов с диагностированным хроническим апикальным периодонтитом в области свищевого хода наблюдался симптом вазопареза, в области синус-тракта – локальный катар с кровоточивостью десневого сосочка. Показатели значений индекса Muhlemann-Cowell и РМА в группах наблюдения составили:

1-я группа – 0–0,1 и 0–10%;

2-я группа – 0,1–1,0 и 11–20%;

3-я группа (группа сравнения) – 1,1–1,3 и 25–28% соответственно.

3.2. Результаты иммуногистохимических исследований

3.2.1. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-31

Полученные данные свидетельствуют о том, что сосуды кровеносного русла интактной пульпы представляют равномерную интенсивную реакцию с CD-31. Сосуды расположены в линейном порядке, строма пульпы без признаков тканевого отека, число сосудов в поле зрения на увеличении $\times 400$ не превышает 4–5 ($p \leq 0,05$) (Рисунок 19).

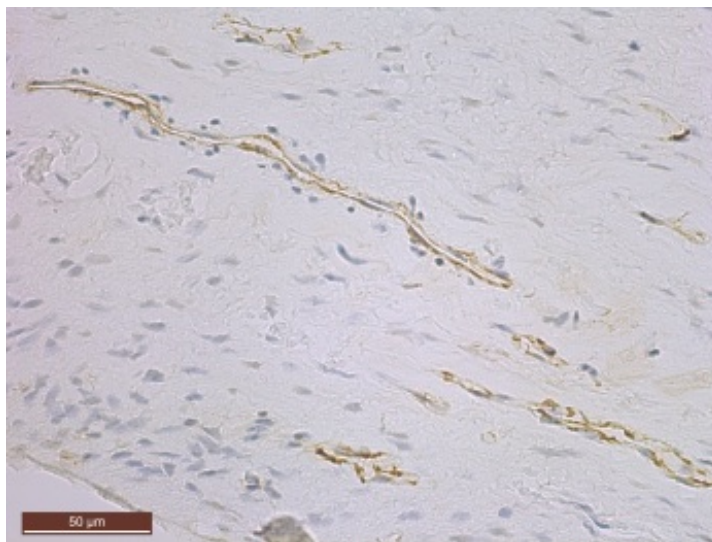


Рисунок 19 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-31.

Пульпа зуба. Норма. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

CD-31 показывает позитивную реакцию в эндотелии микрососудов пульпы. Сосуды пульпы при пульпите синусоидного типа эктазированы, строма отечная. Количество сосудов не превышает 9–10 в поле зрения ($p \leq 0,05$) (см. Рисунок 20).

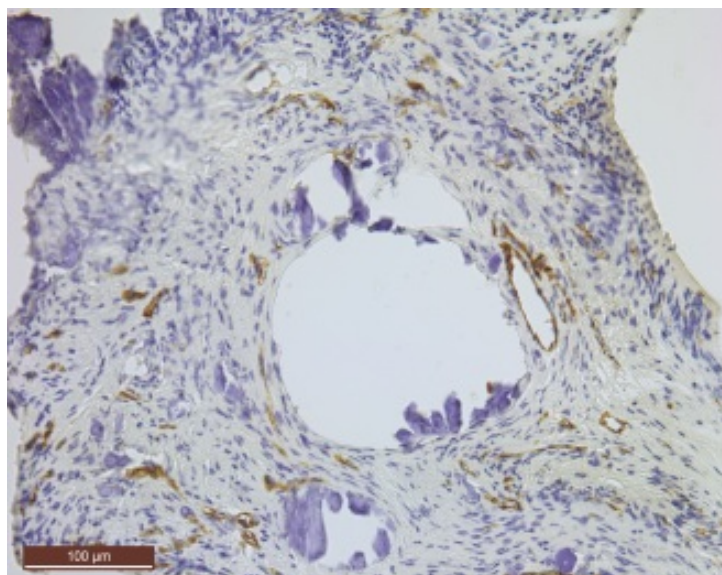


Рисунок 20 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-31.
Пульпа зуба. Пульпит. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

Для периодонтита является характерным выраженное полнокровие и эктазия кровеносных сосудов. Выявляется наличие единичных CD-31-положительных клеток среди фибробластов стромы. Число сосудов в поле зрения уменьшается по сравнению с таковым при пульпите до 7–8 при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$) (Рисунок 21).

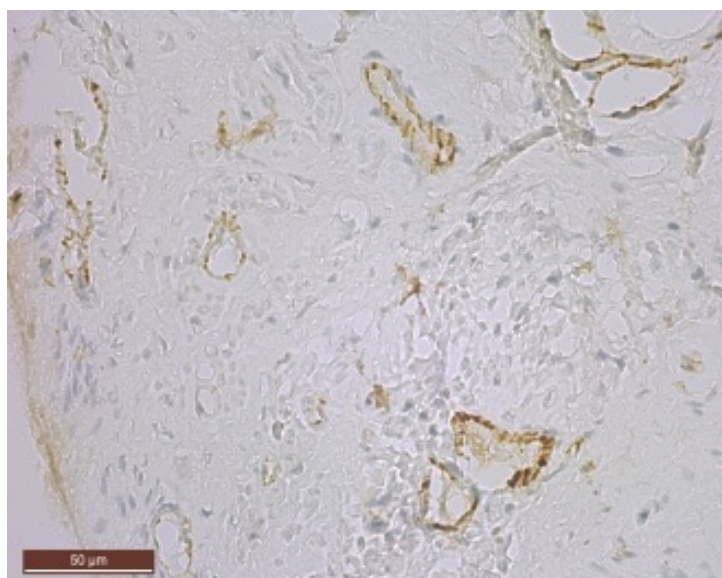


Рисунок 21 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-31.
Пульпарный биоптат эндопериодонтального комплекса зуба. Периодонтит.
Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

3.2.2. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-57

Данные результатов проведения ИГХ исследования на CD-31 свидетельствуют о том, что НК-клетки, дающие позитивную реакцию на CD-57, в нормальной ткани пульпы формируют компактные периваскулярные скопления. Чаще они располагаются цепочками по 20–30 клеток ($p \leq 0,05$) (Рисунок 22).

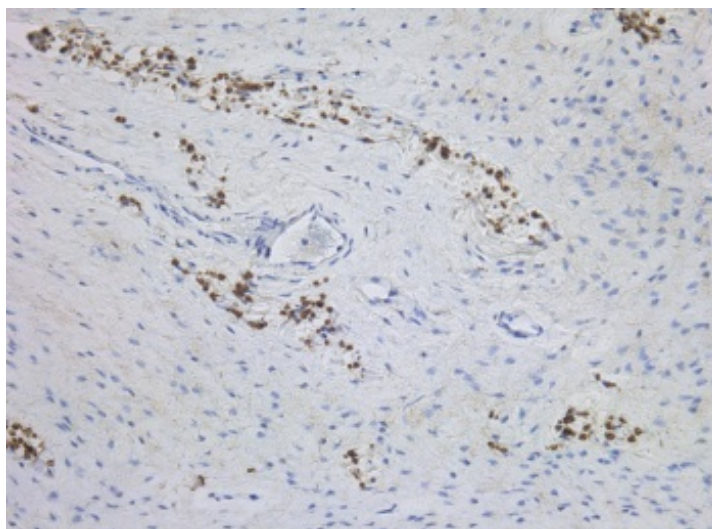


Рисунок 22 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-57. Пульпа зуба. Норма. CD-57-позитивные НК-клетки. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

При воспалительном процессе в пульпе характер расположения НК-клеток существенно меняется ($p \leq 0,05$). Отмечается их дискретная локализация среди клеток стромы без формирований периваскулярных скоплений (см. Рисунок 23).

Определено гарантированное увеличение количества НК-клеток при вовлечении в воспалительный процесс периодонта. Отмечается формирование компактных скоплений НК-клеток среди лимфоцитарных инфильтратов без периваскулярного расположения (см. Рисунок 24).

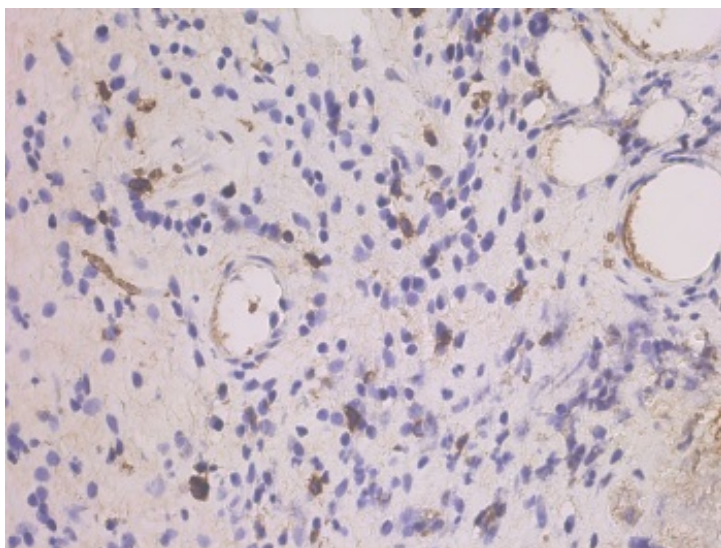


Рисунок 23 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-57.

Пульпа зуба. Пульпит. CD-57-позитивные НК-клетки.

Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

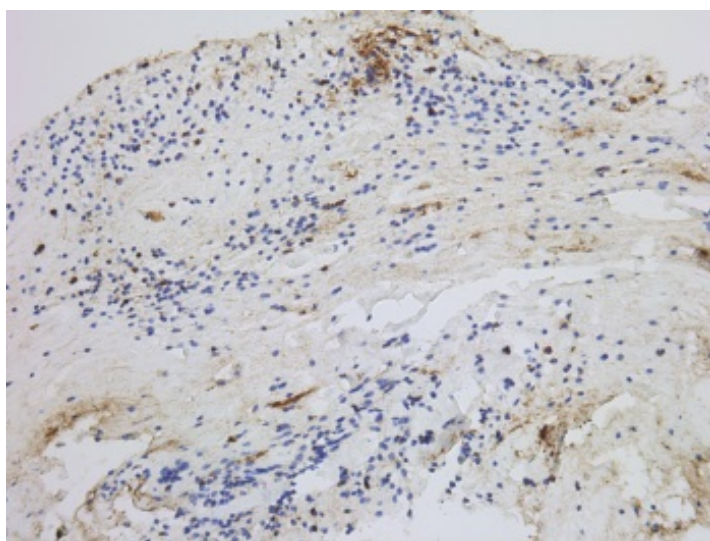


Рисунок 24 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-57.

Пульпарный биоптат эндопериодонтального комплекса зуба. Периодонтит.

CD-57-позитивные НК-клетки. Микроскоп Leica DM4000B.

Увеличение $\times 400$

При развитии воспалительного процесса отмечается увеличение количества НК-клеток ($p \leq 0,05$) (см. Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика количества НК-клеток, увеличение $\times 400$

Показатель	Интактный зуб	Пульпит	Периодонтит
Количество НК-клеток	$15 \pm 3,31^*$	$29 \pm 4,56^*$	$46 \pm 3,9^*$

* – статистически значимо.

3.2.3. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-68

В соответствии с результатами пульпа интактного зуба характеризуется низким содержанием макрофагов. Так, число этих клеток в поле зрения не превышает 1–2 при нормальном выявлении реактивных макрофагов по маркеру CD-68 (Рисунок 25).

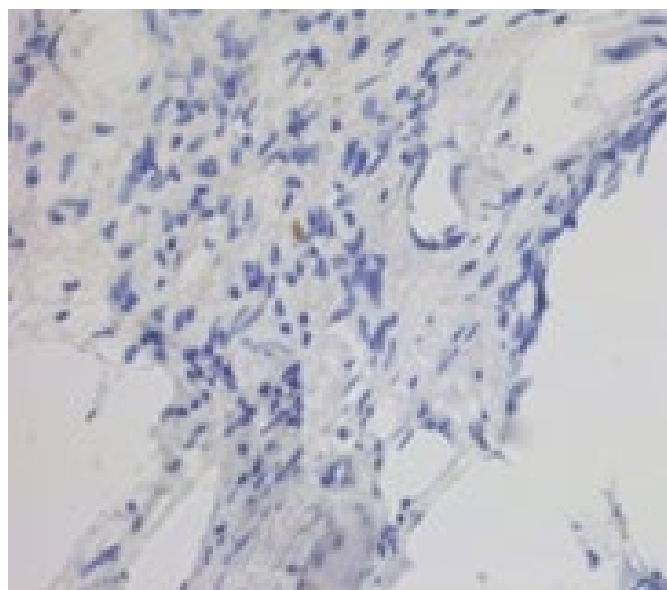


Рисунок 25 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-68. Пульпа зуба. Норма. CD-68-позитивные макрофаги. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 200$

При пульпите же отмечается уверенный рост числа макрофагов в поле зрения до 6–8, макрофагальные клетки расположены диффузно среди фибробластов стромы. Гораздо меньшее количество макрофагов (2–3 в поле зрения) вокруг сосудов и среди клеток лимфоцитарного инфильтрата ($p \leq 0,05$) (см. Рисунок 26).

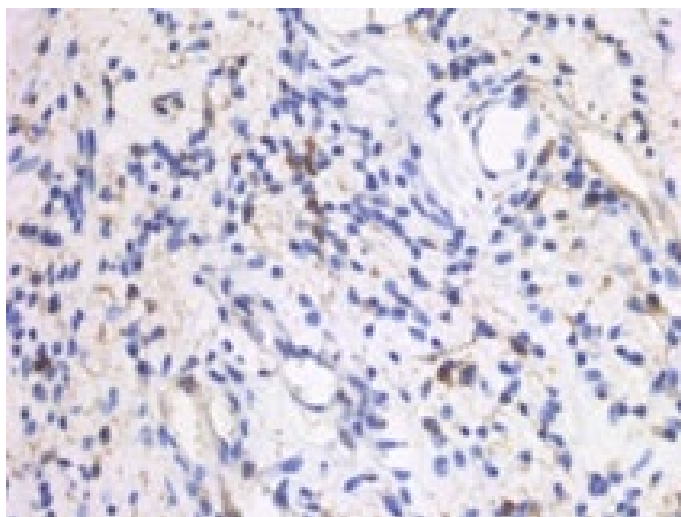


Рисунок 26 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-68.
Пульпа зуба. Пульпит. CD-68-позитивные макрофаги. Микроскоп Leica DM4000B.
Увеличение $\times 200$

При периодонтите регистрируется явное уменьшение числа макрофагов до 1–2 в поле зрения, которое совпадает с общим снижением клеточных элементов пульпы и характеризуется ее фиброзированием ($p \leq 0,05$) (Рисунок 27).

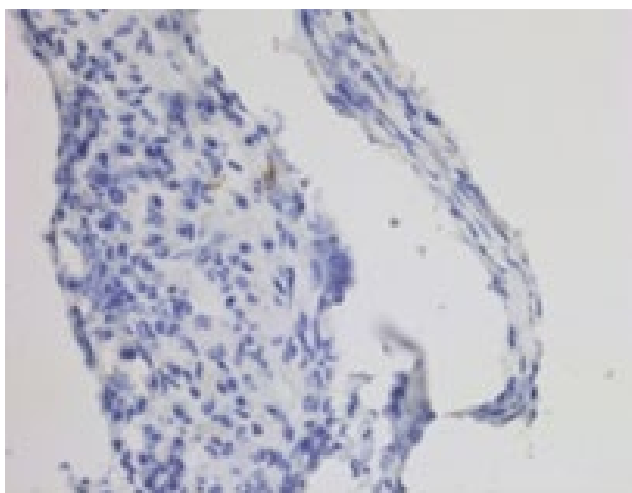


Рисунок 27 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-68.
Пульпарный биоптат эндопериодонтального комплекса зуба. Периодонтит.
CD-68-позитивные макрофаги. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 200$

3.2.4. Результаты проведения иммуногистохимического исследования CD-138

В результате проведения ИГХ исследования на CD-138 получены следующие данные: интактная пульпа зуба прореагировала отрицательно с антигеном плазматических клеток CD-138 ($p \leq 0,05$) (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-138.

Пульпа зуба. Норма. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

Плазматические клетки при хроническом воспалении пульпы располагаются преимущественно периваскулярно (оказывая микрососуды), их число не превышает 5–10 в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$) (Рисунок 29).

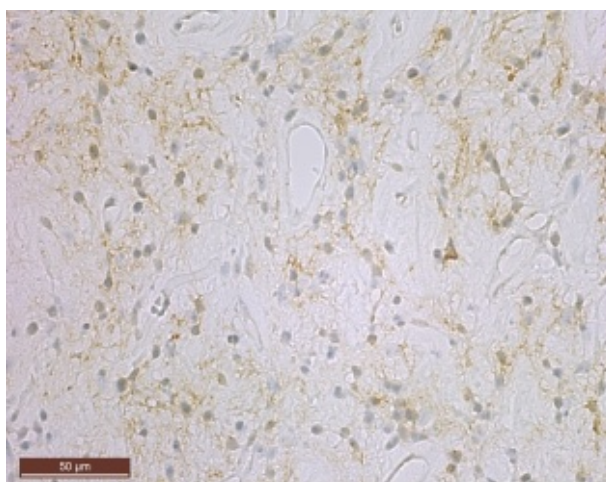


Рисунок 29 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-138.

Пульпа зуба. Пульпит. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

Периодонтит характеризуется накоплением в строме плазматических клеток, позитивных к CD-138, число которых в поле зрения при увеличении $\times 400$ стремится к 40 ($p \leq 0,05$) (Рисунок 30).

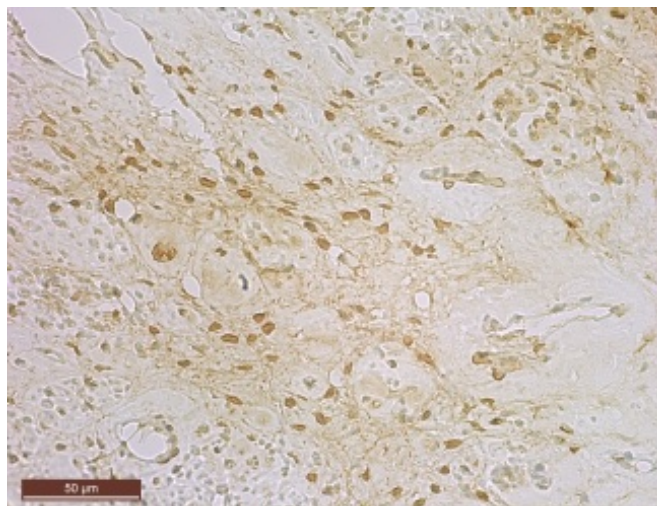


Рисунок 30 – Иммуногистохимический метод выявления маркера CD-138. Пульпарный биоптат эндопериодонтального комплекса зуба. Периодонтит. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

3.2.5. Результаты проведения иммуногистохимического исследования VEGF

В результате проведения ИГХ исследования на VEGF выявлена экспрессия VEGF в эндотелиальных клетках микрососудов пульпы, а также в немногочисленных периваскулярных клетках в интактной пульпе зуба ($p \leq 0,05$) (см. Рисунок 31).

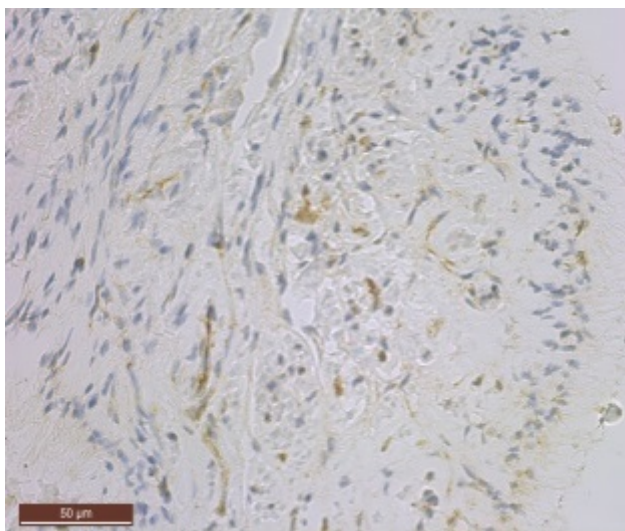


Рисунок 31 – Иммуногистохимический метод определения VEGF. Пульпа зуба.
Норма. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

Для пульпита характерна позитивная реакция цитоплазмы клеток стромы к VEGF. Клетки располагаются равномерно, скоплениями, в количестве 5–10. Число клеток, экспрессирующих VEGF, превышает 100 в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$) (Рисунок 32).

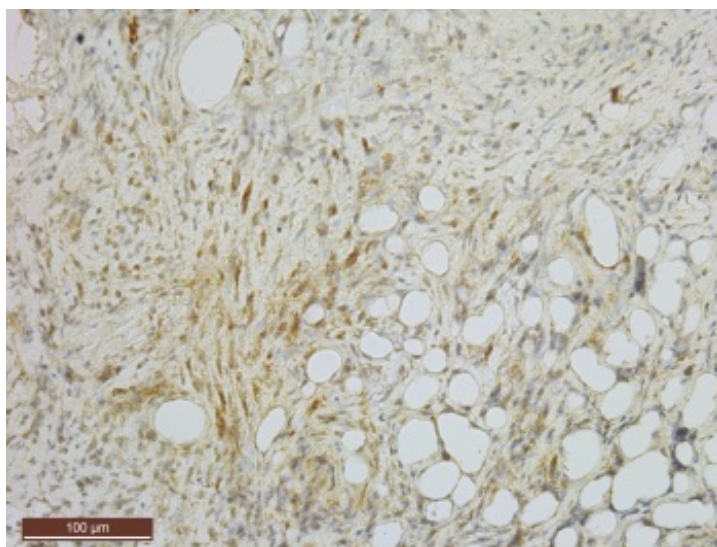


Рисунок 32 – Иммуногистохимический метод определения VEGF. Пульпа зуба.
Пульпит. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

При периодонтите отмечается достоверное снижение количества VEGF-позитивных клеток параллельно с уменьшением реакции клеток эндотелия

сосудов. Число клеток пульпы, экспрессирующих VEGF, в отдельных полях достигает 30–40 в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$) (Рисунок 33).

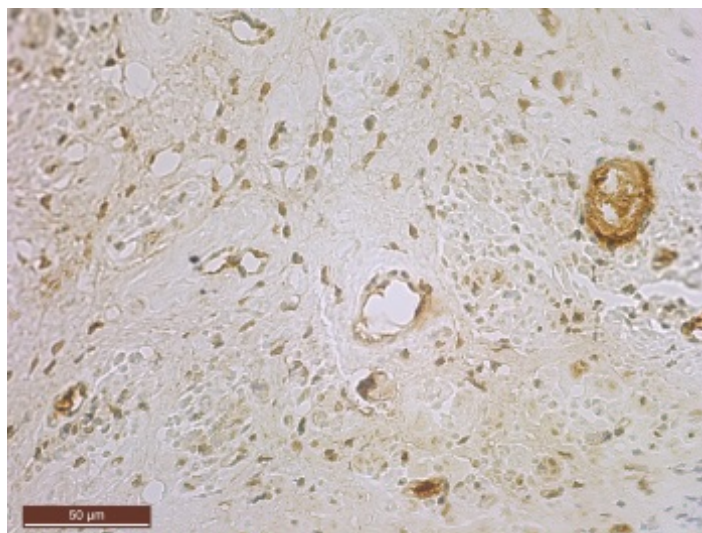


Рисунок 33 – Иммуногистохимический метод определения VEGF.
Пульпарный биоптат эндопериодонтального комплекса зуба. Периодонтит.
Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 400$

3.2.6. Результаты проведения иммуногистохимического исследования коллагена IV типа

В интактной пульпе обнаружено распространение коллагена IV типа в базальных мембранах кровеносных сосудов. Характерная черта – отсутствие коллагена IV типа в клетках стромы и во внеклеточном пространстве ($p \leq 0,05$) (см. Рисунок 34).

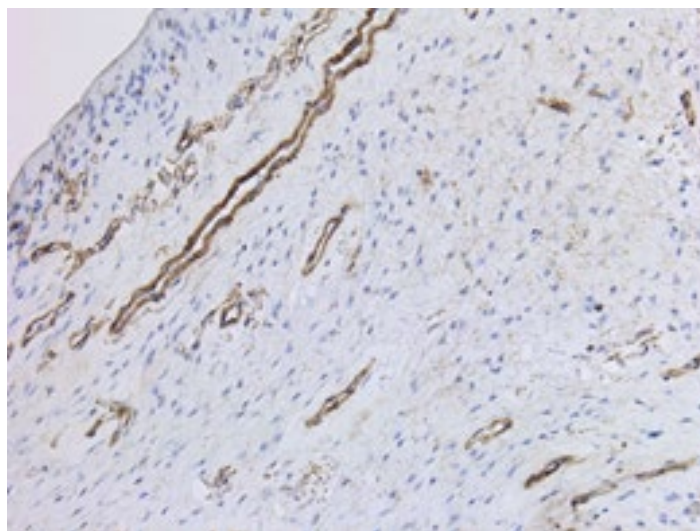


Рисунок 33 – Иммуногистохимический метод определения коллагена IV типа.
Пульпа зуба. Норма. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 200$

Хроническое воспаление пульпы сопровождается достоверным повышением экспрессии коллагена IV типа. При пульпите на участках выраженной воспалительной инфильтрации отмечается размытие контура базальной мембраны сосудов и значительное утолщение их стенок. Выявлено увеличение общего количества капилляров с существенным увеличением числа макрофагов ($p \leq 0,05$) (Рисунок 35).

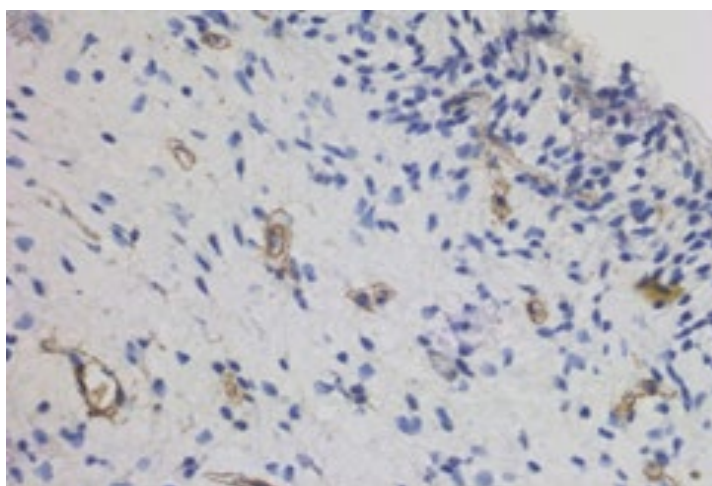


Рисунок 34 – Иммуногистохимический метод определения коллагена IV типа.
Пульпа зуба. Пульпит. Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 200$

Инициальное развитие периодонтита достоверно подтверждается увеличением фибрирования пульпы, снижением общего клеточного рисунка, снижением числа макрофагов и увеличением количества сосудов микроциркуляторного русла со значительным утолщением стенок капилляров. При периодонтите микроскопически определяется иммуногистохимическая коллаген IV-позитивная реакция, сопровождаемая выраженным фиброзом ($p \leq 0,05$) (Рисунок 36).

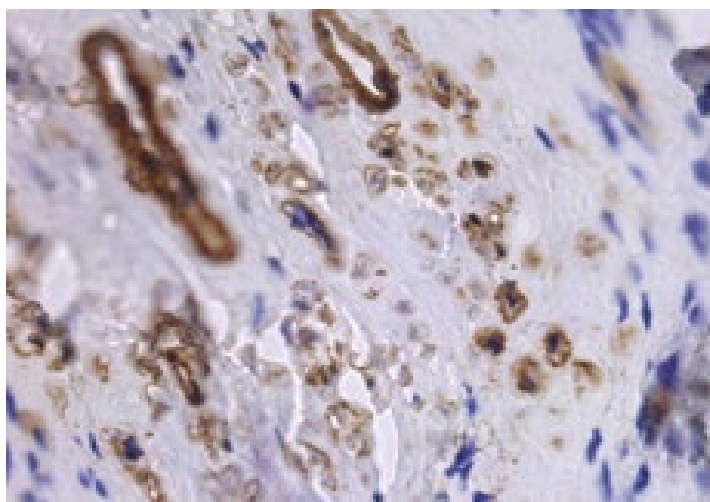


Рисунок 35 – Иммуногистохимический метод определения коллагена IV типа.

Пульпарный биоптат эндопериодонтального комплекса зуба. Периодонтит.

Микроскоп Leica DM4000B. Увеличение $\times 200$

При пульпите обнаружено однозначное ($p \leq 0,05$) утолщение стенок капилляров в 2,5 раза, при периодонтите – увеличение количества капилляров, стенки при этом становятся тоньше. Толщина стенок микроциркуляторного русла в норме составляет $37,5 \pm 0,56$ мкм, при пульпите это значение достоверно повышается, достигая $81,6 \pm 0,16$ мкм ($p \leq 0,05$), а при периодонтите обнаруживает значение, равное $25,4 \pm 0,37$ мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Описательная статистика и межгрупповые различия
изучаемых показателей

На этапе изучения клеточного представительства определено содержание изучаемых показателей в пульпе зуба здорового человека (Таблица 3).

Таблица 3 – Содержание иммунокомпетентных клеток и коллагена в пульпе интактного зуба

Изучаемый показатель, единица измерения	$M \pm \sigma$	Медиана, 10–90 процентиля числового ряда $Me\{X_{10}-X_{90}\}$
CD-68, клеток в п/зр.	0,98±0,64	1 {0-2}
CD-57, клеток в п/зр.	14,64±1,53	15 {12-17}
VEGF, клеток в п/зр.	33,62±3,26	33,5 {30-38}
Коллаген IV типа, % окраски	41±0,4	41,1 {40,45-41,45}
CD-31, клеток в п/зр.	4,02±0,7	4 {3-5}
CD-138, клеток в п/зр.	0	0

Примечание. Клетки CD138+ в поле зрения в пульпе интактного зуба не выявлены.

Проведен сравнительный анализ содержания изучаемых клеток во всех группах исследования: контрольной группе, группе с пульпитом и группе с периодонтитом. Содержание CD-68+ клеток при пульпите по сравнению с нормой (6,67±0,98 против 0,98±0,64 клеток в п/зр., $p < 0,001$). При периодонтите содержание клеток умеренно повышено, уровень показателя незначительно выше нормы (1,47±0,56 против 0,98±0,64 клеток в п/зр., $p < 0,001$), однако медианы в этих группах совпадают (см. Рисунок 37), что свидетельствует о фактически одинаковом содержании клеток.

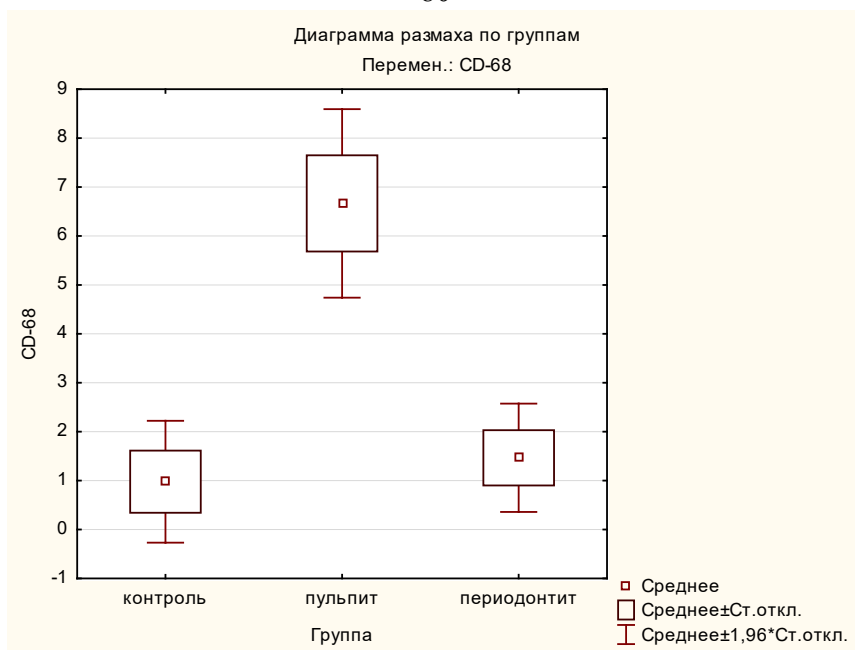


Рисунок 36 – Содержание CD68+ клеток в пульпе зуба в различных группах

Выявлено повышенное содержание CD57+ клеток (в 2 раза, $29,37 \pm 1,71$ против $14,64 \pm 1,53$, $p < 0,001$) при пульпите и максимально выраженное (в 3 раза, $45,73 \pm 1,75$ против $14,64 \pm 1,53$, $p < 0,001$) при периодонтите (Рисунок 38).

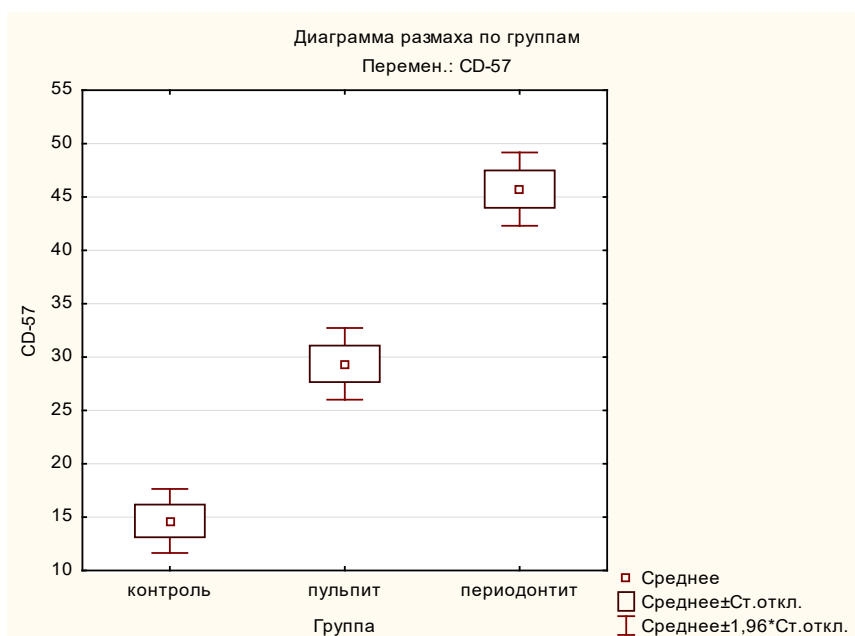


Рисунок 37 – Содержание CD57+ клеток в пульпе зуба в группах исследования

Содержание VEGF+ клеток в 3 раза повышено в группе с пульпитом ($100,04 \pm 3,46$ против $33,62 \pm 3,26$ клеток в п/зр., $p < 0,001$), при периодонтите практически не отличается от контрольной группы ($35,46 \pm 2,97$ против $33,62 \pm 3,26$ клеток в п/зр., хотя это и статистически значимо, $p < 0,001$) (Рисунок 39).

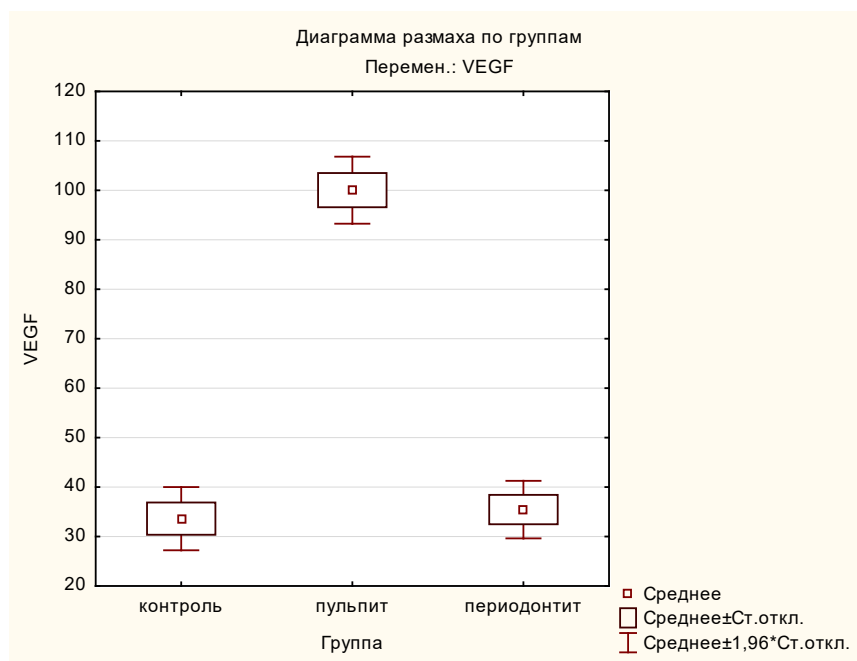


Рисунок 38 – Содержание VEGF+ клеток в пульпе зуба в различных группах

Содержание коллагена IV типа умеренно повышено при пульпите ($54,26 \pm 0,40$ против $41,0 \pm 0,41$ клеток в п/зр., $p < 0,001$) и значительно (в 2 раза, $79,04 \pm 0,23$ против $41,0 \pm 0,41$ клеток в п/зр., $p < 0,001$) – при периодонтите (см. Рисунок 40).

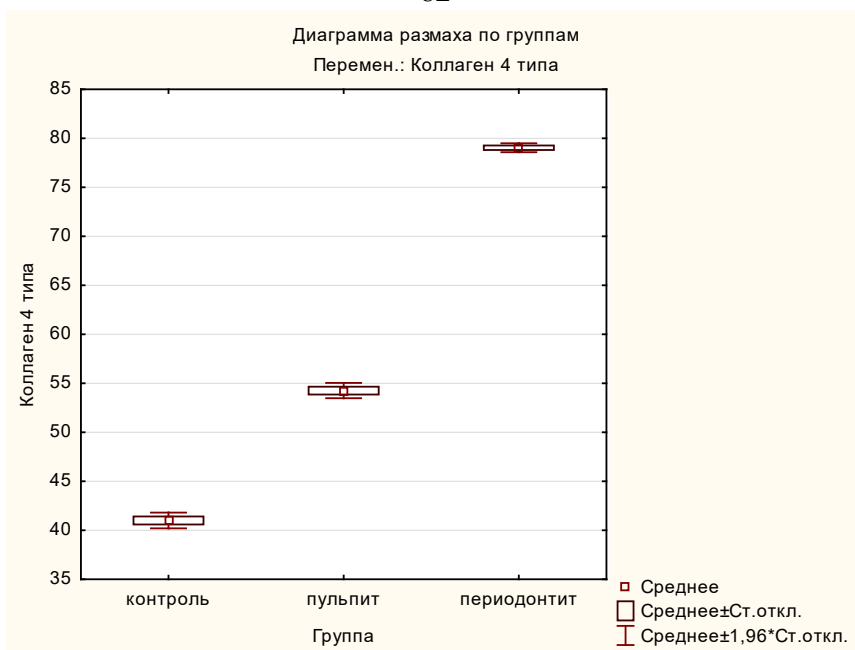


Рисунок 39 – Содержание коллагена (%) в пульпе зуба в различных группах

Значительно (в 2 раза) увеличено количество CD31+ клеток при пульпите и периодонтите в сравнении с контрольной группой (соответственно $8,54 \pm 1,33$ и $7,10 \pm 0,89$ против $4,02 \pm 0,7$ клеток в п/зр., $p < 0,001$) между всеми группами (Рисунок 41).

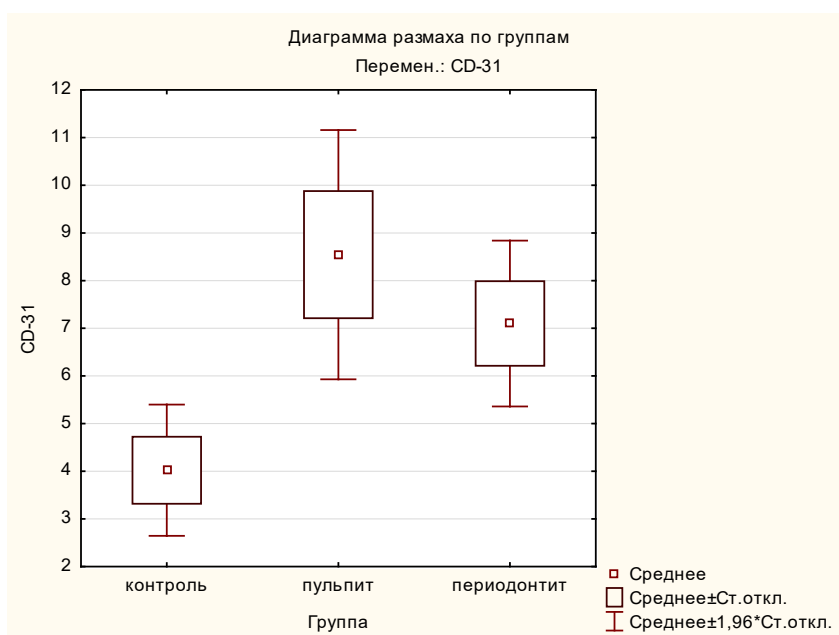


Рисунок 40 – Содержание CD31+ клеток в пульпе зуба в различных группах

Определяется значительное увеличение CD-138+ клеток при периодонтите по сравнению с группой пульпита, ($37,14 \pm 2,22$ против $7,67 \pm 1,57$, $p < 0,001$, при том что в контроле эти клетки не выявляются) (Рисунок 42).

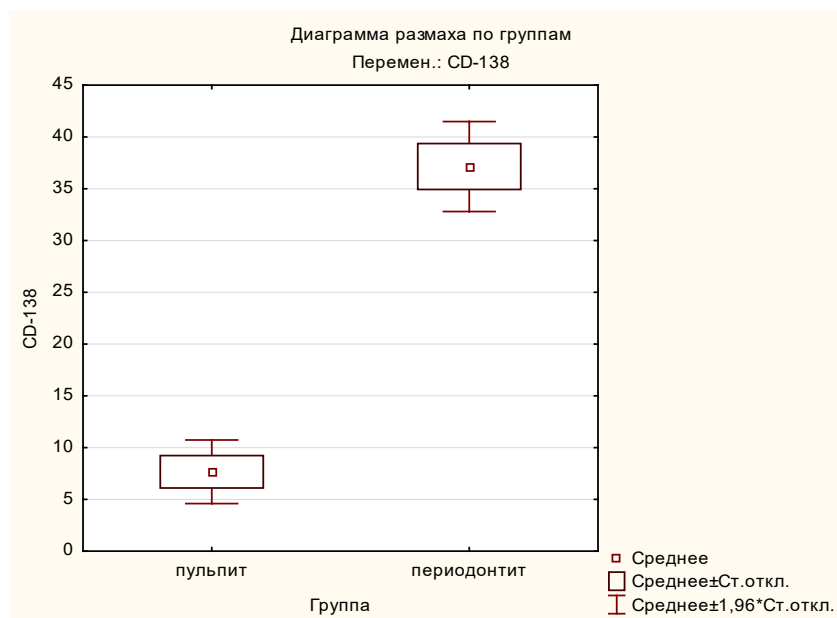


Рисунок 41 – Содержание CD138+ клеток в пульпе зуба в различных группах

Все полученные данные суммированы. Ниже приведены данные по Me и 10–90 перцентилям наблюдения. С учетом близости средних величин необходимо учитывать и диапазон распределения данных (см. Таблица 4).

Таблица 4 – Содержание иммунокомпетентных клеток и коллагена

Показатель, единица измерения	Группа 1 (здоровые) n = 30	Группа 2 (пульпит) n = 30	Группа 3 (периодонтит) n = 30	p _{m-u} между группами		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
CD-68, клеток в п/зр.,	0,98±0,64 1{0-2}	6,67±0,98 7{5-8}	1,47±0,56 1{1-2}	<0,001	<0,001	<0,001
CD-57, клеток в п/зр.,	14,64±1,53 15{12-17}	29,37±1,71 29{27-31,5}	45,73±1,75 46{43-48}	<0,001	<0,001	<0,001
VEGF, клеток в п/зр.,	33,62±3,26 33,5{30-38}	100,04±3,46 100{97-103}	35,46±2,97 35{32-40}	<0,001	<0,001	<0,001
Коллаген IV типа, % окраски	41±0,41 41,1{40,45- 41,45}	54,26±0,4 54,25{53,83- 54,7}	79,04±0,23 79,13{78,75- 79,27}	<0,001	<0,001	<0,001
CD-31, клеток в п/зр.,	4,02±0,7 4{3-5}	8,54±1,33 9{7-10}	7,1±0,89 7{6-8}	<0,001	<0,001	<0,001
CD-138, клеток в п/зр.,	0	7,67±1,57 8{5,5-10}	37,14±2,22 37{34-40}	<0,001	<0,001	<0,001
РМА %	4,67±5,02 0{0-10}	15,23±3,04 15{11-20}	25±0 25{25-25}	<0,001	<0,001	<0,001
Мюллемана– Коуэлла	0,05±0,05 0{0-0,1}	0,44±0,31 0,5{0,1-1}	1,22±0,07 1,2{1,1-1,3}	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. В верхней части ячейки показатели $M \pm \sigma$, в нижней – $Me\{10-90\}$.

4.2. Корреляционный анализ изучаемых показателей

Корреляционный анализ по Спирману выявил тесную связь ($r = +0,71$, $p < 0,001$) между содержанием CD-68+ и VEGF+ клеток.

Уравнение линейной регрессии, приведенное на рисунке, показывает следующую зависимость:

$$\text{VEGF} = 22,766 + 11,066 \times \text{CD } 68 \text{ (Рисунок 43).}$$

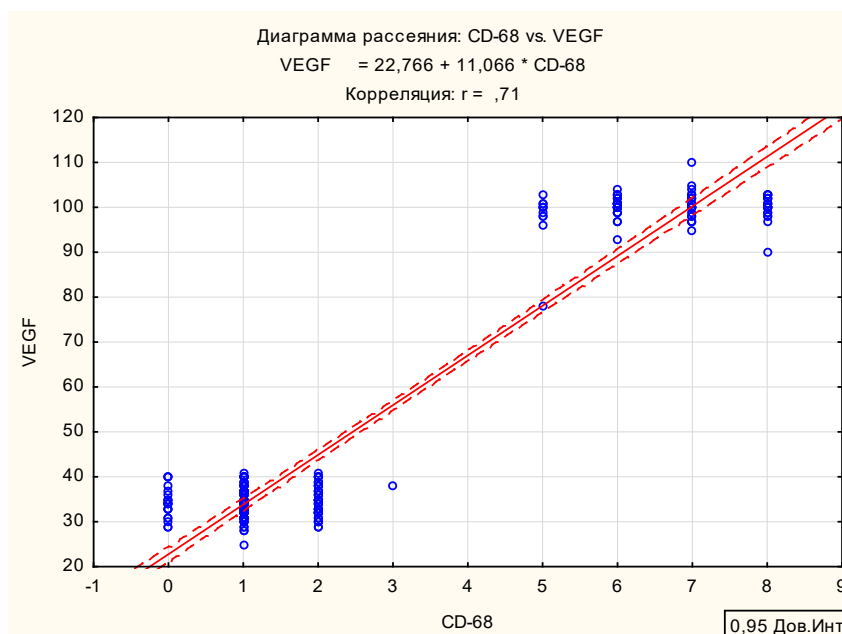


Рисунок 42 – Связь между содержанием CD-68+ и VEGF+ клеток

Сильные связи выявлены и между другими изучаемыми показателями. Корреляция CD-68+ и CD31+ клеток говорит о сильной прямой связи ($r = +0,66$, $p < 0,05$) воспаления по маркеру (CD68+ клетки) с напряжением иммунитета (CD31+ клетки) (см. Рисунок 44).

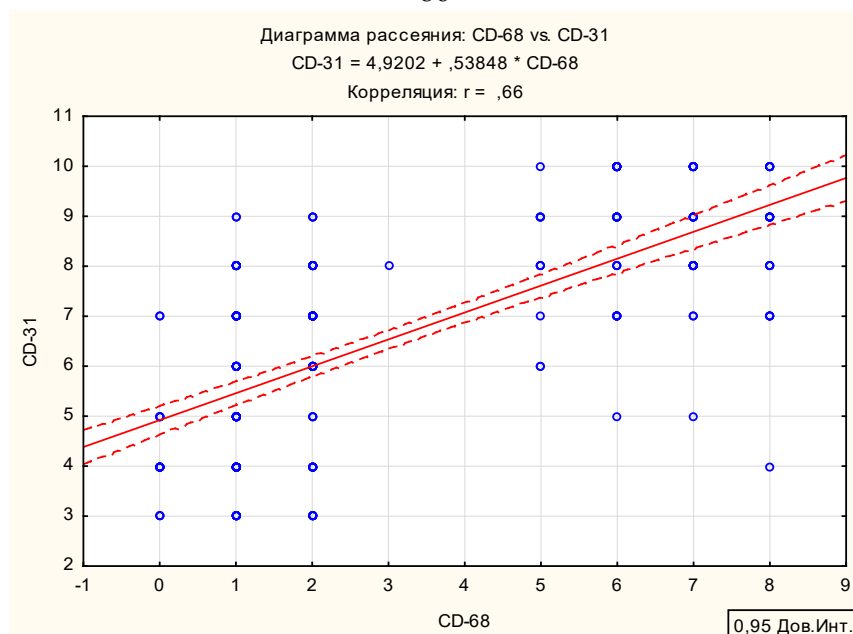


Рисунок 43 – Корреляционная связь между содержанием CD-68+ и CD-31+ клеток

Корреляция между содержанием CD-68+ и CD138+ клеток ($r = -0,75$, $p < 0,05$) говорит о сильной обратной связи (Рисунок 45).

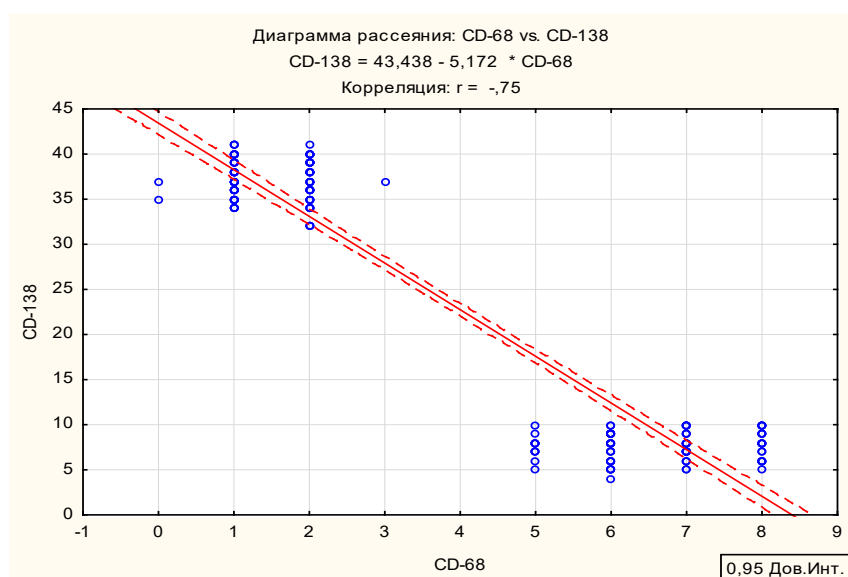


Рисунок 44 – Корреляционная связь между содержанием CD-68+ и CD138+ клеток

Выявлена сильная положительная связь ($r = +0,88$, $p < 0,05$) между содержанием цитотоксических CD57+ Т-лимфоцитов и коллагена IV типа (см. Рисунок 46).

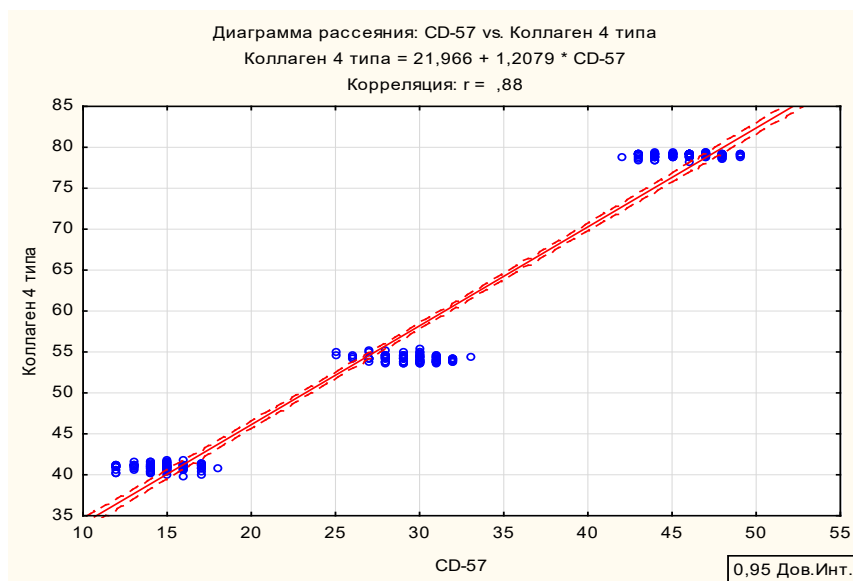


Рисунок 45 – Корреляционная связь между CD-57+ клетками и содержанием коллагена IV типа

Выявлена связь средней силы ($r = +0,52$, $p < 0,05$) между содержанием CD-57+ и CD-31+ клеток (Рисунок 47).

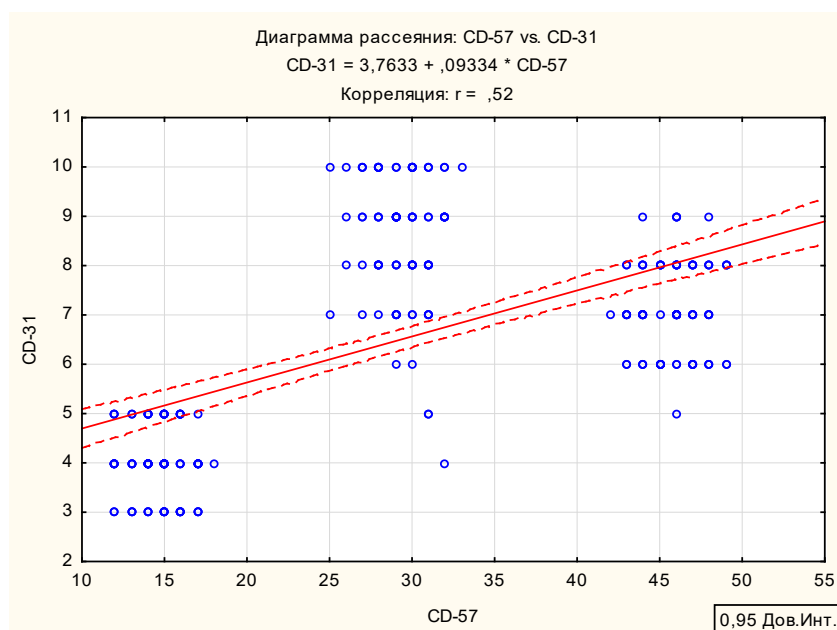


Рисунок 46 – Корреляционная связь между содержанием CD-57+ и CD-31+ клеток

Вполне ожидаемо выявлена сильная связь ($r = +0,78$, $p < 0,05$) между содержанием CD-57+ и CD-138+ клеток (Рисунок 48).

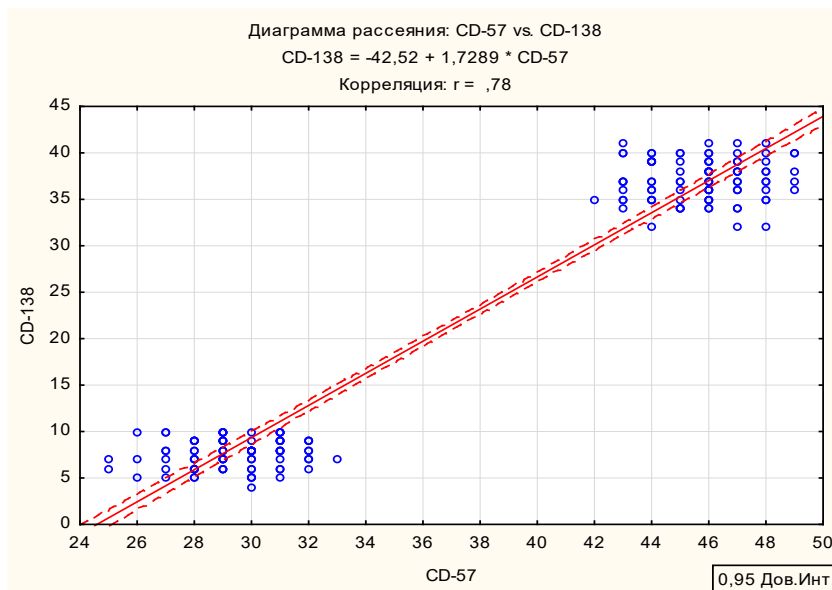


Рисунок 47 – Корреляционная связь между содержанием CD-57+ и CD-138+ клеток

Ожидаемо выявлена очень сильная связь ($r = +0,91$, $p < 0,05$) между содержанием CD57+ клеток и активностью гингивита по индексу РМА (Рисунок 49).

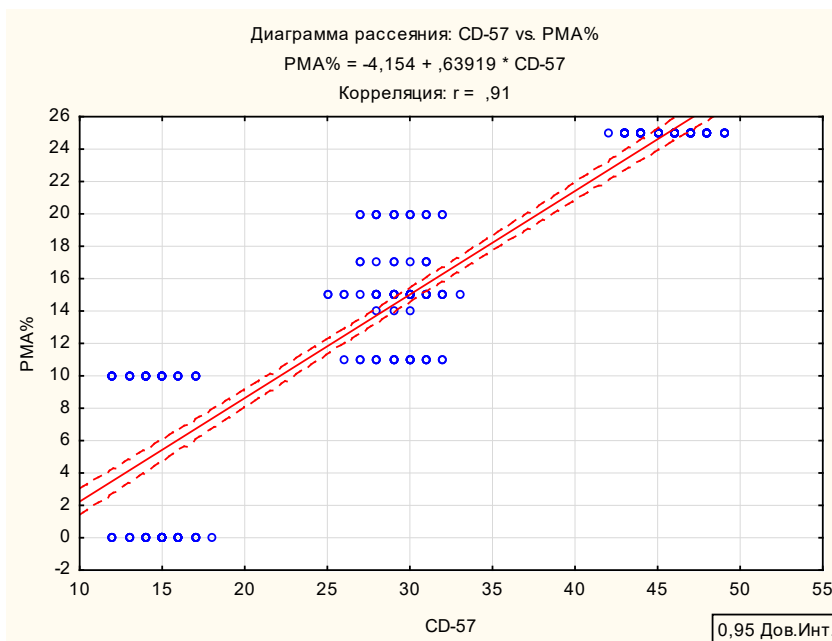


Рисунок 48 – Корреляционная связь между содержанием CD-57+ клеток и индексом РМА

Закономерна и сильная связь ($r = +0,86$, $p < 0,05$) между содержанием CD-57+ клеток и активностью гингивита по индексу Мюллемана – Коуэлла (Рисунок 50).

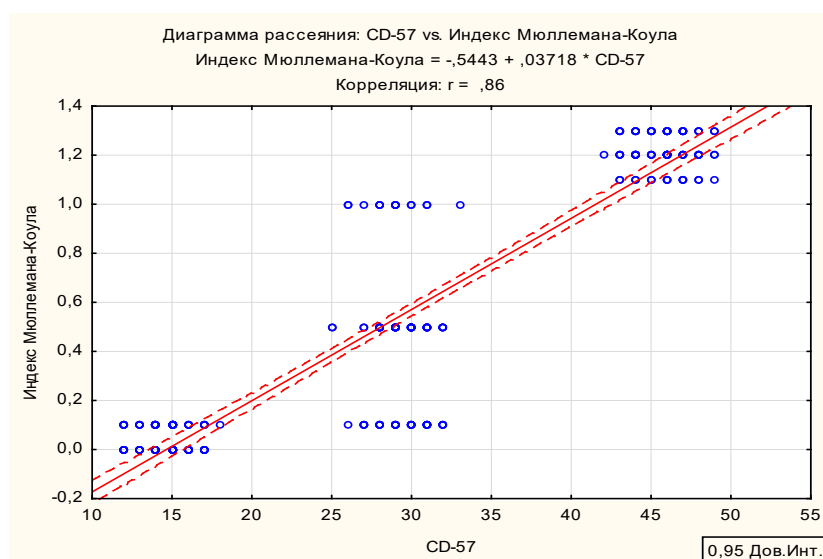


Рисунок 49 – Корреляционная связь между содержанием CD-57+ клеток и индексом Мюллемана – Коуэлла

Выявлена связь средней силы ($r = +0,66$, $p < 0,05$) CD31+ клеток с VEGF+ клетками (Рисунок 51).

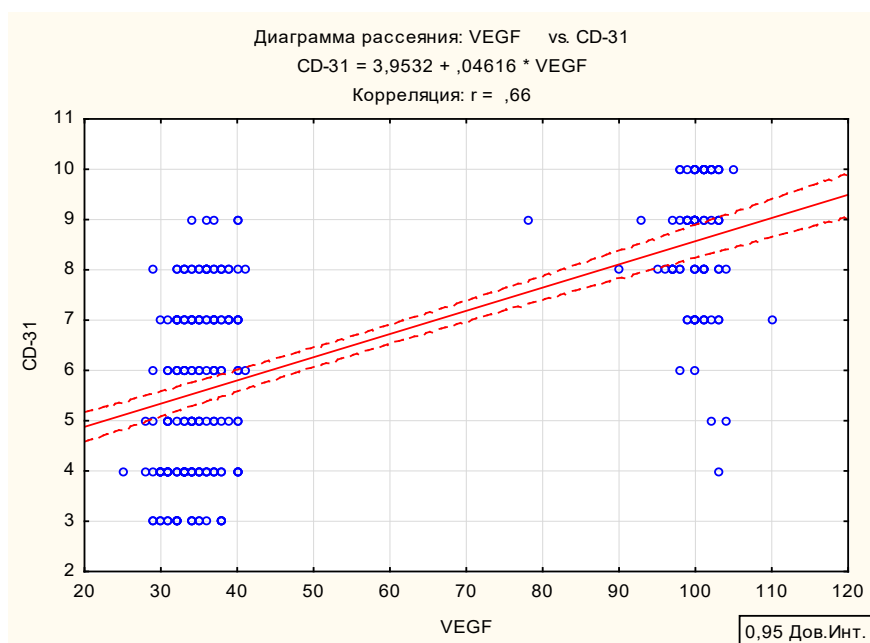


Рисунок 50 – Корреляционная связь между содержанием CD31+ и VEGF+ клеток

Выявлена сильная обратная связь ($r = -0,79$, $p < 0,05$) CD138+ и VEGF+ клеток (Рисунок 52).

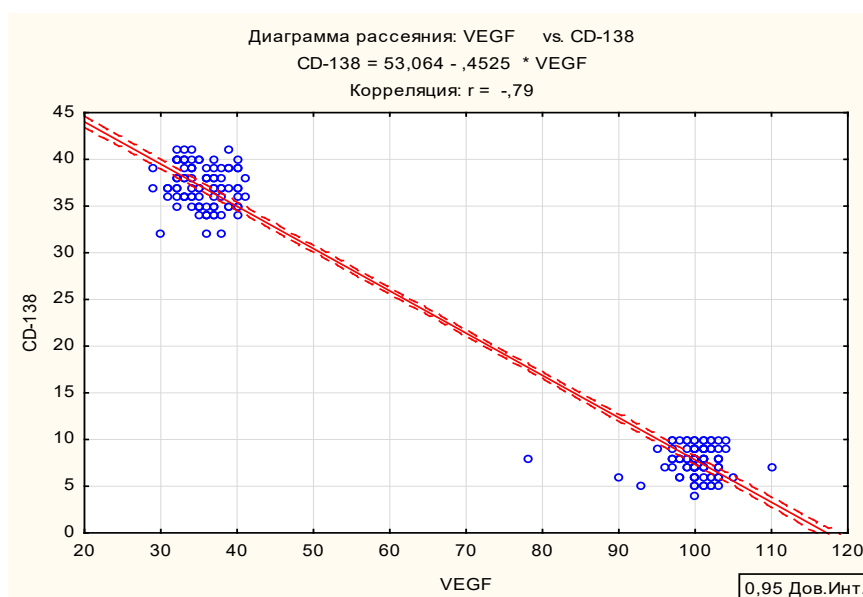


Рисунок 51 – Корреляционная связь между содержанием CD138+ и VEGF+ клеток

Определена связь средней силы ($r = +0,53$, $p < 0,05$) между содержанием CD31+ клеток и коллагена IV типа (Рисунок 53).

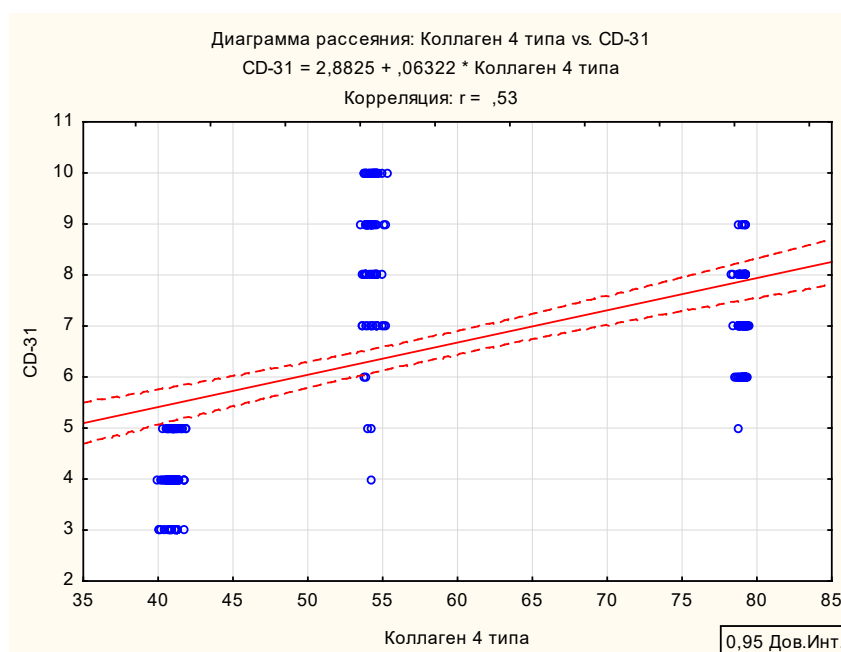


Рисунок 52 – Корреляционная связь между содержанием CD31+клеток и коллагена IV типа

Определена сильная ($r = +0,75$, $p < 0,05$) связь CD138+ клеток с содержанием коллагена IV типа (Рисунок 54).

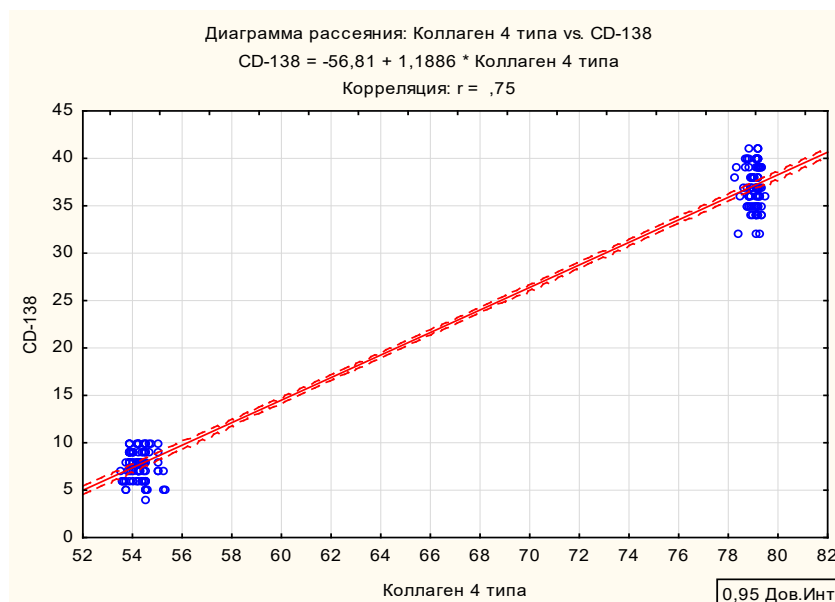


Рисунок 53 – Корреляционная связь между содержанием CD138+ клеток и коллагена IV типа

Выявлена очень сильная связь ($r = +0,91$, $p < 0,05$) между содержанием коллагена IV типа и активностью гингивита по индексу РМА (см. Рисунок 55).

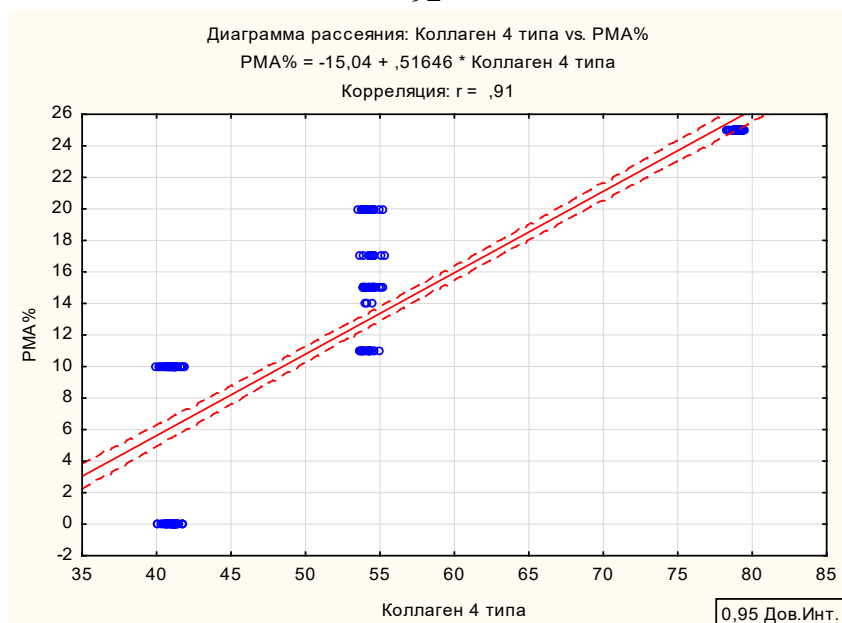


Рисунок 54 – Корреляционная связь между содержанием коллагена IV типа и индексом PMA

Связь показателей кровоточивости и содержания коллагена IV типа доказанно высока ($r=0,87$, $p<0,05$) (Рисунок 56).

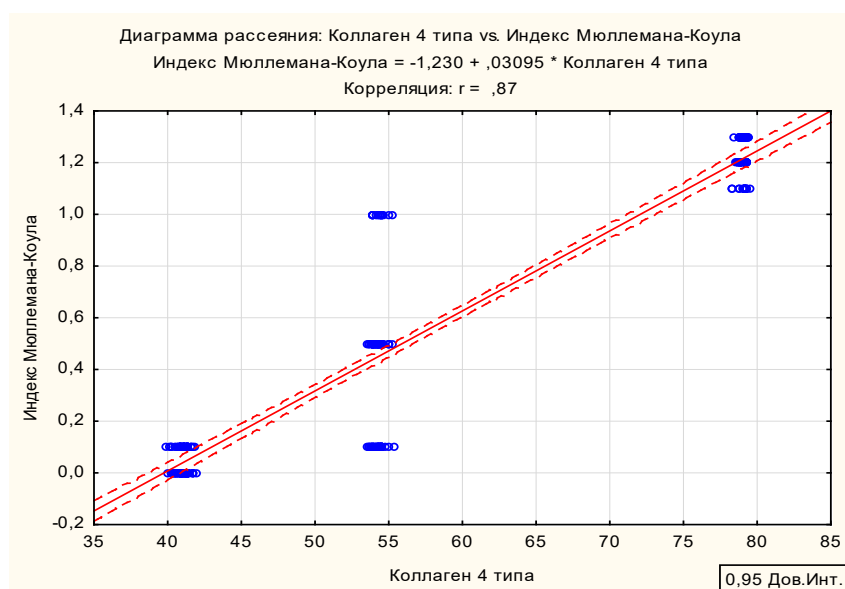


Рисунок 55 – Связь кровоточивости с содержанием коллагена IV типа

Выявлена отрицательная связь средней силы ($r = -0,51$, $p<0,05$) между содержанием в пульпе CD-138+ и CD-131+ клеток (Рисунок 57).

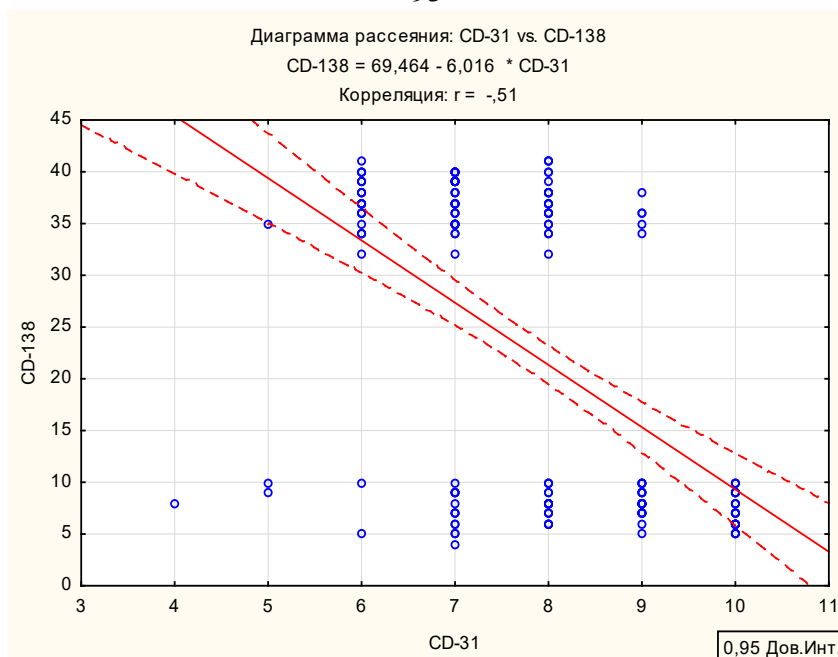


Рисунок 56 – Корреляционная связь между содержанием CD-138+ и CD-131+ клеток

Имеет место логичная связь гингивита средней силы ($r = +0,54, p < 0,05$) с содержанием CD-31+ клеток (Рисунок 58).

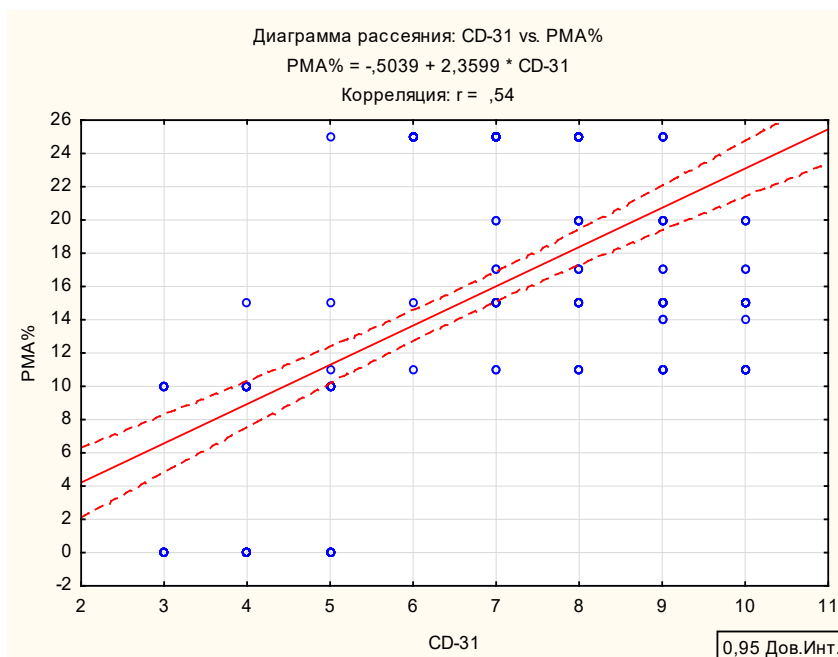


Рисунок 57 – Связь гингивита с содержанием CD-31+ клеток

Сходная связь средней силы ($r = +0,47, p < 0,05$) выявлена между индексом кровоточивости и содержанием CD-31+ клеток (Рисунок 59).

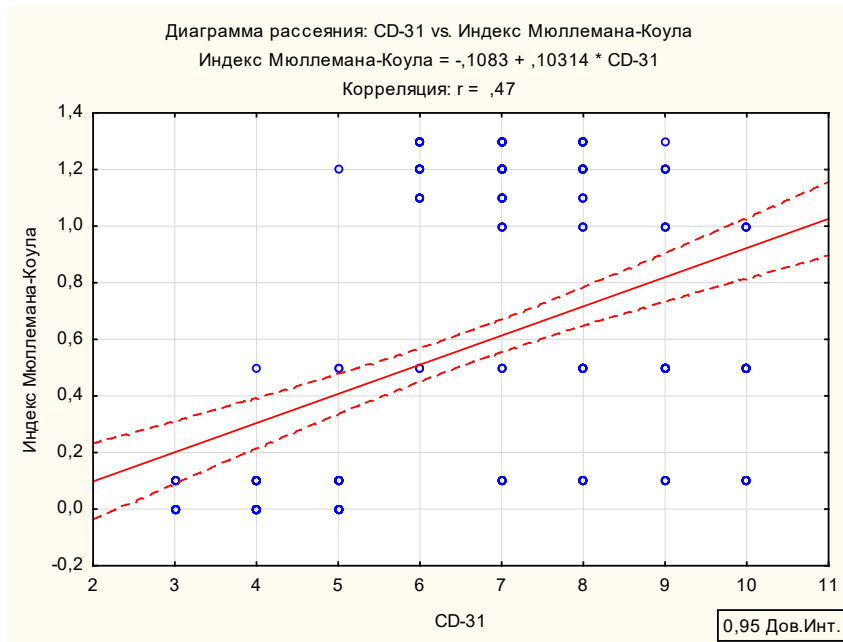


Рисунок 58 – Связь кровоточивости с содержанием CD-31+ клеток

Определена сильная связь ($r = +0,82$, $p < 0,05$) между выраженностью гингивита и содержанием CD-138+ клеток (Рисунок 60).

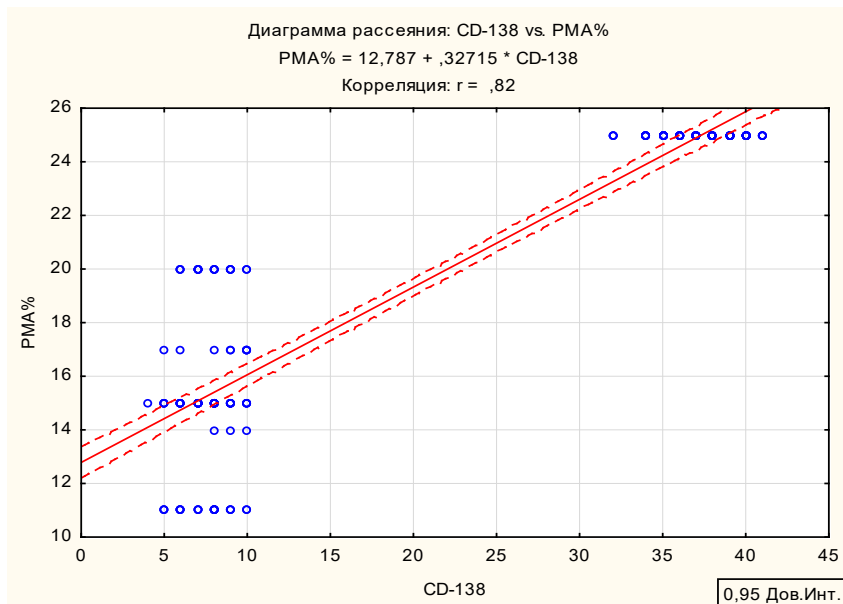


Рисунок 59 – Связь гингивита с содержанием CD-138+ клеток

Аналогичная сильная связь ($r = +0,73$, $p < 0,05$) существует между выраженностью кровоточивости и содержанием CD-138+ клеток (см. Рисунок 61).

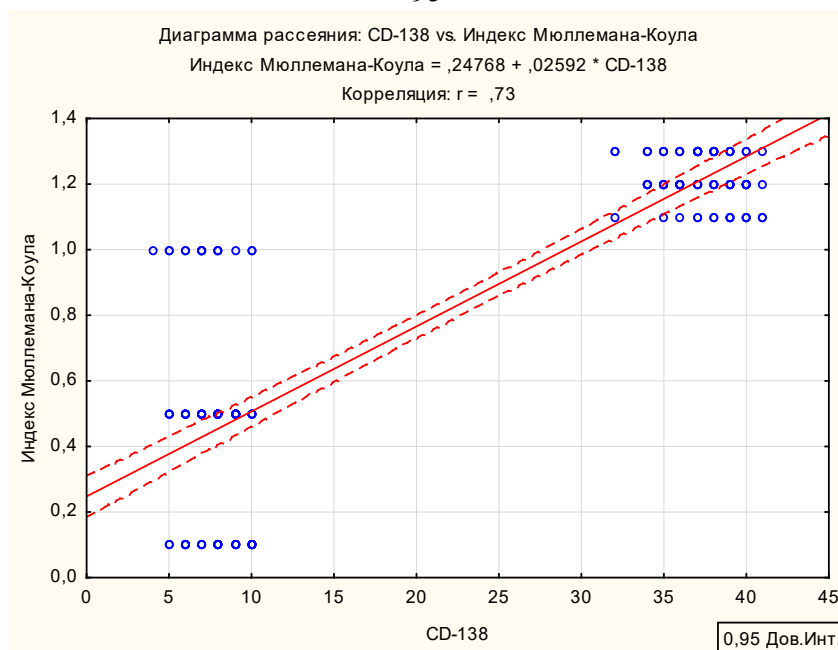


Рисунок 60 – Связь кровоточивости с содержанием в пульпе CD-138+ клеток

Закономерно существование сильной связи ($r = +0,90$, $p < 0,05$) между гингивитом и кровоточивостью (Рисунок 62).

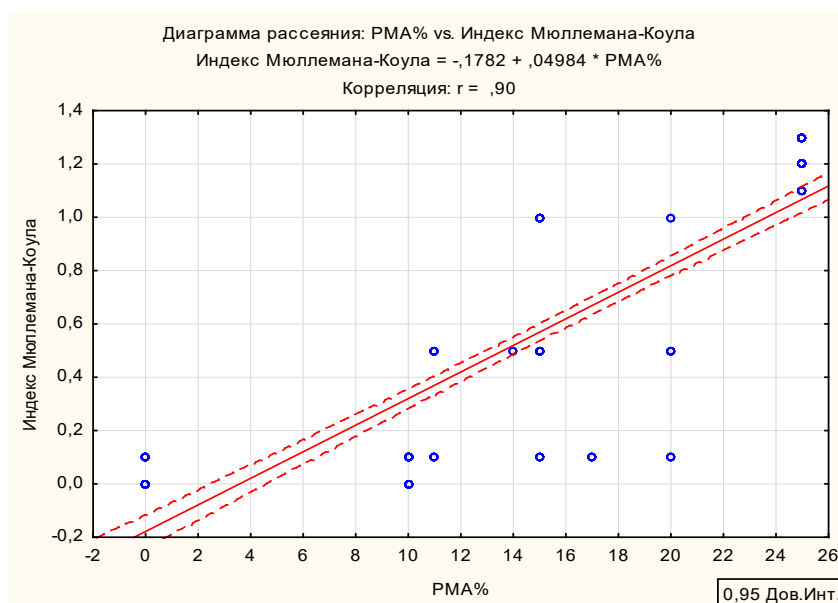


Рисунок 61 – Связь индексов Мюллемана – Коуэлла и РМА

Выявленные корреляции представлены в таблице (см. Таблица 5), все коэффициенты выше 0,20 являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Сводная таблица корреляций по Спирману между изучаемыми показателями

Показатель	CD-68	CD-57	VEGF	Коллаген IV типа	CD-31	CD-138	PMA%	Индекс Мюллемана–Коуэлла
CD-68		0,20	0,71	0,17	0,66	-0,75	0,19	0,11
CD-57	0,20		0,13	0,88	0,52	0,78	0,91	0,86
VEGF	0,71	0,13		0,15	0,65	-0,79	0,14	0,08
Коллаген IV типа	0,17	0,88	0,15		0,53	0,75	0,91	0,87
CD-31	0,66	0,52	0,65	0,53		-0,51	0,54	0,47
CD-138	-0,75	0,78	-0,79	0,75	-0,51		0,82	0,73
PMA%	0,19	0,91	0,14	0,91	0,54	0,82		0,90
Мюллемана – Коуэлла	0,11	0,86	0,08	0,87	0,47	0,73	0,90	

4.3. Дискриминантный анализ изучаемых показателей

Проведен дискриминантный анализ, являющийся одним из методов многомерного анализа и предназначенный для классификации данных [14]. Для этого были построены уравнения множественной регрессии, где учитывалась каждая характеристика изучаемого объекта. Для каждого класса изучаемых объектов было построено отдельное уравнение. В результате анализа получено три уравнения с высокой точностью ($p < 0,001$):

$$\text{Пульпа интактного зуба} = -6889,90 - 2,67 \times \text{CD-68} + 10,4 \times \text{CD-57} - 0,07 \times \text{VEGF} + 327,56 \times \text{коллаген IV типа} - 3,35 \times \text{CD-31} + 9,47 \times \text{CD-138}. \quad (1)$$

$$\text{Пульпит} = -12170,2 + 4,7 \times \text{CD-68} + 18,2 \times \text{CD-57} + 5 \times \text{VEGF} + 428,7 \times \text{коллаген IV типа} - 2,3 \times \text{CD-31} + 3,9 \times \text{CD-138}. \quad (2)$$

$$\text{Периодонтит} = -25955,5 - 6,8 \times \text{CD-68} + 26,4 \times \text{CD-57} - 2,9 \times \text{VEGF} + 636,5 \times \text{коллаген IV типа} - 6,5 \times \text{CD-31} + 14,9 \times \text{CD-138}. \quad (3)$$

По неидентифицированному объекту проходит построение трёх уравнений, по формулам (1), (2), (3). Пациент будет относиться к тому типу, для которого получено наибольшее значение (Таблица 6).

Таблица 6 – Содержание иммунокомпетентных клеток и коллагена в пульпе

Пациент	CD-68	CD-57	VEGF	Коллаген IV типа	CD-31	CD-138	Контроль	Пульпит	Периодонтит
1	0	13	30	41,1	4	0	6692,516	5826,77	434,85
2	6	28	100	54,55	10	5	11260,53	12249,69	9183,475
3	2	46	32	79,17	7	40	19869,2	22916,48	26094,71

Группы: 1 – норма, 2 – пульпит, 3 – периодонтит.

При использовании классификатора его точность определена в 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено содержание маркера CD-31, используемого для выявления реакции кровеносных сосудов и оценки их плотности в тканях эндопериодонтального комплекса. Данные результатов представили значительное (в 2 раза) увеличение количества CD31+ клеток при пульпите ($8,54 \pm 1,33$, $p \leq 001$) и периодонтите ($7,10 \pm 0,89$, $p \leq 001$) по сравнению с контрольной группой ($4,02 \pm 0,7$), что свидетельствует о напряжении иммунологического ответа при воспалительной реакции в пульпе и периодонте. При сравнительном анализе между группами с вовлечением в патологический процесс эндо- и периодонтальных тканей выявлено несколько большее напряжение локального иммунного реагирования в группе с пульпитом. Это отчетливо демонстрируют данные результатов морфологического исследования: CD-31 дает позитивную реакцию в эндотелии микрососудов пульпы с максимальным количеством сосудов микроциркуляторного русла при хроническом пульпите и выраженным уменьшением при хроническом апикальном периодонтите, что позволяет говорить о признаках инициальных некробиотических изменений. При периодонтите определяется манифестация морфологических проявлений заверщенного воспаления: выраженное полнокровие и эктазия кровеносных сосудов, присутствие солитарных CD-31-положительных клеток, занимающих диффузное расположение между фибробластами стромы. Требуется внимания гораздо меньшая степень выраженности тканевого отека (в морфологической интерпретации) по сравнению с воспалением пульпы. Необходимо отметить, что выраженное полнокровие и эктазия кровеносных сосудов выявляются как при пульпите, так и при периодонтите. Однако морфологически степень выраженности тканевого отека при хроническом воспалении периодонта меньше, чем при воспалении пульпы, что согласуется с уменьшением клеточности.

Было изучено содержание и влияние маркера CD-57 при хроническом течении воспаления в пульпе и периодонте. CD-57 экспрессируется на НК-клетках – «натуральных киллерах», некоторых Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и моноцитарных клетках. Доказано, что рост экспрессии на цитотоксичных лимфоцитах приводит к замедлению пролиферации Т-клеток. Иначе говоря, CD-57 – это антиген естественных киллеров. Иммунный характер воспалительной реакции при хроническом апикальном периодонтите обуславливается содержанием Т- и В-лимфоцитов в клеточных скоплениях периапикального очага. При этом большая часть обнаруженных в воспаленном периодонте лимфоцитов относится к Т-клеткам, являющимся, как известно, медиаторами реакций гиперчувствительности замедленного типа. Выявлено повышенное содержание CD57+ клеток (в 2 раза, $29,37 \pm 1,71$ против нормы $14,64 \pm 1,53$, $p < 0,001$), что характеризует выраженное «возмущение» иммунокомпетентного представительства при пульпите и максимально выраженное (в 3 раза, $45,73 \pm 1,75$ против нормы $14,64 \pm 1,53$, $p < 0,001$) при периодонтите. В результате исследования обнаружена четкая взаимосвязь между развитием воспаления в пульпе и изменением локализации НК-клеток. Распространение воспалительного процесса в ткани периодонта характеризуется еще более выраженными изменениями распределения этих клеток среди лимфоцитарных инфильтратов без периваскулярного расположения. Отмечается увеличение количества НК-клеток с развитием картины активного воспалительного процесса в тканях пульпы и вовлечения периодонта.

Изучено содержание ключевого маркера воспалительного процесса CD-68. CD-68 – тканевый белок, играющий роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов как во внутриклеточном лизосомальном метаболизме, так и во внеклеточных взаимодействиях «клетка – клетка» и «клетка – патоген»; экспрессирован на поверхности макрофагов и используется в качестве их маркера. CD-68 связывается с лектинами и селектинами, что позволяет макрофагу зафиксироваться в определённом участке ткани. Кроме экспрессии на тканевых макрофагах данный маркер присутствует на лимфоцитах, фибробластах и клетках

эндотелия. Рост содержания CD-68+ клеток ($6,67 \pm 0,98$ против нормы $0,98 \pm 0,64$ клеток в п/зр., $p < 0,001$) характеризует наличие активного воспалительного процесса при пульпите. При периодонтите содержание клеток повышено умеренно, уровень показателя немного выше нормы ($1,47 \pm 0,56$ против $0,98 \pm 0,64$ клеток в п/зр., $p < 0,001$), однако медианы в этих группах совпадают, что позволяет считать увеличение CD-68+ клеток характерным в большей степени для пульпита, чем для периодонтита. Пульпит сопровождается существенным увеличением числа макрофагов в поле зрения, в отдельных полях зрения их количество достигает 6–8, и расположены они преимущественно диффузно среди фибробластов стромы. Учитывая, что макрофаги являются «профессиональными фагоцитами», логично предположить, что такое высокое их накопление в основном веществе ткани пульпы свидетельствует о целевом завершении воспалительного компонента патологического процесса с наилучшим в данном случае исходом – презентацией предикторов фиброобразования. Вокруг очага воспаления, окружая сосуды и клетки лимфоцитарного инфильтрата, число макрофагов, напротив, уменьшается до 2–3 в поле зрения. Таким образом, увеличение фиброобразования пульпы и снижение общего клеточного рисунка с достоверным снижением макрофагов, увеличение числа сосудов микроциркуляторного русла со значительным утолщением стенок капилляров характеризует морфологическую картину развивающегося периодонтита.

Изучено содержание CD-138 – высокоспецифичного маркера плазматических клеток, представленного на поверхности эндотелиальных и других типов клеток при хроническом воспалительном процессе в пульпе и периодонтальных тканях. CD-138 – маркер плазматических клеток, в пульпе здорового зуба не выявляется. Его определение показано при неполной морфологической картине для дифференциальной диагностики хронического воспаления. Хроническое воспаление пульпы характеризуется незначительной плазмоклеточной реакцией. Определяется значительное увеличение CD-138+ клеток при периодонтите по сравнению с группой пульпита ($37,14 \pm 2,22$ и $7,67 \pm 1,57$ соответственно, $p \leq 0,001$, при отсутствии выявления этих клеток в

контроле). Известно, что в популяции CD-138-клеток повышен индекс пролиферации. Это может служить основанием для суждения о значительной выраженности тенденции к пролиферации в пульпарной ткани при формировании типичного периодонтального профиля воспаления.

Выявлена отрицательная реакция с антигеном плазматических клеток CD-138 в интактной пульпе зуба. При хроническом апикальном периодонтите происходит явное накопление в строме плазматических клеток, позитивных к CD-138, тогда как при хроническом пульпите выявляется лишь небольшая плазматическая реакция.

Представлены результаты количественного содержания и влияния маркера VEGF при хроническом поражении пульпы и периодонта. «Фактор роста эндотелия сосудов» – VEGF – мощный ангиогенный фактор, продуцирующийся такими клетками, как макрофаги, фибробласты, гепатоциты, и эндотелиальные клетки. При повышении проницаемости сосудов кровеносного русла создаются условия для проникновения белков плазмы крови в клеточное пространство тканей, приводя к миграции эндотелиальных клеток. Необходимо выделить участие VEGF в регуляции клеточной адгезии и модуляции иммунных свойств. «Фактор роста эндотелия сосудов» является активным маркером воспаления, гиперваскуляризации пораженной ткани. Содержание VEGF+ клеток в 3 раза повышено в группе с пульпитом ($100,04 \pm 3,46$ против нормы $33,62 \pm 3,26$ клеток в п/зр., $p < 0,001$), при периодонтите практически не отличается от контрольной группы ($35,46 \pm 2,97$ против $33,62 \pm 3,26$ клеток в п/зр., $p < 0,001$), хотя это и статистически значимо. Следовательно, увеличение содержания VEGF+ клеток тоже является специфичным для пульпита. Воспаление пульпы проявляется яркой позитивной цитоплазматической реакцией клеток стромы к VEGF. Клетки располагаются равномерно, местами формируя скопления в количестве 5–10. Подтверждено большое число (больше 100 в поле зрения) клеток с доказанной экспрессией к VEGF. В процессе вовлечения периодонта отмечается достоверное снижение количества VEGF-позитивных клеток наряду с уменьшением реакции клеток эндотелия сосудов. Периодонтит характеризуется выраженной позитивной

реакцией с VEGF, причем характерна цитоплазматическая реакция в клетках стромы, в то время как реакция в клетках эндотелия сосудов снижена. Корреляционный анализ по Спирману выявил тесную связь ($r = +0,71$, $p < 0,001$) между содержанием CD-68⁺ и VEGF⁺ клеток. Это говорит о прямой связи воспаления с васкулогенезом.

Изучено содержание коллагена IV типа – основного компонента базальной мембраны эпителиальных клеток, встречающегося в стенке артериальных сосудов и собственном веществе соединительной ткани. Содержание коллагена IV типа умеренно повышено при пульпите ($54,26 \pm 0,40$ против нормы $41,0 \pm 0,41$ клеток в п/зр., $p < 0,001$) и значительно (в 2 раза, $79,04 \pm 0,23$ против нормы $41,0 \pm 0,41$ клеток в п/зр., $p < 0,001$) – при периодонтите, что свидетельствует об усилении коллагенообразования и фиброзировании при периодонтите по сравнению с пульпитом и контролем и даже умеренном усилении коллагенообразования при пульпите. При пульпите реакция с коллагеном IV типа более интенсивна по сравнению с таковой в интактной пульпе. Характерна преимущественная локализация белка в стенке кровеносных и лимфатических сосудов, однако интенсивность реакции более высокая за счет утолщения стенки сосудов, вероятно, за счет отека стромы. Обращает на себя внимание реакция в многочисленных микрососудах капиллярного типа, количество которых достоверно выше, чем в интактной пульпе. Распределение коллагена при периодонтите характеризуется его накоплением в мембранах свободно лежащих клеток стромы. Эти явления регистрируются на фоне снижения общего клеточного рисунка пульпы и увеличения числа сосудов микроциркуляторного русла. Накопление коллагена в клетках стромы свидетельствует о необратимости процесса фиброирования пульпы. При прогрессировании воспалительного процесса изменение капиллярных стенок сопровождается повышением их проницаемости, следствием чего является выраженный отек и утолщение сосудистой стенки. Отмечается четкая взаимосвязь между расширением стенок капилляров морфологически и повышением индекса кровоточивости клинически. Выявлена очень сильная связь ($r = +0,91$, $p \leq 0,001$) между содержанием коллагена

IV типа и активностью гингивита по индексу РМА. Такая сильная связь говорит об обязательном усилении коллагенообразования в пульпе при наличии гингивита. Связь показателей кровоточивости и содержания коллагена IV типа доказанно высока ($r = +0,87$, $p \leq 0,05$), что также свидетельствует об интенсивном коллагенообразовании при наличии усиленной кровоточивости.

Иммуногистохимически получен и доказан в сравнительном контексте достоверный иммунный ответ клеток пульпы на воспалительный процесс. Так, количество плазматических клеток при хроническом воспалении пульпы не превышает 5–10 в поле зрения при увеличении $\times 400$, при периодонтите число этих клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$ достигает 40 ($p \leq 0,05$) при отсутствии их в норме. Эндотелиальные клетки микрососудов пульпы превышают 100 в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$) при пульпите и 30–40 в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$) при периодонтите. Толщина стенок микроциркуляторного русла в норме составляет $37,5 \pm 0,56$ мкм, при пульпите это значение равно $81,6 \pm 0,16$ мкм, а при периодонтите – $25,4 \pm 0,37$ мкм ($p \leq 0,05$). Пульпит характеризуется увеличением числа макрофагов в поле зрения до 6–8 по сравнению с нормой (1–2) ($p \leq 0,05$), при периодонтите регистрируется уменьшение числа макрофагов до 1–2 в поле зрения. Количество НК-клеток в норме – $15 \pm 3,31$; при пульпите – $29 \pm 4,56$; при периодонтите – $46 \pm 3,9$ (увеличение $\times 400$ с $p \leq 0,05$). Число сосудов в норме в поле зрения на увеличении $\times 400$ не превышает 4–5 ($p \leq 0,05$), при пульпите количество сосудов не превышает 9–10 в поле зрения ($p \leq 0,05$), число сосудов в поле зрения уменьшается по сравнению с таковым при пульпите до 7–8 при увеличении $\times 400$ ($p \leq 0,05$). В очаге воспаления при наличии хронического процесса отмечается усиление клеточной иммунной реакции, тесная взаимосвязь между воспалением и механизмом иммуногистологической защиты. Воспалительный процесс провоцирует характерную реакцию ткани пульпы на повреждение, далее происходит привлечение специальных клеток при проникновении патогенных факторов в эндодонт, ликвидация патогенов и поврежденных клеток, локализация очага от неповрежденной ткани для минимизации распространения инфекции и

дальнейшее восстановление очага деструкции. Нарушение или блокировка любого из этих этапов неизбежно приведет к хронизации воспалительного процесса. Соответственно, логично говорить о том, что иммуногистологические механизмы играют ведущую роль в развитии воспаления. При этом иммуногистологическим критерием развития патологического процесса будет являться показатель четкой взаимосвязи между развитием воспаления в пульпе и изменением локализации НК-клеток, что подтверждает иммунный характер воспалительной реакции.

На основании полученных результатов можно утверждать, что на современном уровне развития морфологических исследований иммуногистологический раздел представляет собой исчерпывающий, логично выстроенный симбиоз морфологической диагностики и характеристики иммунозаинтересованных клеточных популяций и опосредованных ими патологических процессов. Использование результатов ИГХ-маркерной диагностики в стоматологии является перспективным в практической деятельности при лечении воспалительных процессов с первичным поражением пульпы. Для эффективной уточненной диагностики воспалительной деструкции эндопериодонтального комплекса на морфологическом уровне врач-стоматолог должен владеть представлениями об иммуногистологическом разделе этиопатогенеза и методах соответствующего обследования пациентов.

ВЫВОДЫ

1. При пульпите и периодонтите выявлено достоверное увеличение (в 2 раза, $p \leq 0,001$) количества CD-31+ клеток, что обуславливает выраженные сосудистые изменения – полнокровие, эктазию с количественным увеличением и уменьшением сосудов микроциркуляторного русла соответственно; достоверное повышение (в 2 раза, $p \leq 0,001$) содержания CD57+ клеток при пульпите, максимально выраженное увеличение (в 3 раза, $p \leq 0,001$) при периодонтите с изменением их нормального расположения и скоплением в зоне лимфоцитарных инфильтратов при периодонтите; достоверное увеличение содержания CD-68+ клеток при пульпите (в 5 раз, $p \leq 0,001$) с диффузным расположением среди фибробластов стромы, достоверное уменьшение CD-68+ клеток при периодонтите (в 5 раз, $p \leq 0,001$) с фиброзированием ткани пульпы; появление и значительное увеличение CD-138+ клеток при периодонтите (в 5 раз, $p \leq 0,001$), что обуславливает прогрессирование воспалительного процесса с акцентом на пролиферацию; достоверное повышение (в 3 раза, $p \leq 0,001$) содержания VEGF+ клеток при пульпите и снижение их количества (в 3 раза, $p \leq 0,001$) при периодонтите, что является ранним признаком фиброзирования и структурно-функциональной деградации сосудистого русла; значительное повышение (в 2 раза, $p \leq 0,001$) содержания коллагена IV типа при периодонтите, что является признаком усиления фиброзирования.

2. Установлена прямая сильная корреляционная связь ($r = +0,87$, $p \leq 0,05$) иммуногистологических и клинических маркеров при хроническом воспалении структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы: уровень экспрессии сочетается с характерными показателями индексов РМА и Мюллемана – Коуэлла клинически (1,1–1,3 и 25–28% соответственно).

3. При пульпите морфологически сосуды пульпы синусоидного типа, эктазированы, строма отечная ($p \leq 0,05$); дискретное расположение НК-клеток

среди клеток стромы без формирований периваскулярных скоплений ($p \leq 0,05$); увеличение числа макрофагов, характерное диффузное расположение макрофагов среди фибробластов стромы ($p \leq 0,05$); периваскулярное расположение плазматических клеток ($p \leq 0,05$); позитивная цитоплазматическая реакция клеток стромы к VEGF с их равномерным расположением в виде скоплений в количестве 5–10 ($p \leq 0,05$); размытие контура базальной мембраны сосудов и значительное утолщение их стенок, увеличение общего количества капилляров с существенным увеличением числа макрофагов ($p \leq 0,05$) при выраженной воспалительной инфильтрации. Для периодонтита характерно выраженное полнокровие и эктазия кровеносных сосудов, наличие CD-31-положительных клеток среди фибробластов стромы ($p \leq 0,05$); увеличение количества NK-клеток без периваскулярного расположения ($p \leq 0,05$); уменьшение числа макрофагов и общее снижение клеточных элементов пульпы и ее фиброзирование ($p \leq 0,05$); накопление плазматических клеток в строме ($p \leq 0,05$); снижение количества VEGF-позитивных клеток, уменьшение реакции клеток эндотелия сосудов ($p \leq 0,05$); увеличение фиброирования пульпы, снижение клеточного рисунка, уменьшение количества макрофагов, рост числа и выявление значительного утолщения стенок капилляров ($p \leq 0,05$). Выявлено общее уменьшение клеточной составляющей на фоне возникновения начальных очагов бесструктурного распада, что подтверждает наличие хронического воспалительного процесса.

4. Иммуногистологическими признаками развития хронического воспаления структур эндопериодонтального комплекса с первичным поражением пульпы являются показатели: плазматические клетки пульпы достигают максимального количества с появлением признаков деструкции эндопериодонта; эндотелиальные клетки микрососудов пульпы являются ранним предиктором микроциркуляторных нарушений с достижением максимального количества при пульпите и снижением (в 3 раза) при периодонтите; развитие воспалительного процесса в пульпе характеризуется значительным увеличением (в 2,5 раза) толщины стенок микроциркуляторного русла и деградации сосудистой организации (в 3 раза) при развитии признаков деструкции; увеличение числа

макрофагов наблюдается при поражении пульпы, снижение до минимума – при вовлечении периодонта; увеличение количества НК-клеток пульпы регистрируется с нарастанием воспалительного процесса, достижение максимума указывает на появление признаков деструкции; увеличение числа сосудов микроциркуляторного русла пульпы при нарастании воспалительного процесса указывает на компенсаторный механизм реакции сосудов на воспаление, последующее снижение – на возникновение деструктивных процессов и появление признаков фиброза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученная морфологическая иммуногистологическая оценка воспалительного процесса в пульпе будет полезна врачам-стоматологам в качестве теоретического пособия, что даст информацию об углубленном понимании характера, длительности и течения воспалительного процесса.

2. Необходимо осуществлять курацию пациентов с деструктивными изменениями в периапикальной области с обязательным соблюдением отдаленных сроков динамического наблюдения – 48 месяцев. Это срок, необходимый для составления исчерпывающего представления об успешности проведенного эндодонтического лечения с учётом последовательности развития доказанных иммунных клеточных реакций.

3. Опирайтесь при оценке развития и прогноза воспалительного процесса эндопериодонтального комплекса на выявленные иммуногистологические признаки.

4. Использовать результаты исследования для формирования представления об иммунологическом локальном ответе при воспалительном процессе эндопериодонтального комплекса пульпарного происхождения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты могут способствовать повышению уровня диагностики осложнений кариеса на ранних стадиях с формированием глубокого понимания развития патологических процессов на тонком гистологическом уровне во избежание превращения врачебных манипуляций исключительно в рутинную процедуру. Представляется целесообразным продолжить исследования в данном направлении по следующим параметрам: изучить процесс воспаления эндопериодонта посредством анализа работы иной группы иммуногистохимических маркеров; провести исследование уже использованных маркеров непосредственно в тканях периодонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, Т. В. Особенности формирования индивидуального плана восстановительного лечения и календаря диспансеризации пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Т. В. Аксенова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 19–25.
2. Алетдинова, С. М. Оптимизация диагностики и лечения хронического апикального периодонтита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Алетдинова Светлана Минифаритовна. – Уфа, 2013. – 22 с.
3. Анализ микробной флоры системы корневых каналов при остром апикальном периодонтите / А. В. Митронин, В. Н. Царев, Е. Я. Ясникова [и др.] // Стоматология. – 2007. – № 8. – С. 11–15.
4. Антанян, А. А. Эндодонтическое лечение в одно посещение: современные стандарты. Лечение апикальных периодонтитов в одно посещение (часть 2) / А. А. Антанян // Эндодонтия Today. – 2011. – № 3. – С. 31–36.
5. Антанян, А. А. Эндодонтическое лечение в одно посещение: современные стандарты. Лечение апикальных периодонтитов в одно посещение (часть 1) / А. А. Антанян // Эндодонтия Today. – 2011. – № 2. – С. 58–65.
6. Апикальный периодонтит : учебное пособие / Л. М. Лукиных, Л. И. Егорова, М. Л. Жданова, Н. В. Тиунова. – Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2016. – 174 с.
7. Аутоиммунные реакции ротовой полости у больных с периодонтитом / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, М. Я. Левин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 314–315.
8. Ахмедова, Э. А. К вопросу о мониторинге осложнений лечения кариеса, пульпита и периодонтита / Э. А. Ахмедова, К. М. Расулов // Новые

технологии и техника в медицине, биологии и экологии. – Махачкала, 2010. – Вып. 2. – С. 98.

9. Батюков, Н. М. Стандартизация всех этапов эндодонтического лечения – обязательное условие предсказуемо полноценной реабилитации пациента / Н. М. Батюков, Т. В. Филиппова, М. А. Чибисова // Институт стоматологии. – 2016. – № 2. – С. 29–33.
10. Барсук, А. В. Особенности экспрессии CD68 в тканевом воспалительном инфильтрате поджелудочной железы при остром панкреатите / А. В. Барсук, А. А. Славинский // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 2. – С. 106–106.
11. Биомаркеры хронического верхушечного периодонтита в оценке эффективности эндодонтического лечения / В. М. Радомская, Э. М. Гильмияров, А. В. Бабичев [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 2. – С. 108–110.
12. Бичун, А. Б. Неотложная помощь в стоматологии / А. Б. Бичун, А. В. Васильев, В. В. Михайлов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 320 с.
13. Бондаренко, М. Б. Современные молекулярно-клеточные и иммунологические механизмы в процессе деструкции различных тканей организма. Роль условно патогенных бактерий при рецидивирующем течении хронических воспалительных процессов различной локализации / М. Б. Бондаренко // Эндодонтия Today. – 2011. – № 4. – С. 29–32.
14. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе Statistica / В. П. Боровиков. – М. : Горячая линия-Телеком, 2013. – 288 с.
15. Боровский, Е. В. Как улучшить стоматологическое здоровье россиян? / Е. В. Боровский // Стоматолог. – 2006. – № 12. – С. 5–10.
16. Боровский, Е. В. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / Е. В. Боровский. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 840 с

17. Булавко, Р. А. Стратегия и тактика комплексного лечения периодонтита в нестандартной клинической ситуации / Р. А. Булавко // Эндодонтия today. – 2011. – № 3. – С. 23–30.
18. В-клеточные лимфоидные фолликулы слизистой оболочки десны при хроническом верхушечном периодонтите / И. В. Майбородин, Е. В. Козлова, И. А. Колмакова [и др.] // Стоматология. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 19–23.
19. Вахромеева, Е. Н. Клинико-лабораторная оценка и особенности течения верхушечного периодонтита у пациентов старших возрастных групп : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21: 03.00.04 / Вахромеева Елена Николаевна. – М., 2008. – 24 с.
20. Вейсгейм, Л. Д. Варианты лечения периодонтита в стадии обострения (К.04.7), исключая «период открытого зуба» / Л. Д. Вейсгейм, Т. Н. Гоменюк // Эндодонтия Today. – 2016. – № 1 (14). – С. 53–56.
21. Веткова, К. В. Фагоцитарная активность лейкоцитов при хронических формах апикального периодонтита / К. В. Веткова, М. А. Борисенко, А. В. Чекина // Омский научный вестник. – 2014. – № 1 (128). – С. 14–17.
22. Веткова, К. В. Опыт исследования фагоцитарной активности лейкоцитов у пациентов с периодонтальной патологией / К. В. Веткова, А. В. Чекина, М. А. Борисенко // Маэстро стоматологии. – 2012. – № 3 (47). – С. 83–87.
23. Вишнякова, Н. А. Повышение эффективности диагностики хронического периодонтита на ранних этапах течения заболевания / Н. А. Вишнякова, И. Л. Горбунова // Маэстро стоматологии. – 2010. – № 1. – С. 78–81.
24. Возрастно-половые особенности тканей в норме и при хроническом верхушечном периодонтите / И. В. Майбородин, В. В. Гаврилова, И. А. Колмакова [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 2 (88). – С. 29–33.
25. Возрастные изменения верхушки корня зуба у взрослого человека / И. А. Какурников, М. И. Музыкин, Г. А. Рыжак [и др.] // Эндодонтия Today. – 2017. – № 4. – С. 4–7.

26. Волкова, М. Н. Иммунофенотип лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови у пациентов с хроническим периодонтитом / М. Н. Волкова, В. В. Янченко // *Здравоохранение*. – 2011. – № 11. – С. 30–34.
27. Володина, Е. В. Антибактериальные аспекты эндодонтического лечения зубов / Е. В. Володина, А. Г. Бурда, М. М. Герасимова // *Cathedra – кафедра. Стоматологическое образование*. – 2014. – № 48. – С. 25–27.
28. Галиева, Д. Т. Эндодонто-пародонтальные поражения: актуальные вопросы / Д. Т. Галиева, В. Г. Атрушкевич, В. Н. Царев, А. В. Митронин // *Лечение и профилактика*. – 2015. – № 4 (16). – С. 85–91.
29. Гажва, С. И. Ошибки и осложнения при эндодонтическом лечении осложненного кариеса / С. И. Гажва, В. А. Кучер // *Нижегородский медицинский журнал*. – 2008. – № 2. – С. 31–32.
30. Гажва, С. И. Пути повышения качества стоматологической услуги при лечении периодонтитов / С. И. Гажва, Т. В. Мурзова // *Нижегородский медицинский журнал*. – 2008. – № 6. – С. 65–67.
31. Галанова, Т. А. Алгоритм лечения хронического апикального периодонтита / Т. А. Галанова, Л.М. Цепов, А.И. Николаев // *Эндодонтия Today*. – 2009. – № 3. – С. 74–78.
32. Галанова, Т. А. Отдаленные результаты лечения хронического апикального периодонтита / Т. А. Галанова, Т. Е. Щербакова // *Эндодонтия Today*. – 2010. – № 2. – С. 73–78.
33. Галеева, З. Р. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологии эндодонта и пародонта / З. Р. Галеева // *Эндодонтия Today*. – 2012. – № 2. – С. 3–7.
34. Герасимова, Л. П. Диагностика и комплексное лечение хронического апикального периодонтита в стадии обострения / Л. П. Герасимова, С. М. Алетдинова // *Эндодонтия Today*. – 2014. – № 1 (29). – С. 6–9.
35. Герасимова, Л. П. Комплексное лечение хронического апикального периодонтита в стадии обострения / Л. П. Герасимова, С. М. Алетдинова // *Эндодонтия Today*. – 2013. – № 2. – С. 17–20.

36. Герасимова, Л. П. Применение дентальной компьютерной томографии при повторном эндодонтическом лечении хронических деструктивных форм периодонтита / Л. П. Герасимова, А. П. Сорокин // Наука в центральной России. – 2013. – № 4s. – С. 173–177.
37. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
38. Гринин, В. М. Клинико-статистическое исследование частоты осложнений после ранее проведенного эндодонтического лечения на поликлиническом терапевтическом приеме / В. М. Гринин, К. В. Комашко // Инновации и перспективы в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : материалы XI ежегодного науч. форума «Стоматология 2009»; ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ». – М., 2009. – С. 132–134.
39. Грудянов, А. И. Частота встречаемости эндодонто-пародонтальных поражений и информированность врачей об особенностях их диагностики и лечения / А. И. Грудянов, М. К. Макеева // Стоматология. – 2014. – № 3 (93). – С. 11–14.
40. Дегтярева, Л. А. Анализ методов оценки состояния околоверхушечных тканей зуба при хроническом верхушечном периодонтите / Л. А. Дегтярева, Л. И. Авдоница // Украинский стоматологический альманах. – 2005. – № 3. – С. 22–26.
41. Денисова, Ю. Л. Современные концепции развития болезней периодонта / Ю. Л. Денисова // Стоматолог. – 2012. – № 2 (5). – С. 23–30.
42. Деркач, В. В. Значимость эндодонтической помощи в профилактике одонтогенных воспалительных осложнений / В. В. Деркач, Р. Т. Буляков, В. М. Гринин // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2011. – № 1. – С. 74–76.
43. Диагностика и планирование лечения эндо-пародонтальных поражений / А. В. Силин, Н. Е. Абрамова, Е. В. Леонова [и др.] // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 3(76). – С. 74–80.

44. Диагностические возможности определения состояния пульпы и периодонта / В. В. Миронова, Н. Н. Соломатина, В. В. Горячева, В. С. Залалдинова // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения : материалы 46-ой межрегион. науч.-практ. мед. конф. – Ульяновск, 2011. – С. 637–640.
45. Дифференциальная диагностика эндо-пародонтальных поражений, определяющая объем лечебных мероприятий / Е. В. Леонова, С. А. Туманова, И. А. Киброцашвили, А. С. Пастухова // Институт стоматологии. – 2015. – № 3(68). – С. 59–61.
46. Дмитриева, Л. А. Особенности современного алгоритма обследования и лечения пациентов с эндодонто-пародонтальными поражениями / Л. А. Дмитриева, В. В. Яшкова // Эндодонтия Today. – 2015. – № 4. – С. 34–37.
47. Дударев, А. Л. Направления оптимизации эндодонтического лечения осложненного кариеса зубов с использованием трехмерной денальной компьютерной томографии / А. Л. Дударев, Г. И. Прохвятилов, Т. А. Шмидт // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 3 (25). – С. 115.
48. Журочко, Е. И. Комплексный метод оценки состояния околоверхушечных тканей зуба при хроническом верхушечном периодонтите / Е. И. Журочко, Л. А. Дегтярёва // Эндодонтия Today. – 2008. – № 2. – С. 27–31.
49. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.
50. Зорян, А. В. К выбору противовоспалительной терапии в эндодонтии / А. В. Зорян, Е. В. Зорян, Ф. Ю. Даурова // Эндодонтия Today. – 2016. – № 1. – С. 42–46.
51. Иорданишвили, А. К. Оценка эффективности лечения пульпита / А. К. Иорданишвили // Стоматология славянских государств : сб. тр. по материалам VIII Междунар. науч.-практ. конф. / под. ред. А. В.

Цимбалистова, Б. В. Трифонова, А. А. Копытова. – Белгород : Изд-во БелГУ, 2015. – С. 107.

52. Иммунные нарушения на системном и локальном уровнях при хроническом периодонтите, взаимосвязь с оксидантными изменениями / Д. Д. Голдобин, А. Л. Локтионов, Н. А. Быстрова, А. В. Караулов // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. — С. 35–39.
53. К вопросу о совершенствовании диспансеризации стоматологических больных / Е. В. Вусатая, О. П. Красникова, Е. А. Алферова, О. И. Олейник // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 57–61.
54. Кабак, Ю. С. Гистоморфология хронического апикального периодонтита / Ю. С. Кабак, С. Л. Кабак, С. Л. Анищенко // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 13–19.
55. Каллагова, Д. Э. Клинико-лабораторные аспекты применения озонотерапии при эндодонтическом лечении зубов / Д. Э. Каллагова, Ф. С. Косаковский // DentalForum. – 2014. – № 4. – С. 49–50.
56. Каллагова, Д. Э. Особенности микрофлоры корневых каналов зубов у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом в случае применения озонотерапии / Д. Э. Каллагова, Ф. С. Косаковский // Dental Forum. – 2013. – № 5 (51). – С. 18.
57. Каминский, Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л. С. Каминский. – Л. : Медицина, 1964. – 251 с.
58. Кевлова, Е. В. Методика комплексной терапии сочетанной патологии эндодонта и пародонта / Е. В. Кевлова // Инновационная деятельность в Вооруженных Силах Российской Федерации. – СПб. : ВАС, 2017. – С. 188–189.
59. Иммуногистохимические методы / ed. George L. Kumar, Lars Rudbeck / пер. с англ. под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. – М., 2011. – 223 с.
60. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, В. И.

- Ашкинази, Ю. В. Высельцева [и др.] // *Стоматология*. – 2010. – № 2. – С. 29–31.
61. Клинико-рентгенологическая оценка качества эндодонтического лечения / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, О. О. Толстова [и др.] // *Стоматолог*. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 6–19.
62. Ковалева, И. П. Клинико-экономический анализ лечения хронического апикального периодонтита / И. П. Ковалева, Г. Г. Кетова // *Эндодонтия Today*. – 2011. – № 4. – С. 47–50.
63. Колб, Е. Л. Морфологические изменения периодонта при остром и хроническом апикальном периодонтите в эксперименте : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.01 / Колб Екатерина Леонидовна. – Минск, 2011. – 21 с.
64. Колесова, К. И. Биомаркеры хронического верхушечного периодонтита в оценке эффективности эндодонтического лечения / К. И. Колесова, А. А. Азизов, М. Д. Филиппова // *Медицинский альманах*. – 2012. – № 2. – С. 108–110.
65. Комплексный подход к лечению эндодонтических поражений / Н. Ж. Жолдасова, Г. К. Исаева, Г. Б. Изтлеуова, Е. М. Ткаченко // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. – 2015. – № 4 (48). – С. 29–33.
66. Консервативные методы лечения деструктивных форм периодонтита (обзор литературы) / М. А. Курманалина, Р. М. Ураз, А. А. Скагерс, Я. Лочс // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. – 2017. – № 2 (54). – С. 18–23.
67. Косенко, К. Н. Способ лечения хронического апикального периодонтита у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта / К. Н. Косенко, О. И. Купчак // *Стоматолог*. – 2014. – № 3 (14). – С. 34–37.
68. Косолапова, Е. Ю. Морфологические аспекты в вопросах лечения хронических форм апикального периодонтита / Е. Ю. Косолапова, Л. А. Мозговая // *Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты) : материалы междунар. дистанц. науч.-практ. конф.* – Пермь, 2010. – С. 125–128.

69. Косолапова, Е. Ю. Оптимизация методов лечения хронических форм апикального периодонтита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Косолапова Елена Юрьевна. – Пермь, 2010. – 22 с.
70. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э. М. Кузьмина. – М. : Информэлектро, 2009. – 236 с.
71. Куратов, И. А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения апикального периодонтита с применением авторской методики вакуумно-струйной ирригации корневых каналов / И. А. Куратов, М. О. Нагаева // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 31–37.
72. Латышева, С. В. Целевые направления профилактики болезней периодонта / С. В. Латышева, О. Н. Брундукова // Современная стоматология. – 2014. – № 1 (58). – С. 59–61.
73. Лаус, П. А. Научное обоснование дальнейшего совершенствования лечебно-профилактической стоматологической помощи населению / П. А. Лаус // Маэстро стоматологии. – 2011. – № 4. – С. 40–44.
74. Левин, М. Я. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническими периодонтитами и пародонтитами / М. Я. Левин, Т. Д. Федосенко, О. Н. Васильев // Пародонтология. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 37–40.
75. Леонова, Л. Е. Особенности общей и местной фагоцитарной реакции нейтрофилов у больных с хроническим верхушечным периодонтитом / Л. Е. Леонова, В. Ф. Коломийцев, А. Ю. Черепанов // Материалы XXIII и XXIV Всерос. науч. конф. – М.: ООО «Денталь», 2010. – С. 44–47.
76. Леонова, Е. В. Дифференциальная диагностика эндо-пародонтальных поражений, определяющая объем лечебных мероприятий / Е. В. Леонова, С. А. Туманова, И. А. Киброцашвили, А. С. Пастухова // Институт стоматологии. – 2015. – № 3 (68). – С. 59–61.
77. Лукиных, Л. М. Апикальный периодонтит / Л. М. Лукиных, Л. И. Егорова. – Нижний Новгород, 2010. – 119 с.

78. Лукиных, Л. М. Оценка состояния местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом / Л. М. Лукиных, А. С. Кокунова, Н. В. Тиунова // Эндодонтия Today. – 2012. – № 4. – С. 60–64.
79. Лукиных, Л. М. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, ассоциированных с биопленками корневых каналов / Л. М. Лукиных, А. С. Кокунова, Н. В. Тиунова // Эндодонтия Today. – 2013. – № 1. – С. 67–70.
80. Луцкая, И. К. Диагностика и лечение пульпита и периодонтита / И. К. Луцкая. – М. : Медицина, 2017. – 241 с.
81. Люговская, А. В. Значение периодонтопатогенной микрофлоры в этиологии и патогенезе болезней периодонта / А. В. Люговская // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 4. – С. 62–67.
82. Люговская, А. В. Клинико-лабораторные параметры хронического и агрессивного течения болезней периодонта / А. В. Люговская, Н. А. Юдина // Здоровоохранение. – 2010. – № 9. – С. 54–59.
83. Люговская, А. В. Иммунологические механизмы патогенеза воспалительных заболеваний периодонта // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 4 (22). – С. 62–67.
84. Максимова, О. П. Две стороны эндодонтии / О. П. Максимова // Клиническая стоматология. – 2012. – № 1. – С. 32–34.
85. Манак, Т. Н. Особенности морфологии корневой системы зубов и современные подходы к эндодонтическому лечению / Т. Н. Манак // Стоматолог. – 2012. – № 2 (5). – С. 61–64.
86. Мануйлова, Э. В. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита по результатам иммунологических исследований / Э. В. Мануйлова, В. Ф. Михальченко, А. Т. Яковлев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 67.
87. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Федорова, О. А. Харлова, Н. В. Данилова [и др.] // Архив патологии. – 2016. – № 2. – С. 55–62.

88. Мартынова, Е. А. Полость рта как локальная экологическая система / Е. А. Мартынова, И. М. Макеева, Е. В. Рожнова // *Стоматология*. – 2008. – № 3. – С. 68–75.
89. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – М. : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.
90. Метод микробиологической диагностики болезней пародонта: инструкция по применению / Н. А. Юдина, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко [и др.]. – Минск, 2010. – 9 с.
91. Микробиология и иммунология для стоматологов: пер. с англ. / под ред. В. К. Леонтьева [и др.]. – М. : Практическая медицина, 2010. – 504 с.
92. Микробный пейзаж содержимого пародонтальных карманов и корневых каналов у пациентов с эндодонто-пародонтальными поражениями IV класса / В. Н. Царев, В. Г. Атрушкевич, Д. Т. Галиева, К. Д. Школьная // *Пародонтология*. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 13–17.
93. Микрофлора корневых каналов зубов в динамике лечения хронических форм апикального периодонтита / Л. А. Мозговая, И. И. Задорина, Л. П. Быкова, А. П. Годовалов // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 447–449.
94. Миронова, В. В. Современные методы диагностики и лечения хронического верхушечного периодонтита / В. В. Миронова, Г. Г. Физюкова, Н. Н. Соломатина // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2011. – № 3. – С. 96–101.
95. Мисник, А. В. Состояние местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническим деструктивным периодонтитом до и после эндодонтического лечения / А. В. Мисник // *Институт стоматологии*. – 2008. – № 4. – С. 46–47.
96. Митронин, А. В. Изучение влияния хронического апикального периодонтита на состояние организма пациента / А. В. Митронин, И. Д. Понякина // *Стоматология*. – 2007. – № 6. – С. 26–29.

97. Митронин, А. В. Молекулярно-генетическая диагностика в оценке эффективности лечения хронического периодонтита / А. В. Митронин, В. Н. Царев // *Эндодонтия Today*. – 2004. – № 3–4. – С. 32–38.
98. Митронин, А. В. Некоторые аспекты обследования и лечения апикального периодонтита в геронтологической практике / А. В. Митронин, Т. П. Вавилова, Е. Н. Вахромеева // *Российская стоматология*. – 2009. – № 2. – С. 30–34.
99. Митрофанов, В. И. Клинический случай лечения сочетанного эндодонтопародонтального поражения / В. И. Митрофанов // *Эндодонтия Today*. – 2013. – № 1. – С. 36–39.
100. Мозговая, Л. А. Оптимизация методов лечения хронических форм апикального периодонтита / Л. А. Мозговая, Е. Ю. Косолапова, И. И. Задорина // *Стоматология*. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 14–18.
101. Мороз, П. В. Эндо-пародонтальный синдром: анатомические предпосылки развития, этиология, классификация и тактика лечения / П. В. Мороз // *Институт стоматологии*. – 2014. – № 2(63). – С. 91–94.
102. Морфологические аспекты в вопросах лечения хронических форм апикального периодонтита / Л. А. Мозговая, Е. Ю. Косолапова, А. Г. Рогожников, И. И. Задорина // *Уральский медицинский журнал*. – 2012. – № 8 (100). – С. 61–62.
103. Мурзова, Т. В. Анализ неблагоприятных исходов эндодонтического лечения (по результатам рентгенологического исследования) / Т. В. Мурзова // *Уральский медицинский журнал*. – 2011. – № 1. – С. 16–17.
104. Наружная резорбция корня зуба при экспериментальном апикальном периодонтите / А. П. Педорец, А. П. Белоус, А. Г. Пиляев, Н. А. Исакова // *Институт стоматологии*. – 2013. – № 1 (58). – С. 90–91.
105. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015 г.) / В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова, А. В. Кохно [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2016. – Т. 61, № 4S. – С. 1–32.

106. Некоторые эпидемиологические аспекты осложнений кариеса зубов / В. Л. Кукушкин, М. В. Смирницкая, Е. А. Кукушкина, В. Ю. Никулина // Эндодонтия Today. – 2014. – № 1 (29). – С. 3–5.
107. Состояние популяции мононуклеарных фагоцитов (CD68) в псориатической папуле под влиянием Тимодепрессина / А. И. Новикова, В. А. Охлопков, Р. В. Городилов и др. // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 30–33.
108. Обоснование применения кальций содержащих препаратов при лечении хронического верхушечного периодонтита по результатам иммунологических исследований / Д. В. Михальченко, В. Ф. Михальченко, Э. В. Мануйлова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 10–19.
109. Оноприенко, Г. А. Микроциркуляция и регенерация костной ткани. Теоретические и клинические аспекты / Г. А. Оноприенко, В. П. Волошин. – СПб.: БИНОМ, 2017. – 184 с.
110. Оптимизация терапии деструктивных форм хронического апикального периодонтита / О. А. Павлович, Л. А. Скорикова, Н. П. Баженова, Н. В. Лапина // Russian journal of dentistry. – 2017. – № 21(2). – Р. 85–89.
111. Опыт и перспективы дальнейшего применения международной классификации болезней в стоматологической практике / И. М. Макеева, А. И. Грудянов, М. К. Макеева [и др.] // Стоматология для всех. – 2016. – № 4. – С. 6–13.
112. Опыт применения ускоренного метода лечения апикального периодонтита перед протезированием несъемными протезами / М. В. Липунова, Г. Л. Саввиди, К. Г. Саввиди [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 23–26.
113. Особенности микрофлоры корневых каналов при разных формах периодонтита / С. Д. Арутюнов, А. С. Носик, Э. Г. Маргарян [и др.] //

Образование, наука и практика в стоматологии: сб. тр. IV Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2007. – С. 192.

114. Особенности общей и местной фагоцитарной реакции нейтрофилов у больных с хроническим апикальным периодонтитом / Л. Е. Леонова, В. Ф. Коломойцев, А. Ю. Черепанов, Г. А. Павлова // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 6. – С. 69–72.
115. Особенности соотношения локального содержания продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при апикальном периодонтите / Л. С. Латюшина, У. Г. Осьмуха, В. Э. Цейликман [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2011. – № 39 (256). – С. 61–65.
116. Отдаленные результаты эндодонтического лечения при эндодонтопародонтальных поражениях / А. В. Митронин, В. М. Попова, О. П. Дашкова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2017. – № 2. – С. 37–40.
117. Оформление медицинской карты стоматологического больного при болезнях периапикальных тканей с учетом требований клинических рекомендаций (протоколов лечения) / В. Д. Вагнер, И. М. Рабинович, Л. Е. Смирнова, О. А. Поповкина // Клиническая стоматология. – 2013. – № 4. – С. 64–71.
118. Оценка стандарта оказания эндодонтической помощи при заболеваниях периодонта зуба / А. К. Иорданишвили, И. Б. Салманов, Г. Н. Клыпина, А. А. Сериков // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 24–27.
119. Оценка степени тяжести осложненных форм острой одонтогенной инфекции / Х. К. Каршиев, Т. Г. Робустова, М. И. Музыкин, А. К. Иорданишвили [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – № 4. – С. 67–71.

120. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения и пути их устранения (обзор литературы) / С. И. Гажва, В. А. Кучер, А. С. Лесков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 10 (88). – С. 90–96.
121. Палий, Л. И. Эффективность применения апекслокатора при эндодонтическом лечении / Л. И. Палий, П. Н. Назарова, М. М. Рухлевич // Реабилитация в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Паринские чтения 2012». – Минск, 2012. – С. 448–449.
122. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М. : Медицина, 1995. – 224 с.
123. Парфенов, С. А. Терапия хронических форм верхушечного периодонтита в пожилом возрасте / С. А. Парфенов // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 3. – С. 553–557.
124. Петри, А. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. – М. : Гэотар-Мед, 2003. – 144 с.
125. Петров, С. В. Гистогенез и диагностика эпителиальных опухолей шейки матки и кожи (иммуногистохимическое и ультраструктурное исследование) : дис. ... д-ра мед. наук / Петров Семён Венедиктович. – Казань, 1994. – 181 с.
126. Порфириадис, М. П. Роль вторичной иммунной недостаточности в возникновении гипергического воспаления в челюстно-лицевой области / М. П. Порфириадис, Т. И. Сашкина, В. В. Шулаков [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 35–37.
127. Прилукова, Н. А. Влияние общих и местных факторов на репаративные процессы периапикальных тканей после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита / Н. А. Прилукова, Т. Л. Рединова // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 11–15.
128. Прилукова, Н. А. Распространенность периодонтита и возможные причины его возникновения по данным медицинских стоматологических

- карт / Н. А. Прилукова, Э. О. Рединова // Актуальные вопросы стоматологии : сб. науч. тр. – Казань: КГМУ, 2012. – С. 226–229.
129. Прилукова, Н. А. Влияние общих и местных факторов на репаративные процессы периапикальных тканей после эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита / Н. А. Прилукова, Т. Д. Рединова // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 11–15.
130. Применение компьютерной томографии при планировании повторного эндодонтического лечения / С. К. Терновой, И. М. Макеева, С. Ф. Бякова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2010. – № 4. – С. 54–58.
131. Прохвятилов, Г. И. Сравнительная диагностическая информативность цифровой объемной томографии и ортопантомографии в оценке особенностей анатомического строения корневых каналов зубов / Г. И. Прохвятилов, Т. А. Шмидт // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 3 (25). – С. 115–116.
132. Профессиональные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи при стоматологической реабилитации взрослых пациентов / А. К. Иорданишвили, И. А. Толмачёв, М. И. Музыкин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 50–55.
133. Рабинович, И. М. Совершенствование эндодонтического лечения заболеваний пульпы и периодонта / И. М. Рабинович, И. Т. Цаболова // Клиническая стоматология. – 2011. – № 2. – С. 72–74.
134. Рабинович, И. М. Опыт применения высоких технологий в эндодонтии / И. М. Рабинович, И. В. Корнетова // Эндодонтия Today. – 2013. – № 2. – С. 12–16.
135. Радчик, А. В. Видовой состав патогенной микрофлоры системы корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите / А. В. Радчик // 30 юбилейная итоговая конф. молодых ученых МГМСУ : сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 267.

136. Регенерация тканей периодонта после лечения хронического периодонта с учетом пола и возраста / И. В. Майбородин, И. А. Притчина, В. В. Гаврилова [и др.] // *Стоматология*. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 31–38.
137. Рикуччи, Д. Эндодонтология: клинико-биологические аспекты. Часть 2 / Д. Рикуччи, Ж. Сикейра. – М. : Азбука, 2015. – 428 с.
138. Робустова, Т. Г. Хронический апикальный периодонтит, причинно-следственная связь очагов инфекции с сопутствующими заболеваниями / Т. Г. Робустова, А. В. Митронин // *Российский стоматологический журнал*. – 2007. – № 1. – С. 38–41.
139. Рогацкин, Д. В. Особенности применения конусно-лучевой компьютерной томографии в стоматологии / Д. В. Рогацкин // *Медицинский алфавит. Стоматология*. – 2010. – № 3. – С. 12–14.
140. Роль компьютерной томографии в диагностике и лечении эндодонтопародонтальных поражений / Л. А. Дмитриева, А. А. Тойбахтина, В. Н. Мазурова, В. В. Яшкова // *Эндодонтия Today*. – 2015. – № 1. – С. 58–61.
141. Руководство к практическим занятиям по курсу орофациальной патологии / Л. С. Куликов, Л. Е. Кременецкая, Г. Г. Фрейнд, А. Н. Крючков. – М. : Русский врач, 2003. – 166 с.
142. Ронь, Г. И. Частота и структура верхушечного периодонтита / Г. И. Ронь, Д. В. Черкасова, М. В. Богдашкина / *Медицинская наука и образование Урала*. – 2009. – № 4. – С. 121–122.
143. Саблина, Г. И. Систематика хронических периодонтитов и их место в МКБ / Г. И. Саблина, П. А. Ковтонюк, Н. Н. Соболева // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 300–302.
144. Сайнога, Т. В. Иммуногистохимические маркеры CD56 и CD57 в диагностике нейроэндокринных опухолей лёгких / Т. В. Сайнога, А. А. Славинский // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2011. – № 10. – С. 68–69.

145. Самсонова, И. В. Экспрессия коллагенов IV и VI типов при хроническом панкреатите / И. В. Самсонова, В. А. Клопова, И. С. Шевченко // *Общая и частная хирургия.* – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 500–505.
146. Севбитов, А. В. Пропедевтика стоматологических заболеваний: учебник / А. В. Севбитов. – М. : МИА, 2018. – 416 с.
147. Сидаш, Ю. В. Иммуногистохимическая оценка местного иммунитета при лечении хронического гранулирующего периодонтита / Ю. В. Сидаш // *Морфология.* – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 47–53.
148. Совершенствование рентгенологического исследования корневых каналов зубов (лабораторно-клиническое исследование) / А. П. Аржанцев, З. Р. Ахмедова, Ю. А. Винниченко [и др.] // *Медицинский алфавит. Стоматология 2.* – 2010. – № 4. – С. 3–7.
149. Соловьева, О. А. Малоинвазивный эндодонтический доступ / О. А. Соловьева, Ю. А. Винниченко, А. В. Винниченко // *Стоматология.* – 2015. – Т. 94, № 3. – С. 56–60.
150. Сорокин, А. П. Оптическая денситометрия периапикальной области по данным радиовизиографии и дентальной компьютерной томографии / А. П. Сорокин, Л. П. Герасимова // *Практическая медицина.* – 2013. – № 5. – С. 150–154.
151. Состояние иммунологической реактивности и вегетативной регуляции у больных с хроническим верхушечным периодонтитом / Н. Н. Триголос, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова и др. // *Эндодонтия Today.* – 2015. – № 13(3). – С. 25–27.
152. Таиров, В. В. Эффективность комбинированной терапии деструктивных форм периодонтита / В. В. Таиров, С. В. Мелехов // *Эндодонтия Today.* – 2011. – № 2. – С. 33–39.
153. Тё, Е. А. Эффективное решение проблемы боли после эндодонтического лечения / Е. А. Тё, Е. А. Киселёва // *Эндодонтия Today.* – 2013. – № 2. – С. 21–23.

154. Тобоев, Г. В. Оценка иммунологического статуса больных с пролонгированным течением одонтогенной инфекции и его значение в прогнозе заболевания / Г. В. Тобоев, Н. Г. Коротких // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 32–33.
155. Трофимова, Т. Н. Лучевая диагностика в стоматологии / Т. Н. Трофимова. – М. : МИА, 2010. – 192 с.
156. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система / Е. П. Киселева, А. В. Крылов, Э. А. Старикова, С. А. Кузнецова // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 4. – С. 1–12.
157. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции / Е. С. Герштейн, А. В. Колпаков, С. Д. Бежанова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 9(62). – С. 536–541.
158. Флетчер, Р. Э. Клиническая эпидемиология / Р. Э. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
159. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 528 с.
160. Халафян, А. А. Промышленная статистика. Контроль качества, анализ процессов, планирование экспериментов в пакете STATISTICA. Учебник / А. А. Халафян. – Либроком, 2017. – 384 с.
161. Хохрина, Т. Г. Клинико-морфологическая характеристика изменений в периодонте при хроническом воспалении / Т. Г. Хохрина, А. А. Шрайбер // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 22, № 1. – С. 56–57.
162. Царев, В. Н. Технологии генодиагностики в отечественной стоматологии / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева // Стоматология – 2007. – № 5. – С. 82–87.
163. Чибисова, М. А. Возможности дентальной объемной томографии в диагностике ошибок и осложнений эндодонтического лечения / М. А. Чибисова, Н. М. Батюков // Эндодонтия. – 2010. – № 1-2. – С. 73–84.

164. Шайымбетова, А. Р. Применение нанораствора золота при лечении хронического деструктивного апикального периодонтита / А. Р. Шайымбетова, И. М. Юлдашев, С. К. Сулайманкулова // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2017. – № 6. – С. 153–156.
165. Шашмурина, В. Р. Возможности применения протокола "Quided biofilm therapy" для профилактики мукозита и периимплантита / Opportunities of the application "guided biofilm therapy" protocol for mucositis and periimplantitis prevention / В. Р. Шашмурина, Л. И. Девликанова // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 262–266.
166. Экспрессия маркера плазматических клеток CD138 и рецептора факторов роста эндотелия сосудов VEGFR3 у больных множественной миеломой: корреляция с прогнозом / И. В. Буравцова, М. Н. Костюкова, Н. Н. Калитин [и др.] // Иммунология гемопозеза. – 2015. – № 13(1). – С. 120.
167. Этиологические аспекты заболеваний пульпы и апикального периодонта (обзор литературы) / Н. А. Юдина, Т. Н. Манак, С. А. Костюк [и др.] // Стоматологический журнал. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 302–305.
168. Юдина, Н. А. Диагностика болезней периодонта / Н. А. Юдина / Современная стоматология. – 2011. – № 1. – С. 26–32.
169. A case of apical fenestration misdiagnosed as persistent apical periodontitis / M. Furusawa, H. Hayakawa, A. Ida, T. Ichinohe // Bull. Tokyo Dent. Coll. – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 23–26.
170. A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years / D. Ricucci, J. Russo, M. Rutberg [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Patholog. Oral Radiol. Endod. – 2011. – Vol. 112, № 6. – P. 825–842.
171. Absent in melanoma 2 (AIM2) in rat dental pulp mediates the inflammatory response during pulpitis / Y. Wang, S. Zhai, H. Wang [et al.] // J. Endod. – 2013. – Vol. 39, № 11. – P. 1390–1394.

172. Aguiar, T. R. Histopathologic changes in dental pulp of teeth with chronic periodontitis / T. R. Aguiar, G. C. Tristao, D. Mandarino [et. al.] // *Compend Contin Educ Dent.* – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 344–351.
173. Akinyamoju, A. O. Periapical lesions of the jaws: a review of 104 cases in ibadan / A. O. Akinyamoju, S. O. Gbadebo, B. F. Adeyemi // *Ann Ib Postgrad Med.* – 2014. – Vol. 12(2). – P. 115–119.
174. Aksel, H. A case series associated with different kinds of endo-periolesions / H. Aksel, A. Serper // *J Clin Exp Dent.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 91–95.
175. Al-Fouzan, K. S. A new classification of endodontic-periodontal lessions / K. S. Al-Fouzan // *International Journal of Dentistry Volume.* – 2014, Article ID 919173, 5 pages. Published 14 Apr 2014. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/919173> (дата обращения: 23.11.2020).
176. An endodontic-periodontal lesion with primary periodontal disease: a case report on its bacterial profile / R. Fujii, T. Muramatsu, Y. Yamaguchi [et al.] // *Bull Tokyo Dent Coll.* – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 33–37.
177. Antigenic activity of bacterial endodontic contents from primary root canal infection with periapical lesions against macrophage in the release of interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha / F. C. Martinho, W. M. Chiesa, F. R. Leite [et al.] // *J. Endod.* – 2010. – Vol. 36, № 9. – P. 1467–1474.
178. Antigenicity of primary endodontic infection against macrophages by the levels of PGE (2) production / F. C. Martinho, W. M. Chiesa, F. R. Leite [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 602–607.
179. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of teeth with apical periodontitis: a histopathological evaluation / L. A. Silva, A. B. Novaes Jr., R. R. de Oliveira [et al.] // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 360–366.
180. Apical periodontitis in association with the quality of root fillings and coronal restorations: a 14-year investigation in young Greek adults / D. Tolias, K. Koletsi, E. Mamai-Homata [et al.] // *Oral Health Prevent. Dent.* – 2012. – Vol. 10, № 3. – P. 297.

181. Apical periodontitis: preliminary assessment of microbiota by 16S rRNA high throughput amplicon target sequencing / F. Mussano, I. Ferrocino, N. Gavrilova [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 55.
182. Apical root canal microbiota as determined by reverse-capture checkerboard analysis of cryogenically ground root samples from teeth with apical periodontitis / I. N. Rôças, F. R. F. Alves, A. L. Santos [et al.] // *J Endod*. – 2010. – Vol. 36(10). – P. 1617–1621.
183. Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria / S. Araki, M. Haneda, D. Koya [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 1805–1810.
184. Assessment of C-reactive proteins, cytokines, and plasma protein levels in hypertensive patients with apical periodontitis / N. Rashmi, V. Galhotra, P. Goel [et al.] // *J. Contemp. Dent Pract*. – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 516–521.
185. Association between apical periodontitis and Interleukin gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis / A. G. Salles, E. C. Kuchler, L. Antunes, L. A. A. Antunes // *J. Endod*. – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 355–362.
186. Association between apical periodontitis and TNF- α -308 G>A gene polymorphism: a systematic review and meta-analysis / A. G. Salles, L. A. A. Antunes, P. A. Carvalho [et al.] // *Braz. Dent J*. – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 535–542.
187. Association between bacteria occurring in the apical canal system and expression of bone-resorbing mediators and matrix metalloproteinases in apical periodontitis / A. Jr. Takahama, I. N. Rôças, I. S. P. Faustino [et al.] // *Int. Endod J*. – 2018. – Vol. 51, № 7. – P. 738–746.
188. Association between systemic diseases and apical periodontitis / N. Khalighinejad, M. R. Aminoshariae, A. Aminoshariae [et al.] // *Br. Dent J*. – 2016. – Vol. 42, № 10. – P. 1427–1434. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.07.007>

189. Association of human herpesvirus 6 subtypes with symptomatic apical periodontitis / K. Hernadi, E. Csoma, B. Adam [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodont.* – 2011. – Vol. 112, № 3. – P. 401–406.
190. Associations between maxillary sinus mucosal thickening and apical periodontitis using cone-beam computed tomography scanning: a retrospective study / Y. Lu, Z. Liu, L. Zhang [et al.] // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – P. 1069–1074.
191. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions / M. Donati, B. Liljenberg, N. U. Zitzmann, T. Berglundh // *J. Periodontal Res.* – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 683–688.
192. Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment / L. Chavez de Paz, G. Dahlén, A. Molander [et al.] // *Int. End. J.* – 2003. – Vol. 36. – P. 500–508.
193. Bacterial flora and extraradicular biofilm associated with the apical segment of teeth with post-treatment apical periodontitis / J. Wang, Y. Jiang, W. Chen [et al.] // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 7. – P. 954–959.
194. Baumotte, K. Microbiologic endodontic status of young traumatized tooth / K. Baumotte, A. C. Bombana, S. Cai // *Dent. Traumatol.* – 2011. – Vol. 27, № 6. – P. 438–441.
195. B-cellular lymphoid follicles of gingival mucous membrane in cases of chronic apical periodontitis / I. V. Maiborodin, A. B. Voitovich, E. V. Kozlova [et al.] // *Stomatologiya.* – 2009. – Vol. 88, № 6. – P. 19–23.
196. Bletsa, A. Vascular endothelial growth factors and receptors are up-regulated during development of apical periodontitis / A. Bletsa, A. Virtej, E. Berggreen // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 5. – P. 628–635.
197. Bone resorptive activity in symptomatic and asymptomatic apical lesions of endodontic origin / M. Salinas-Muñoz [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2017. – Vol. 21, № 8. – P. 2613–2618.

198. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature / E. Cotti, C. Dessi, A. Piras, G. Mercurio // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 148, № 1. – P. 4–10.
199. Celeste, R. K. Association between apical periodontitis and smoking / R. K. Celeste, M. S. Gomes // *J. Endod.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 157.
200. Cells isolated from inflamed periapical tissue express mesenchymal stem cell markers and are highly osteogenic / J. Liao, M. Al Shahrani, M. Al-Habib [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 9. – P. 1217–1224.
201. Chala, S. Prevalence of apical periodontitis and factors associated with the periradicular status / S. Chala, R. Abouqal, F. Abdallaoui // *Acta Odontol. Scand.* – 2011. – Vol. 69, № 6. – P. 355–359.
202. Characterization of periodontal structures of enamelin-null mice / H. L. Chan, W. V. Giannobile, R. M. Eber, J. P. Simmer // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, № 1. – P. 195–203.
203. Characterization of bacterial flora in persistent apical periodontitis lesions / R. Fujii, Y. Saito, Y. Tokura [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 502–505.
204. Characterization of potential CD138 negative myeloma "stem cells" / J. H. Christensen, P. V. Jensen, I. B. Kristensen [et al.] // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97(6). – P. 18–20.
205. Clinical, imagistic and histopathological study of chronic apical periodontitis / I. C. Croitoru, Ș. CrăiȚoiu, C. M. Petcu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2016. – Vol. 57, № 2. – P. 719–728.
206. Clinical comparative study on the efficacy of periodontal endodontic therapy and periodontal treatment alone for advanced periodontitis / T. Baochun, X. Jianping, Y. Fuhua, H. Hong // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 34, № 6. – P. 600–605.
207. Clustering of oral symptoms versus radiation-induced apical periodontitis / A. C. Ribeiro, M. A. Lopes, T. B. Brandao, A. R. Santos-Silva // *Clin. Oral Investig.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 337.

208. Comparison of endodontic bacterial community structures in root-canal-treated teeth with or without apical periodontitis / G. O. Zoletti, F. L. Carmo, E. M. Pereira [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59(11). – P. 1360–1364.
209. Correlation between crestal alveolar bone loss with intracanal bacteria and apical lesion area in necrotic teeth / F. W. M. G. Muniz, F. Montagner, R. C. Jacinto [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2018. – Vol. 95. – P. 1–6.
210. Dentists' perspectives on the choice of treatment of teeth with apical periodontitis / A. I. Kui, A. J. Labuneț, C. Popescu [et al.] // *Clujul Med.* – 2018. – Vol. 91, № 1. – P. 98–103.
211. Differential diagnosis of apical periodontitis and nasopalatine duct cyst / L. A. Faitaroni, M. R. Bueno, A. A. Carvalhosa [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 403–410.
212. Digital subtraction radiography evaluation of the bone repair process of chronic apical periodontitis after root canal treatment / J. Benfica e Silva, C. R. Leles, A. H. Alencar [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2010. – Vol. 43, № 8. – P. 673–680.
213. Effect of radiation dose on the prevalence of apical periodontitis-a dosimetric analysis / G. M. Hommez, G. O. De Meerleer, W. J. De Neve, R. J. De Moor // *Clin. Oral Investig.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 1543–1547.
214. Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions / M. Del Fabbro, S. Corbella, P. Sequeira-Byron [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. – Vol. 19, № 10(10): CD005511. doi: 10.1002/14651858.CD005511.pub3.
215. Enumeration of viable *Enterococcus faecalis*, a predominant apical periodontitis pathogen, using propidiummonoazide and quantitative real-time polymerase chain reaction / Y. Takahashi, A. Yoshida, M. Nagayoshi [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 2011. – Vol. 55, № 12. – P. 889–892.
216. Eriksen, H. The oral ecosystem: implications for education / H. Eriksen // *Dent educ.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 192–196.

217. Evaluating the periapical status of teeth with irreversible pulpitis by using conebeam computed tomography scanning and periapical 122 radiographs / F. Abella, S. Patel, F. Duran-Sindreu [et al.] // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 12. – P. 1588–1591.
218. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth / R. J. Holland, J.E.G. Filho, L.T.A. Cintra [et al.] // *Appl. Oral Sci.* – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 465–476.
219. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain / J. Lopez-Lopez, E. Jane-Salas, A. Estrugo-Devesa [et al.] // *Int. Dent. J.* – 2012. – Vol. 62, № 1. – P. 40–46.
220. Gautam, S. Pulpal changes associated with advanced periodontal disease: A histopathological study / S. Gautam, S. R. Galgali, H. S. Sheethal, N. S. Priya // *J Oral MaxillofacPathol.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 58–63.
221. Genetic predisposition to persistent apical periodontitis / J. M. Morsani, A. Aminoshariae, Y. W. Han [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 455–459.
222. Golshayan, A. R. Predicting outcome to VEGF-targeted therapy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: data from recent studies. / A. R. Golshayan, A. J. Brick, T. K. Choueiri // *Future Oncol.* – 2008. – Vol. 4(1). – P. 85–92. doi: 10.2217/14796694.4.1.85.
223. Grudianov, A. I. Modern concepts of etiology, pathogenesis and treatment approaches to endo-periolesions / A. I. Grudianov, M. K. Makeeva, N. V. Piatgorskaya // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* – 2013; (8):34–6.
224. Hargreaves, K. M. Cohen's Pathways of the Pulp Expert Consult Hardcover / K. M. Hargreaves, L. H. Berman // 11th edition. – 2015. – P. 835.
225. Herpesvirus carriage in saliva and posttreatment apical periodontitis: searching for association / B. P. Guilherme, D. C. Ferreira, I. N. Rocas [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodont.* – 2011. – Vol. 112, № 5. – P. 678–683.

226. Histological evaluation of the effectiveness of increased apical enlargement for cleaning the apical third of curved canals / V. J. Fornari, Y. T. C. Silva-Sousa, J. R. Vanni [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2010. – Vol. 43, № 11. – P. 988–994.
227. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma / G. Martin, D. Ricucci, J. L. Gibbs, L. M. Lin // *J. Endod.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 138–144.
228. Expression of killer cell lectin-like receptor G1 on antigen-specific human CD8+ T lymphocytes during active, latent, and resolved infection and its relation with CD57 (англ.) / C. C. Ibegbu, Y. X. Xu, W. Harris [et al.] // *J Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 10. – P. 6088–6094. doi:10.4049/jimmunol.174.10.6088. – PMID 15879103.
229. Identification of dominant pathogens in periapical lesions associated with persistent apical periodontitis / S. Zhang, Q. Q. Wang, C. F. Zhang, I. Soo // *Chine J. Dent. Res.* – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 115–121.
230. Kornman, K. S. Commentary: knowledge that shaped the field of periodontology: the American Academy of Periodontology Centennial Commentaries / K. S. Kornman, P. B. Robertson, R. C. Williams // *J Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, № 1. – P. 1–2.
231. Kostjukova, M. N. CD138+ and CD138- multiple myeloma cells demonstrate different membrane expression of interleukin-6 receptor (CD126) and vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3) / M. N. Kostjukova, A. F. Karamysheva // *Haematopoiesis Immunology.* – 2014. – Vol. 12(1–2). – P. 96.
232. Kovac, J. Histopathology and etiopathogenesis of chronic apical periodontitis-periapical granuloma / J. Kovac, D. Kovac // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2011. – Bd. 60, № 2. – S. 77–86.
233. Kuka, G. Classification and current treatment options of endo-perio lesions / G. Kuka, G. Barut, H. Gürsoy // *Yeditepe J. Dent.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 45–48.

234. Large bacterial floc causing an independent extraradicular infection and post-treatment apical periodontitis: a case report / D. Ricucci, W. S. P. Lopes, S. Loghin [et al.] // *Jr. J. Endod.* – 2018. – Vol. 44, № 8. – P. 1308–1316.
235. Luki, A. Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions / A. Luki, V. Danilovi, R. Petrovi // *Vojnosanit. Pregl.* – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 435.
236. Lymphangioma mimicking apical periodontitis / C. D. Rodrigues, M. J. Villar Neto, A. P. Sobral [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 91–96.
237. Mali, A. An overview of regenerative materials in the treatment of endo-perio lesions: a review / A. Mali, D. Navnee, R. Mali, V. Patil // *II OABJ.* – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 88–95.
238. Mamaladze, M. Clinical parallels in treatment of reversible pulpitis / M. Mamaladze, M. Ustiashvili // *Georg. Med. News.* – 2013. – № 219. – P. 14–22.
239. Masticatory tensile developed in upper anterior teeth with chronic apical periodontitis. A finite-element analysis study / C. M. Petcu, D. Nitoi, V. Mercur [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 587–592.
240. Maternal nicotine induces collagen type IV changes in the mice lung parenchyma and its vessels / Sh. Mohammadi, R. N. Mohammad, J. Mehdi [et al.] // *Tanaffos.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 32–37.
241. Mathematical-cartographic modeling and forecasting of caries and acute apical periodontitis incidence in pediatric population / N. M. Agarkov, S. N. Gontarev, V. D. Lutsenko [et al.] // *Stomatologiya (Mosk).* – 2017. – Vol. 96, № 6. – P. 48–55.
242. Menzies, R. A. Assessment of apical periodontitis in dogs and humans: a review / R. A. Menzies, A. M. Reiter, J. R. Lewis // *J. Vet. Dent.* – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 8.
243. Microbial analysis of root canal and periradicular lesion associated to teeth with endodontic failure / R. S. Pereira, V. A. A. Rodrigues, W. T. Furtado [et al.] // *Anaerobe.* – 2017. – Vol. 48. – P. 12–18.

244. Microflora in teeth associated with apical periodontitis: a methodological observational study comparing two protocols and three microscopy techniques / N. Richardson, N. J. Mordan, J. A. Figueiredo [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2009. – Vol. 42, № 10. – P. 908–921.
245. Microflora of root filled teeth with apical periodontitis in Latvian patients / A. Mindere, R. Kundzina, V. Nikolajeva [et al.] // *Stomatologija.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 116–121.
246. Monocyte chemotactic protein-3: possible involvement in apical periodontitis chemotaxis / A. Dezerega, C. Osorio, J. Mardones [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2010. – Vol. 43, № 10. – P. 902–908.
247. Multiple myeloma cells expressing low levels of CD138 have an immature phenotype and reduced sensitivity to lenalidomide / Y. Kawano, S. Fujiwara, N. Wada et al. // *Int J Oncol* 2012. – Vol. 41(3). – P. 876–884.
248. Multiple osteolytic lesions of intraosseous adenoid cystic carcinoma in the mandible mimicking apical periodontitis / M. Grimm, T. Henopp, S. Hoefert [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2012. – Vol. 45, № 12. – P. 1156–1164.
249. Nikoloudaki, G. E. Evaluation of the root and canal morphology of maxillary permanent molars and the incidence of the second mesiobuccal root canal in Greek Population using cone-beam computed tomography / G. E. Nikoloudaki, T. G. Kontogiannis, N. P. Kerezoudis // *Open Dent J.* – 2015. – Vol. 31, № 9. – P. 267–272.
250. Nikraves, M. R. Pattern of collagen IV expression in glomerular and mesangial basement membrane during fetal and postnatal period of BALB/c mice / M. R. Nikraves, M. Jalali, M. H. Karimfar [et al.] // *Journal of Cell and Molecular Research.* – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 90–95.
251. One-versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study / J. Vera, J. F. Siqueira Jr., D. Ricucci [et al.] // *J. Endod.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – P. 1040–1052.

252. Ossifying fibroma misdiagnosed as chronic apical periodontitis / F. M. de Moraes Ramos-Perez, U. N. Soares, Y. T. Silva-Sousa [et al.] // *J. Endodont.* – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 546–548.
253. Ozbek, S. M. Detection of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis lesions by real-time PCR / S. M. Ozbek, A. Ozbek, M. S. Yavuz // *Med. Oral Patol. Oral Cirug. Bucal.* – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 811–816.
254. Pathogenetic aspects of dental pulp pathology / E. V. Shchetinin, S. V. Sirak, A. B. Khodzhayan [et al.] // *Medical News of the North Caucasus.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 187–191.
255. Periapical fluid RANKL and IL-8 are differentially regulated in pulpitis and apical periodontitis / D. K. Rechenberg, N. Bostanci, M. Zehnder, G. N. Belibasakis // *Cytokine.* – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 116–119.
256. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study / A. Spahr, E. Klein, N. Khuseyinova [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, № 5. – P. 554–559.
257. Polymorphism of the FcγRIIIa gene and post-treatment apical periodontitis / J. F. Siqueira Jr., I. N. Rocas, J. C. Provenzano, B. P. Guilherme // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 10. – P. 1345–1348.
258. Postoperative pain after foraminal enlargement in anterior teeth with necrosis and apical periodontitis: a prospective and randomized clinical trial / E. J. Silva, K. Menaged, N. Ajuz [et al.] // *J. Endod.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 173–176.
259. Prevalence and activity of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis lesions / K. Hernadi, A. Szalmas, R. Mogyrosi [et al.] // *J. Endod.* – 2010. – Vol. 36, № 9. – P. 1485–1489.

260. Prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in a Kosovar adult population / B. Kamberi, V. Hoxha, M. Stavileci [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2011. – № 11. – P. 32.
261. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates / L. Castellanos-Cosano, G. Machuca-Portillo, J. J. SeguraSampedro [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cirug. Bucal*. – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 773–779.
262. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal fillings in population of Zagreb, Croatia: a cross-sectional study / J. Matijevic, T. CizmekovicDadic, G. PrpicMehicic [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 679–687.
263. Prevalence of apical periodontitis detected in cone beam CT images of a Brazilian subpopulation / L. M. Paes da Silva Ramos, R. FernandesOrdinola-Zapata, M. A. Hungaro Duarte, A. L. AlvaresCapeloza // *Dent. Maxil. Fac. Radiol.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1259/dmfr/80179163> (дата обращения: 23.11.2020).
264. Prevalence of *Enterococcus faecalis* in saliva and filled root canals of teeth associated with apical periodontitis / Q. Q. Wang, C. F. Zhang, C. H. Chu, X. F. Zhu // *Int. J. Oral Sci.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 19–23.
265. Prevalence, phenotype, and genotype of *Enterococcus faecalis* isolated from saliva and root canals in patients with persistent apical periodontitis / X. Zhu, Q. Wang, C. Zhang [et al.] // *J. Endod.* – 2010. – Vol. 36, № 12. – P. 1950–1955.
266. Pulpal changes associated with advanced periodontal disease: A histopathological study / G. Siddharth, R. G. Sushama, H. S. Sheethal, N. S. Priya // *J Oral MaxillofacPathol.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 58–63.
267. Quantification of cultivable bacteria and endotoxin in post-treatment apical periodontitis before and after chemo-mechanical preparation / M. S. Endo, F. C. Martinho, A. A. Zaia [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31, № 10. – P. 2575–2583.

268. Ray, J. J. Healing of apical periodontitis through modern endodontic retreatment techniques / J. J. Ray, T. C. Kirkpatrick // *Gen. Dent.* – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 19–23.
269. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin expression in chronic apical periodontitis: possible association with inflammatory cells / R. Fan, B. Sun, C. F. Zhang [et al.] // *Chine Med. J.* – 2011. – Vol. 124, № 14. – P. 2162–2166.
270. Resolution of maxillary sinus mucositis after endodontic treatment of maxillary teeth with apical periodontitis: a cone-beam computed tomography pilot study / B. Nurbakhsh, S. Friedman, G. V. Kulkarni [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 11. – P. 1504–1511.
271. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures / M. Y. Chen, K. L. Chen, C. A. Chen [et al.] // *Int. Endod. J.* – 2012. – Vol. 45, № 3. – P. 294–305.
272. Ricucci, D. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings / D. Ricucci, J. F. Siqueira Jr. // *J. Endod.* – 2010. – Vol. 36, № 8. – P. 1277–1288.
273. Ricucci, D. Recurrent apical periodontitis and late endodontic treatment failure related to coronal leakage: a case report / D. Ricucci, J. F. Siqueira Jr. // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 1171–1175.
274. Ricucci, D. Endodontics: Clinical-biological aspects. Part 2. / D. Ricucci, J. Siqueira. – M. : Alphabet, 2015. – 428 p.
275. Risk score algorithm for treatment of persistent apical periodontitis / V. S. Yu, L. W. Khin, C. S. Hsu [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93, № 11. – P. 1076–1082.
276. Root canal treatment of an immature dens invaginatus with apical periodontitis: a case report / F. W. Paula-Silva, C. T. Rocha, D. S. Flores [et al.] // *J. Dent. Child.* – 2011. – Vol. 78, № 1. – P. 66–70.

277. Rotstein, I. Interaction between endodontics and periodontics / I. Rotstein // *Periodontol* 2000. – 2017. – Vol. 74, № 1. – P. 11–39.
278. Shenoy, N. Endo-periolesions: diagnosis and clinical considerations / N. Shenoy, A. Shenoy // *Indian J Dent Res.* – 2010. – Vol. 21(4). – P. 579–585.
279. Simvastatin suppresses osteoblastic expression of Cyr61 and progression of apical periodontitis through enhancement of the transcription factor Forkhead/winged helix box protein O3a / L. D. Lin, S. K. Lin, Y. L. Chao [et al.] // *J. Endod.* – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 619–625.
280. Siqueira, J. F. Jr. Microbial Community Profiling Using Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) and Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE) / J. F. Jr. Siqueira, M. Sakamoto, A. S. Rosado // *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. 139–152.
281. Siqueira, J. F. Jr. The Oral Microbiota in Health and Disease: An Overview of Molecular Findings / J. F. Jr. Siqueira, I. N. Rocas // *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. 127–138.
282. Slots, J. Multi-omics analysis of periodontal pocket microbial communities pre- and posttreatment / J. Slots et al. // *mSystems* – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 16–17.
283. Sooratgar, A. Management of an endodontic-periodontal lesion in a maxillary lateral incisor with palatal radicular groove: a case report / A. Sooratgar, M. Tabrizzade, M. Nourelahi [et al.] // *Iran Endod J.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 142–145.
284. Splinting of teeth following trauma: a review and a new splinting recommendation / B. Kahler, J. Y. Hu, C. S. Marriot-Smith, G. S. Heithersay // *Aust Dent J.* – 2016. – Vol. 61 – P. 59–73.
285. Sunay, H. Expression of interleukin-17F in human apical periodontitis lesions / H. Sun, S. Li // *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh TsaChih Ch.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 345–349.

286. Symptomatic and asymptomatic apical periodontitis associated with red complex bacteria: clinical and microbiological evaluation / A. Buonavoglia, F. Latronico, C. Pirani [et al.] // *Odontology*. – 2013. – Vol. 101, № 1. – P. 84–88.
287. Tang, H. Autotransplantation of mature and immature third molars in 23 Chinese patients: a clinical and radiological follow-up study / H. Tang, Z. Shen, M. Hou, L. Wu // *BMC Oral Health*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 163.
288. Taylor, C. R. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist / C. R. Taylor, R. J. Cote. – Philadelphia, 1994. – 236 p.
289. The application of cone-beam computed tomography in diagnosing the lesions of apical periodontitis of posterior teeth / L. Ma, F. L. Zhan, L. H. Qiu, M. Xue // *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 442–446.
290. The involvement of platelet-derived growth factor-A in the course of apical periodontitis / L. Wang, R. Zhang, H. Xiong, B. Peng // *Int. Endod. J.* – 2011. – Vol. 44, № 1. – P. 65–71.
291. Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis / N. Yamauchi, S. Yamauchi, H. Nagaoka [et al.] // *J. Endod.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 390–397.
292. Toure, B. Acute apical periodontitis and vertical root fracture of the same tooth: a case report / B. Toure, Y. Boucher // *J. Oral Sci.* – 2013. – Vol. 55, № 2. – P. 187–190.
293. Treatment of biologic with invasion and apical periodontitis / S. H. Kim, V. A. Tramontina, S. M. Luczyszyn [et al.] // *Dent. Today*. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 114.
294. Trope, M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis / M. Trope // *Dent. Clin. N. America*. – 2010. – Vol. 54, № 2. – P. 313–324.
295. Unicysticameloblastoma mimicking apical periodontitis: a case series / R. O. Gondak, A. C. Rocha, J. G. Neves Campos [et al.] // *J. Endod.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 145–148.

296. Urinary collagen IV and nGST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes-a pilot study / T.J. Cawood, M. Bashir, J. Brady, [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 219–225.
297. Urinary type IV collagen in nondiabetic kidney disease / Y. Furumatsu, Y. Nagasawa, T. Shoji [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 117, № 2. – P. 160–166.
298. VEGF in tumor progression and targeted therapy / V. P. Chekhonin, S. A. Shein, A. A. Korchagina [et al.] // *Curr. Cancer Drug. Targets.* – 2013. – Vol. 13 (4). – P. 423–443.
299. Vertucci, F. J. Root canal morphology and its relationship to endodontic procedures / F. J. Vertucci // *Endod. Topics.* – 2005. – № 10. – P. 3–29.
300. Wesselink, P. R. The accidental detection of apical periodontitis / P. R. Wesselink // *Ned. Tijdschr. Tandheelkund.* – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 205–208.
301. Wilson, T. G. Fundamentals of periodontics / T. G. Wilson, K. S. Kornman. – Tokyo: Quintessence Publishing Co, 1996. – 564 p.
302. Xia, G. Expression and significance of vascular endothelial growth factor receptor 2 in bladder cancer / G. Xia // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175(4). – P. 1195–1196.
303. Yang, Y. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study / Y. Yang, C. F. Peng, M. Qin // *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh TsaChih.* – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 81–85.
304. Yue, L. Problem solving in endodontic diseases: VI. Correlation of clinical diagnosis, prognosis and histopathologic signs of apical periodontitis (II) / L. Yue // *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh TsaChih.* – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 245–248.